



N° :

Année : 2019 – 2020

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

AKA AHONE LEANDRE MONIQUE

Evaluation de l'activité antipyrétique et du risque
hypothermisant d'un extrait hydro-éthanolique de l'écorce
de racines de *Dichrostachys cinerea* L. Wight et Arn.
(Fabaceae)

Soutenue publiquement le

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur INWOLEY KOKOU ANDRE, Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Madame IRIE-N'GUESSAN AMENAN, Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs	: Monsieur OUATTARA MAHAMA, Maître de Conférences Agrégé
	: Madame SANGARE-TIGORI BEATRICE, Maître de Conférences Agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires

Professeur RAMBAUD André
Professeur FOURASTE Isabelle
Professeur BAMBA Moriféré
Professeur YAPO Abbé †
Professeur MALAN Kla Anglade
Professeur KONE Moussa †
Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur

Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag. IRIE-N'GUESSAN G.

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag. DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal

Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Secrétaire Principal Adjoint

Monsieur OUATTARA Nagneltaha Honorine

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ABROGOUA Danho Pascal

Pharmacie Clinique

AMARI Antoine Serge G.

Législation

AMIN N'Cho Christophe

Chimie Analytique

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie

GBASSI Komenan Gildas

Chimie Physique Générale

	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie-Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mmes	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
MM.	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

YAYO Sagou Eric

Biochimie et Biologie Moléculaire

ZINZENDORF Nanga Yessé

Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire

Immunologie

ADJAMBRI Adia Eusebé

Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold

Pharmacognosie

Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline

Immunologie

AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.

Pharmacie Galénique

ALLA-HOUNSA Annita Emeline

Santé Publique

M. ANGORA Kpongbo Etienne

Parasitologie-Mycologie

Mmes AYE-YAYO Mireille

Hématologie

BAMBA-SANGARE Mahawa

Biologie Générale

BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.

Hématologie

MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher

Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane

Santé Publique

COULIBALY Songuigama

Chimie organique, Chimie Thérapeutique

Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma

Hématologie

MM. EFFO Kouakou Etienne

Pharmacologie

Mme. KABLAN-KASSI Hermance

Hématologie

KABRAN Tano Kouadio Mathieu

Immunologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine

Santé Publique

M. KONAN Konan Jean Louis

Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme KONATE Abibatou

Parasitologie-Mycologie

M. KOUAME Denis Rodrigue

Immunologie

Mme KOUASSI-AGBESSI Thérèse

Bactériologie-Virologie

MM. KPAIBE Sawa André Philippe

Chimie Analytique

N'GUESSAN Alain

Pharmacie Galénique

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul

Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme VANGA-BOSSON Henriette

Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM. AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM. BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes. DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
M. KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM. KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
KOFFI Kouamé	Santé Publique
KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM. LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie

	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	TANO-H-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Santé publique - Biostatistiques
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
	YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM.	YAO Jean Simon N'Ghorand	Chimie Générale
	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
	YEHE Désirée Mariette	Chimie Générale
	ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feue	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant

Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie

3- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion-Comptabilité
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Hygiène Hospitalière

**COMPOSITION DES DÉPARTEMENTS
DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	APETE-TAHOU Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Assistante
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADIKO Aimé Cézaire ADJAMBRI Adia Eusèbe AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S. DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABLAN-KASSI Hermance KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue KAMAGATE Tairatou YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-assistante Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe GBASSI Komenan Gildas BONY Nicaise François	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KPAIBE Sawa André Philippe BROU Amani Germain	Maître-Assistant Assistant

HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
TRE Eric Serge	Assistant
YAO Adjoa Marcelle	Assistante
YAO Jean Simon N'Ghorand	Assistant
YEHE Désirée Mariette	Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Maître-Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	BARRO-KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOI-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Professeur titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur N'GUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO-KOUASSI Awa	Maître-Assistante Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold ADIKO N'dri Marcelline AKOUBET-OUAYOGODE Aminata ODOH Alida Edwige	Maître-Assistant Chargée de recherche Assistante Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KOUAKOU-SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal IRIE-N'GUESSAN Amenan G.	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne AMICHIA Attoumou M. BROU N'Guessan Aimé DJADJI Ayoman Thierry Lenoir DOFFOU Oriadje Elisée KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Maître-Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien DIAKITE Aissata KOUAKOU-SACKOU J. MANDA Pierre OGA Agbaya Stéphane SANGARE-TIGORI Béatrice	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	TIADE-TRA BI Marie Laure	Assistante

DEDICACES

A DIEU TOUT PUISSANT,

Créateur de l'univers, maître du temps et des circonstances, tu m'as soutenu depuis le commencement jusqu'à la fin.

Sois glorifié au travers de cette thèse.

Amen !

A mon père **AKA BARTHELEMY KIRIOUA,**

Cher père, merci de m'avoir inscrite à l'école malgré tout.

Merci pour ton soutien,

Merci pour ta présence auprès de nous,

Merci pour tout ce que tu as fait pour nous et tu continues encore de faire,

Merci pour l'amour que tu as pour chacun de tes enfants.

Pour certains, tu n'es pas le meilleur. Mais pour moi, tu restes le meilleur PAPA, mon ami. Ce travail est le fruit de ce que tu as semé.

Dieu te bénisse et te garde !

A ma mère **EKPONON KOCO HENRIETTE,**

Merci de m'avoir donné la vie et la joie.

Merci pour ta présence et ton soutien.

Ton courage et ta détermination ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tu es pour moi une source de motivation.

Dieu te bénisse et te garde !

A mon fiancé **KOFFI KAN RODRIGUE,**

Qui a su m'épauler et m'encourager à aller plus loin malgré la distance qui nous sépare, quoique cela nous coûte. Merci pour ton soutien.

Dieu te bénisse et te garde mon RORO !

A ma fille chérie **KOFFI MARIE- ZERESH CHARITY,**

Ta présence m'a donné la joie et la force pour aller jusqu'au bout de ce travail. Puisse Dieu t'accorder la santé et te permettre de grandir en intelligence et en sagesse pour réussir et faire mieux que ta maman

Je t'aime Choupie !

A mon oncle **Dr KAMENAN BOUA ALEXIS THIERRY,**

Merci tonton pour ce grand geste d'amour et de soutien depuis mon admission en 2^{ème} année. Reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Dieu te bénisse et te garde !

A mon oncle **MEA MOUNOU ABEL,**

Merci pour tes prières et ton soutien.

Dieu te bénisse et te garde !

A mes frères et sœurs **AKA STEPHANE, AKA CHRISTELLE,
AKA MICHELLE, AKA ROXANE,**

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments que je vous porte
et de l'attachement qui nous unit.*

Ce travail est le vôtre.

Dieu vous bénisse et vous garde !

A tous mes oncles et tantes particulièrement **EPKONON
KANGAH,**

Merci pour votre aide, votre sollicitude et vos conseils.

Dieu vous bénisse et vous garde !

A mon parrain **Dr KEI KIAN TOUALY ERIC,**
Merci pour tes conseils et ton soutien depuis le début.
Dieu te bénisse et te garde !

A mon amie, ma juju, **ADJOBI CHARITY**
"titi", tu es spéciale pour moi.
Merci pour ces années d'étude que nous avons passées ensemble.
Merci pour ce que tu continues de faire. Bisou ma puce.
Dieu te bénisse et te garde !

A mes amies "les filles du palier A4",

ADOTE ISMELLE FLORIDA, *merci" maflo"*

DJOMAN ADJOBA JOSEE, *merci "maman jo"*

ELLOKO ACOUBA MARILYNE, *merci "maman carlyne"*

KOFFI WANZE PAULE- ANGE, *merci" popo"*,

KOMENAN MARIE FAUSTINE, *merci mon bébé Faustine*

FRY SANDRINE EMMA, *merci" sanhan"*

BODJE CARINE, *merci "maman caca"*

A mon groupe de travail "le gbonhi des baoulés",

N'goran Edwige, Koffi Jean-Baptiste, Kouakou Elvis, Konan Armand, Amani Casimir, merci pour le soutien, ces moments de joie et de difficultés que nous avons passés ensemble.

Dieu vous bénisse et vous garde !

A ma 2^{ème} famille la PHARMA 35,

Merci chers frères et chères sœurs. Je vous aime !

Aux grandes familles EPKONON et KAMENAN,

Merci infiniment !

REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont à l'endroit de toutes les personnes qui ont apporté un soutien à ce travail. Il s'agit, en particulier de :

- Professeur N'GUESSAN-IRIE pour l'encadrement et son soutien à la réalisation de ce travail ;
- Docteur EFFO ETIENNE pour son aide, sa disponibilité et tous ses conseils.
- Le personnel du laboratoire de pharmacologie en particulier MM. OUOPLE CLEMENT et KOUA KADIO DONALD pour leur disponibilité et leur soutien.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY,
Monsieur le Professeur INWOLEY KOKOU ANDRE

- *Professeur Titulaire d'Immunologie au Département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Directeur, par intérim, du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le VIH SIDA et les infections opportunistes (CeDReS) au CHU de Treichville ;*
- *Docteur de l'Université Paris VII, option Immunologie ;*
- *Pharmacien, Biologiste des Hôpitaux ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan.*
- *Membre de la SOPHACI (Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire)*

Cher maître,

Malgré vos charges, vous avez accepté spontanément de présider notre jury de thèse

Vous êtes d'une simplicité et d'une humilité qui étonnent mais qu'on ne peut qu'admirer.

Nous avons eu la chance et le plaisir de profiter de vos enseignements limpides.

Nous en sommes à la fois honorés et reconnaissants.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre vive gratitude et notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTRICE DE THESE

Madame le Professeur N'GUESSAN-IRIE GENEVIEVE

- *Maître de Conférences Agrégé en Pharmacologie ;*
- *Enseignante-Chercheure en Pharmacologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY*
- *Vice-doyen chargé de la pédagogie*
- *Docteur de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY en Pharmacologie ;*
- *DES de Pharmaco thérapeutique*
- *DEA de Physiologie Animale*
- *CES de Parasitologie*
- *CES d'Immunologie*
- *CES d'Hématologie-Biologie*
- *Pharmacien au Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Cocody Abidjan ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan ;*
- *Membre de la SOPHACI (Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire) ;*
- *Membre de la SOPHATOX-Burkina (Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina) ;*
- *Membre de la SOAP (Société Ouest Africaine de Pharmacologie)*
- *Membre de la SFE (Société Française d'Ethnopharmacologie).*

Cher maître,

Notre admiration pour vous est d'autant plus grande que vous savez associer vos responsabilités administratives et celles d'enseignants.

Vous avez initié ce travail pour lequel vous n'avez ménagé ni vos efforts, ni votre temps. Auprès de vous, nous avons toujours trouvé réconfort moral et conseils pour supporter les coups durs que nous réserve la vie.

Ce travail est aussi le fruit de vos efforts. Trouvez ici l'expression de nos vifs remerciements et profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- *Professeur Agrégé de Chimie Médicinale*
- *Pharmacien, Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I.*
- *Directeur Adjoint de la Direction de la Pharmacie, Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire, chargé de l'inspection pharmaceutique*
- *Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments à usage humain,*
- *Membre du Comité technique consultatif « inspection pharmaceutique » de la Cellule pour l'Harmonisation de la Règlementation et la Coopération Pharmaceutique (CHRCF) de l'UEMOA*
- *Membre de la Liste des Experts du Médicament Vétérinaire (LEMV) de l'UEMOA*
- *Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire*
- *Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé*
- *Thématique de recherche lauréate du Programme d'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique en Côte-d'Ivoire de 2015 (PASRES)*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)*
- *Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCT France)*
- *Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*

Cher maître,

Nous avons été particulièrement touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants pour les conseils que vous nous avez toujours prodigués lors de vos brillants enseignements.

Permettez-nous de vous remercier et de vous exprimer notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur SANGARE-TIIGORI BEATRICE

- *Professeur en Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Docteur en pharmacie*
- *Titulaire d'un Doctorat (PhD) en Toxicologie*
- *Experte en Toxicologie et Produits Pharmaceutiques près les Tribunaux de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacien analyste au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP)*
- *Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Valorisation de la Pharmacopée Africaine (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Titulaire du DESS de Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)*
- *Membre de la Société Française de Toxicologie (SFI)*
- *Membre du Bureau National d'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire (Conseil central 3)*

Cher maître,

Nous avons été sensibles à vos qualités d'enseignante doublées de vos qualités humaines.

Nous admirons la simplicité, le calme et l'enthousiasme avec lesquels vous nous avez toujours reçus et conseillés.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites de compter parmi nos juges.

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACCRONYMES

AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Sante
AINS	: Anti-inflammatoire Non Stéroïdiens
AMPc	: Adénosine Mono phosphate Cyclique
Cox1	: Cyclo-oxygénase 1
Cox2	: Cyclo-oxygénase 2
DC	: <i>Dichrostachys cinerea</i>
ETOH	: Ethanol
g	: Gramme
GPI	: Glicosylphosphidylinositol
H	: Heure
IL-6	: Interleukine 6
INF	: Interféron
kg	: Kilogramme
LPS	: Lipopolysacharride
MAA	: Méthyl Amino antipyrine
mg	: Milligramme
ml	: Millilitre
min	: Minute

NaCl	: Chlorure de Sodium
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OVLT	: Organum vasculum des lamines terminalis
PC	: Poids Corporel
PG	: Prostaglandine
PGE1	: Prostaglandine E1
PGE2	: Prostaglandine E2
PGG2	: Prostaglandine G2
PGH	: Prostaglandine H
PGI2	: Prostaglandine I2
PNTPM	: Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle
SNC	: Système Nerveux Central
TNF	: Tumor Necrosis Factor (Facteur de Nécrose Tumoral)
°C	: Degrés Celsius
%	: Pourcentage
±	: Plus ou moins

TABLE DES MATIERES

	Page
LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACCRONYMES	XXVII
LISTE DES FIGURES	XXXII
LISTE DES TABLEAUX	XXXIII
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	4
I. LA FIEVRE	5
I.1 Définitions	5
I.1.1 Température corporelle normale	5
I.1.2 Hyperthermie et Fièvre	6
I.2 Étiologie de la fièvre	6
I.2.1 Pyrogènes exogènes	7
I.2.2 Pyrogènes endogènes	7
I.3 Mécanismes de la fièvre	7
I.4 Mesure de la température	10
I.5 Méthodes physiques utilisées pour baisser la fièvre	10
II. MEDICAMENTS ANTIPYRETIQUES	11
II.1 Molécules disponibles	11
II.1.1 Paracétamol	11
II.1.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	11
II.1.3 Métamizole	12
II.2 Mécanismes d'action	12
II.2.1 Paracétamol	12
II.2.2 Antiinflammatoires non stéroïdiens	12

II.2.3	Métamizole	15
II.3	Effets indésirables.....	15
II.3.1	Paracétamol	15
II.3.2	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	16
II.3.3	Métamizole	16
III.	PLANTES MEDICINALES A USAGE ANTIPYRETIQUE.....	17
III.1	Revue de la littérature.....	17
III.2	Méthodes d'évaluation préclinique de l'activité antipyrétique	18
III.2.1	Méthode d'étude de l'activité antipyrétique par la levure de bière..	18
III.2.2	Méthode d'étude de l'activité antipyrétique par le lait de vache	19
III.2.3	Méthode d'étude de l'activité antipyrétique par l'huile essentielle de térébenthine	20
III.2.4	Méthode d'étude de l'activité antipyrétique par la D-amphétamine	20
IV.	<i>Dichrostachys cinerea</i> (Fabaceae).....	21
IV.1	Description botanique.....	21
IV.2	Taxonomie	23
IV.3	Usages traditionnels.....	23
IV.4	Composition chimique.....	24
IV.5	Propriétés pharmacologiques.....	24
	DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	25
I.	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	26
II.	MATERIEL ET METHODES.....	26
II.1	Matériel.....	26
II.1.1	Matériel végétal.....	26
II.1.2	Matériel animal.....	26
II.1.3	Appareillage	28

II.1.4	Réactifs et solvants	29
II.2	Méthodes.....	30
II.2.1	Type, cadre et durée d'étude	30
II.2.2	Obtention de la drogue végétale.....	30
II.2.3	Préparation de l'extrait hydro-éthanolique de <i>Dichrostachys cinerea</i>	31
II.2.4	Préparation des doses à administrer	33
II.2.5	Etude de l'activité antipyrétique	34
II.2.6	Traitement et analyse des données	37
III.	RESULTATS	38
III.1	Rendement de l'extraction.....	38
III.2	Activité antipyrétique	39
III.2.1	Cinétique de l'effet antipyrétique de <i>Dichrostachys cinerea</i> sur l'hyperthermie induite par la levure de bière.....	39
III.2.2	Cinétique de l'effet antipyrétique de <i>Dichrostachys cinerea</i> sur l'hyperthermie induite par la térébenthine.....	41
III.3	Risque hypothermisant	43
IV.	DISCUSSION	44
	CONCLUSION	44
	REFERENCES	44

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : Mécanisme d'appartition de le fièvre	9
Figure 2 : Mécanisme d'action des AINS	14
Figure 3 : <i>Dichrostachys cinerea</i> (L.) Wight et arn. (Fabaceae)	22
Figure 4 : Rat Albinos (<i>Rattus norvegicus</i>) utilisé pour l'étude	27
Figure 5 : Thermomètre Digital TMP 812 RS	28
Figure 6 : Ecorces de racines pulvérisées de <i>Dichrostachys cinerea</i> (Fabaceae)	31
Figure 7: Schéma synoptique de la préparation de l'extrait hydro-éthanolique des écorces de racines de <i>Dichrostachys cinerea</i>	32
Figure 8 : Extrait hydro-éthanolique séché des écorces de racines de <i>Dichrostachys cinerea</i>	33
Figure 9 : Mesure de la température rectale de rats	37
Figure 10: Activité antipyrétique de l'extrait hydro-éthanolique de la poudre de racine de <i>Dichrostachys cinerea</i> induite par la levure de bière	39
Figure 11: Activité antipyrétique de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racine de <i>Dichrostachys cinerea</i> sur l'hyperthermie induite par l'huile essentielle de térébenthine	41
Figure 12 : Risque hypothermisant de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racine de <i>Dichrostachys cinerea</i>	43

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau I : Quelques plantes utilisées pour faire baisser la fièvre	17
Tableau II : Perte à la dessiccation et le rendement	38
Tableau III: Pourcentages d'inhibition de l'hyperthermie induite par la levure de bière	40
Tableau IV : Pourcentages d'inhibition de l'hyperthermie induite par l'huile essentielle de la térébenthine	42

INTRODUCTION

Près de 80% des populations rurales vivant dans les pays en voie de développement ont recours à la médecine traditionnelle pour leurs soins de santé (OMS, 2002). L'utilisation des plantes médicinales est justifiée par sa disponibilité et son accessibilité. En effet, l'insuffisance des infrastructures de soins de santé primaires et le coût élevé des médicaments conventionnels en font une alternative de choix chez des populations défavorisées (Tabuti *et al.*, 2003). Aussi, les plantes sont-elles plus riches en métabolites secondaires bioactifs avec une efficacité et une sélectivité spécifique (Middle-East, 2011). La valorisation des plantes à usage médical est un objectif de développement durable (ODD) et devrait être intégrée dans les systèmes officiels de santé des Etats (OMS, 2002). Dans le but de valoriser la médecine traditionnelle en Côte d'Ivoire, le ministère en charge de la santé a mis en place en 2001 un Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle (PNPMT). En 2014, le PNPMT a recensé plus de 2000 plantes utilisées par les tradipraticiens pour le traitement de nombreuses pathologies (Adzafo, 2014). Toutefois, l'OMS recommande la valorisation de la médecine traditionnelle sur la base de preuves de qualité, d'innocuité et d'efficacité (OMS, 2013). En Côte d'Ivoire, les études ethnobotaniques réalisées ont permis d'établir une liste non exhaustive d'espèces végétales utilisées en médecine traditionnelle par les populations (Adjanohoun et Aké Assi, 1979 ; Koné *et al.*, 2002). En pathologie humaine, plusieurs maladies sont associées à la fièvre.

En médecine conventionnelle, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés comme traitement de la fièvre (Sapper *et al.*, 1994). Cependant, ceux-ci présentent parfois des effets indésirables graves (Toussaint *et al.*, 2010). Par conséquent, il y a un besoin de rechercher d'autres sources de médicaments à effet antipyrétique et qui présenterait moins d'effets indésirables notamment les plantes médicinales.

Plusieurs études ont permis notamment de mettre en évidence l'activité antipyrétique de certaines plantes telles qu'*Alchornea cordifolia* (**Effo et al., 2017**), *Dicliptera verticillata* (**Sawadogo et al., 2006**). Toutefois, d'autres plantes restent à explorer parmi lesquelles *Dichrostachys cinerea* dont les propriétés analgésiques ont été démontrées (**Irié-N'guessan et al., 2017**).

Notre étude a alors recherché l'association ou non d'une propriété antipyrétique à la propriété analgésique de l'écorce de racine de *Dichrostachys cinerea* (Fabacées), une plante anti-asthmatique de la médecine traditionnelle ivoirienne. Cela d'autant plus que la propriété analgésique est bien souvent associée à une propriété antipyrétique (**Aronoff, 2011**).

Pour une meilleure compréhension, notre travail sera présenté en deux grandes parties :

- La première sera consacrée à des généralités sur la fièvre, les médicaments antipyrétiques et *Dichrostachys cinerea* (plante ayant fait l'objet de ce travail) ;
- La seconde partie portera sur le matériel, les méthodes, les résultats obtenus et la discussion qui en découle avant de conclure.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

I. LA FIEVRE

I.1 Définitions

I.1.1 Température corporelle normale

La température corporelle de l'homme varie autour d'un point d'équilibre situé à 37 °C (**Bernadini et al., 2007**). Le maintien de l'homéothermie est dû à des mécanismes de régulation permettant un équilibre entre thermolyse et thermogénèse. Le centre de la thermorégulation est situé dans la région pré-optique de l'hypothalamus antérieur et a pour rôle le maintien de la température centrale autour du point d'équilibre (**Bourrillon, 2005**).

Cependant, il convient d'être vigilant et de mesurer la température corporelle dans des conditions standardisées. En effet, elle est largement dépendante du site et des conditions de mesure. De nombreux facteurs physiologiques peuvent aussi la modifier (**Kaplanski, 2002**) :

- Il existe des modifications circadiennes de la température centrale qui est plus élevée de 17 heures à 19 heures et plus basse de 02 heures à 06 heures. Ce rythme n'existe pas chez le nouveau-né. Il apparaît vers l'âge de huit semaines et atteint les valeurs adultes vers l'âge de deux ans.
- L'exercice physique peut faire augmenter la température corporelle de 2 °C (variations individuelles très marquées).
- L'alimentation joue également un rôle avec une augmentation de la température corporelle de 0,5 °C environ 3 heures après le repas.
- Les émotions, le stress, la colère entraînent une augmentation de 0,5 °C environ.
- La consommation d'alcool entraîne une discrète élévation initiale puis une diminution de la température ; Ces variations sont dose-dépendantes.
- Le cycle menstruel, la grossesse, la prise d'un traitement hormonal substitutif sont responsables de variations faibles n'excédant pas 0,5 °C.

I.1.2 Hyperthermie et Fièvre

- **Hyperthermie**

L'hyperthermie est une élévation de la température corporelle qui ne dépend pas de la commande hypothalamique. Le point d'équilibre thermique n'est pas modifié. Elle correspond à une dysrégulation des mécanismes périphériques de perte et/ou de production de chaleur (**Bourrillon, 2005**). Elle peut être provoquée par une augmentation de la thermogenèse, une température extérieure élevée, une diminution de la sudation ou une insuffisance d'apports hydriques (**Mari, 1997**).

- **Fièvre**

La fièvre se définit par une température corporelle élevée au-dessus de la plage physiologique (36,5 à 37,59 °C). Elle constitue une réponse immédiate du système immunitaire à une infection, à une blessure ou à la destruction des tissus (**Anochie, 2013**). C'est un syndrome fréquent dont la gravité est en relation avec diverses étiologies. Elle est le maître symptôme de la pathologie infectieuse, généralement une réaction accompagnant un processus inflammatoire.

L'étiologie diffère selon le type de fièvre :

- les fièvres aiguës : durée inférieure à 1 semaine
- les fièvres prolongées : durée comprise entre 1 semaine et 1 mois et
- les fièvres chroniques : durée supérieure à 1 mois (**Assé, 2016**).

I.2 Étiologie de la fièvre

La fièvre résulte de l'augmentation de la température du thermostat hypothalamique sous l'effet de substances sanguines dites pyrogènes. Les pyrogènes sont les agents responsables de la fièvre et des réactions fébriles chez les êtres humains. L'administration parentérale de produits contaminés (**Das-Reg et al., 2004**), l'implantation de dispositifs biomédicaux (**Garrana et al., 2016**) peuvent également causer la fièvre chez les humains.

I.2.1 Pyrogènes exogènes

Les pyrogènes sont des micro-organismes étrangers à l'hôte, à l'origine de son infection. Les plus connus sont des toxines produites par des bactéries. Le lipopolysaccharide (LPS) est le plus étudié de ces toxines. Les pyrogènes exogènes induisent la fièvre soit directement, soit en activant la production de pyrogènes endogènes.

I.2.2 Pyrogènes endogènes

Les pyrogènes endogènes sont des protéines solubles appartenant toutes à la famille des cytokines. Les plus connues sont l'interleukine (IL) 1 α , IL β , IL6, le Tumor Necrosis Factor (TNF) et l'interféron (INF). Ces cytokines sont produites par les leucocytes et monocytes, puis libérées dans la circulation sanguine après leur activation par les pyrogènes exogènes, par des stress cellulaires (radiations ionisantes, brûlures...) ou par les cytokines elles-mêmes.

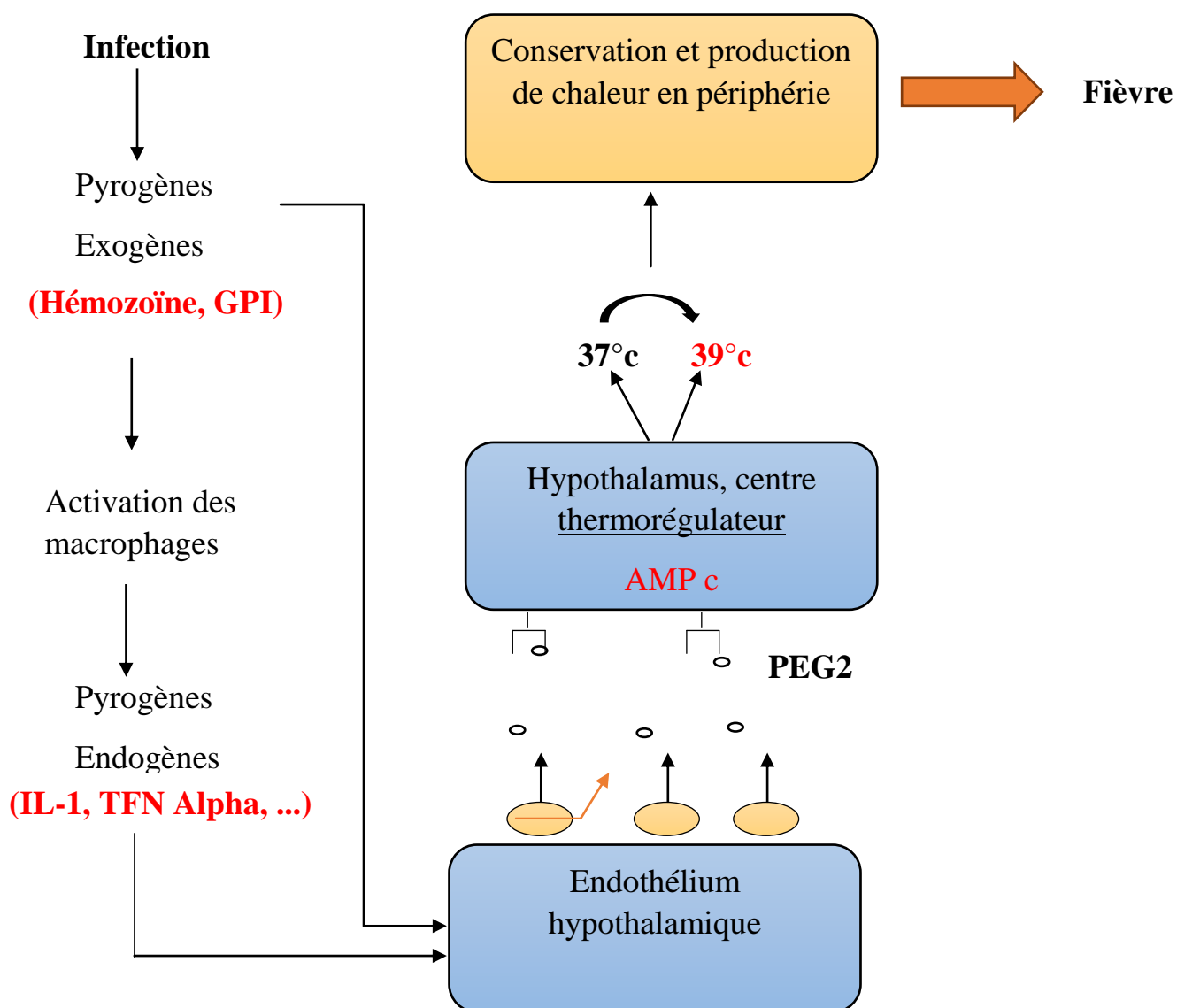
Ceci explique que la fièvre ne soit pas synonyme d'infection. Si les cellules monoculaires sont les plus importantes productrices de cytokines, la plupart des cellules de l'organisme (cellules épithéliales, cellules endothéliales, cellules fibroblastiques...), lorsqu'elles sont soumises à un stress cellulaire, peuvent aussi sécréter ces substances. Ces cytokines sont également produites au niveau central par les cellules gliales ou les neurones. Dans le système nerveux central (SNC), elles agiraient comme facteur de croissance et participeraient aux réactions d'inflammation locale.

I.3 Mécanismes de la fièvre

Les pyrogènes exogènes (LPS) et endogènes (IL-1, IL6 et INF) se fixent sur leurs récepteurs spécifiques présents sur toutes les cellules de l'organisme. Cette fixation provoque une cascade de réactions, aboutissant à une réaction pro-inflammatoire intra-cytoplasmique et à la formation de prostaglandines E2 (PGE2) à partir de l'acide arachidonique via la cyclo-oxygénase 2 (COX2)

(Poubeau, 2016) et des phospholipides membranaires via la phospholipase A2. Les PGE2 produites pénètrent dans les cellules hypothalamiques, se fixent sur leurs récepteurs spécifiques (EP3) et induisent la production de l'adénosine mono phosphate cyclique (AMPC), neurotransmetteur responsable de l'augmentation de la température du thermostat.

La figure 1 ci-après permet d'illustrer ce mécanisme **(Poubeau, 2016)**.



GPI : Glycosyl Phosphatidylinositol

IL-1 : Interleukine 1

TFN Alpha : Tumor Necrosis Factor Alpha

PEG2 : Prostaglandine E2

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

Figure 1 : Mécanisme d'apparition de la fièvre

I.4 Mesure de la température

La température peut être mesurée à l'aide d'un thermomètre à mercure ou électronique par :

- Voie rectale de préférence pendant une minute (1 mn). Elle est plus fiable mais peut entraîner des complications hémorragiques (ulcérations thermométriques) ;
- Voie orale pendant 2 mn, mais peut varier après avoir mâché un aliment, ou après avoir fumé ;
- Voie axillaire, inguinale (5 mn), mais présente parfois des difficultés liées à la maigreur.

On doit parfois ajuster la température de 0,5 °C. Les horaires de mesure sont le matin avant le lever du soleil, l'après-midi ou le soir, après 15 mn de repos, en situation pathologique, particulièrement lors de frissons, de sueurs, de signes de choc (**Astaigne, 2002**).

I.5 Méthodes physiques utilisées pour baisser la fièvre

Il existe plusieurs méthodes utilisées pour baisser la fièvre. Elles portent sur les échanges que l'organisme met naturellement en place avec le milieu extérieur pour assurer sa régulation thermique. Elles se font par :

- Evaporation (mouillage) ;
- Convection (utilisation d'un ventilateur qui potentialise l'effet du mouillage ou du déshabillage) ;
- Conduction (prise de boisson fraîche, bain frais, poche de glace) ;
- Radiation (déshabillage).

Ces méthodes physiques présentent cependant des limites car aucune méthode ne permet de les évaluer. L'efficacité est modeste ; seul le mouillage présente une preuve d'effet antipyrétique et cet effet disparaît rapidement (**Kirassian, 2015**).

II. MEDICAMENTS ANTIPYRETIQUES

Plusieurs molécules sont utilisées pour traiter la fièvre. A la différence des méthodes physiques, elles agissent sur la régulation centrale de la température.

II.1 Molécules disponibles

II.1.1 Paracétamol

Le paracétamol, encore appelé acétaminophène est la molécule de référence dans le traitement de la fièvre.

La demi-vie d'élimination est quasi-identique chez l'enfant (en dehors de la période néonatale) et chez l'adulte ; elle est comprise entre 1,5 et 3 heures. Ce temps de demi-vie n'est significativement allongé qu'en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Il peut être utilisé dès la naissance et a une excellente tolérance, en particulier digestive. La dose recommandée chez l'enfant est de 60 mg/kg/jour répartie en 3 à 4 prises par jour espacées d'au moins 6 heures. Chez l'adulte, la dose peut aller jusqu'à 4g/jour.

II.1.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont des molécules possédant des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques périphériques, antipyrétiques et anti-aggrégantes plaquettaires. L'effet anti-inflammatoire reste cependant minime aux posologies antipyrétiques et antalgiques (**Pons, 2000**). Les AINS sont plus liés aux protéines plasmatiques (95%), d'où de nombreuses interactions médicamenteuses aux sites de fixations protéique (**Guillonneau, 2005**).

La posologie de l'aspirine est de 60mg/kg/jour, soit 15 mg/kg respectivement toutes les 4 à 6 heures.

La posologie recommandée comme antipyrétique pour l'ibuprofène est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises ; les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Quant au kétoprofène, la posologie recommandée est de 0,5 mg/kg/prise, 3 à 4 fois par jour, sans dépasser 2 mg/kg/jour. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

II.1.3 Métamizole

Le métamizole aussi appelé « dipyrone », est un médicament antipyrétique, spasmolytique et analgésique de type pyrazole non-addictif ne présentant que de faibles effets anti-inflammatoires. Le métamizole est disponible sous la forme de comprimés (comprimés pelliculés ou dispersibles), de solution buvable en gouttes, de solution injectable et de suppositoires. Il est disponible en monocomposant ainsi que dans plusieurs produits d'association. La dose recommandée par voie orale chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans et plus est de 500 à 1 000 mg. Cette dose unique peut être prise jusqu'à quatre fois par jour avec 6 à 8 heures d'intervalle, pour atteindre une dose maximale journalière de 4 000 mg.

II.2 Mécanismes d'action

II.2.1 Paracétamol

Le paracétamol a son mécanisme d'action qui est mal connu. Il empêcherait la synthèse des prostaglandines uniquement au niveau central. Il ne possède donc pas d'effet anti-inflammatoire, par conséquent n'induit pas les effets indésirables des anti-inflammatoires.

L'action antipyrétique du paracétamol se ferait aussi en partie par une augmentation de la déperdition cutanée par une vasodilatation (**Staru et al., 1993**).

II.2.2 Antiinflammatoires non stéroïdiens

Ils inhibent de façon irréversible la cyclo-oxygénase (COX) et donc la synthèse de prostaglandines. Deux iso-formes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) ont été décrites jusqu'à présent.

A la COX-2, comme forme inductible, a été imputée la production de 62 prostaglandines dans les tissus inflammatoires. A la COX-1, comme forme constitutive, a été attribuée la production de prostaglandines liées aux mécanismes de régulation (cytoprotection gastro-intestinale, flux sanguin rénal...). Ainsi, l'effet anti-inflammatoire des AINS a été surtout imputé à une inhibition de la COX-2, alors que beaucoup des effets secondaires des AINS ont été imputés à l'inhibition non spécifique de la COX-1. Récemment, il a cependant été démontré que cette schématisation n'est pas entièrement correcte, la COX-1 n'est pas exprimée uniquement sous forme constitutive dans la plupart des tissus.

Certains AINS inhibent les deux (2) COX, ils sont dits classiques ou non sélectifs. D'autres inhibent sélectivement la COX-2, ils sont dits sélectifs, ce sont les coxibs (**Nicolas *et al.*, 2001**).

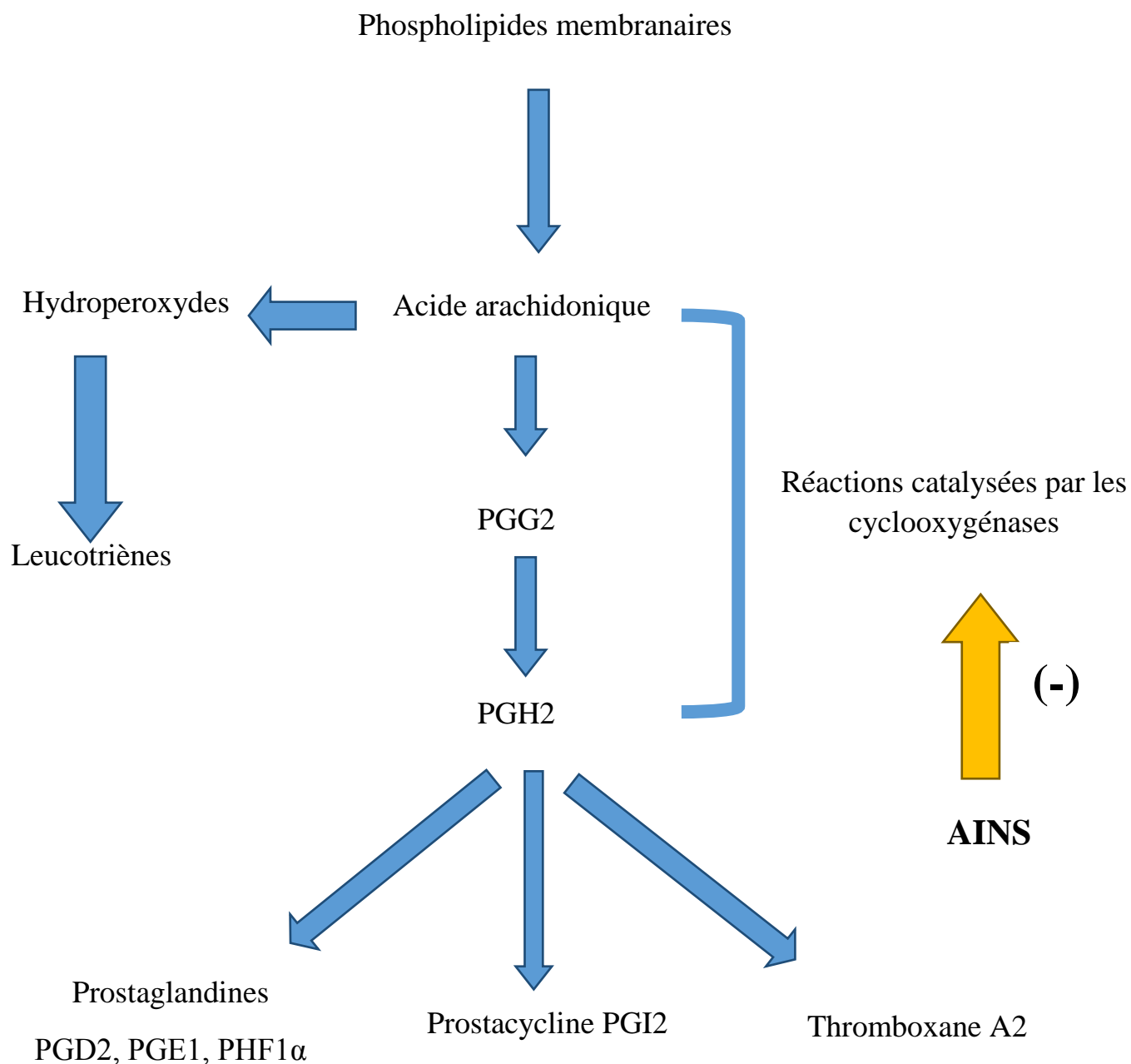


Figure 2 : Mécanisme d'action des AINS (Nicolas *et al.*, 2001)

II.2.3 Métamizole

Le mécanisme d'action du métamizole n'est pas pleinement compris. D'après certaines données, le métamizole et son principal métabolite, la 4-méthyl-amino-antipyrine (MAA), présentent un mécanisme d'action périphérique et central combiné. Une inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) est connue. Elle est basée sur l'interaction entre différentes cyclooxygénases (COX) et résulte en des modifications du métabolisme de l'acide arachidonique. Outre l'inhibition périphérique de la synthèse des PG, des activités centrales ont été supposées et documentées. Néanmoins, le tableau du mode d'action de la substance active reste incomplet à ce jour (**Fieler *et al.*, 2015**).

II.3 Effets indésirables

II.3.1 Paracétamol

C'est une molécule ayant un effet antipyrétique et un effet antalgique, avec moins d'effets indésirables contrairement aux AINS. Sa posologie journalière est de 60 mg/kg/pc. Cependant, le paracétamol présente des effets indésirables :

- Toxicité hépatique: une cytolysé hépatique pouvant survenir dans ces deux circonstances :
 - l'administration concomitante de plusieurs médicaments contenant du paracétamol sont les principales causes de surdosage
 - en cas de prise massive en une seule fois, la dose hépatotoxique étant de plus de 150 mg/kg chez l'enfant.
- Allergie
- Thrombopénie.

II.3.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS présentent plusieurs effets indésirables :

- Effets gastro-intestinaux : douleurs abdominales, hémorragie digestive, ulcères gastriques. (**Bjarnason *et al.*, 1993**).
- Effets sur le système nerveux central : céphalées, vertiges, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille (habituellement signes d'un surdosage).
- Effets hématologiques : syndromes hémorragiques avec augmentation du temps de saignement pendant 4 à 8 jours après arrêt de la prise (**Strom *et al.*, 1996**).
- Réactions d'hypersensibilité : urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.
- Effets indésirables rénaux : cas exceptionnel d'insuffisance rénale aiguë, sur terrain particulier (déshydratation, insuffisance rénale débutante, rein unique).

II.3.3 Métamizole

Le métamizole peut présenter les effets indésirables suivants :

- L'agranulocytose,
- Le choc anaphylactique,
- Les métabolites du métamizole se retrouvent dans le lait maternel dans des quantités considérables. Il est donc recommandé d'éviter son utilisation pendant l'allaitement.

III. PLANTES MEDICINALES A USAGE ANTIPYRETIQUE

III.1 Revue de la littérature

De nombreuses plantes sont utilisées pour baisser la fièvre parmi lesquelles, on peut citer celles qui figurent dans le tableau I :

Tableau I : Quelques plantes utilisées pour faire baisser la fièvre (Aké-Assi et al., 1985)

	Nom vernaculaire	Drogue	Usages
<i>Annona muricata</i> L. (Annonaceae)	<ul style="list-style-type: none"> - Sounzoum (Dioula) - Amlon (Baoulé) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fruit - Feuilles 	Le fruit se mange séché ou cru. Les feuilles s'emploient en tisane sudorifique et calmante en cas de fièvre.
<i>Erigeron floribundus</i> K. Schum. (Asteraceae)	Gotouba (Guéré)	Feuilles	Les feuilles sont froissées dans un récipient avec un peu d'eau jusqu'à obtention d'un liquide vert concentré. On ajoute du kaolin et on badigeonne le corps de l'enfant malade.
<i>Pavetta crassipes</i> K. Schum. (Rubiaceae)	Bimbéré nou (Malinké)	Feuilles	La décoction de feuilles, avec des aubergines et du piment, constitue, chez les Malinkés, une boisson efficace contre la diarrhée accompagnée de fièvre et de vomissements.
<i>Sida acuta</i> Burm. F. (Malvaceae)	Dzeu Béki (Attié)	Feuilles	Les Attiés utilisent la décoction de feuilles pour faire des bains de vapeur en cas de forte fièvre. Les feuilles fraîches triturées avec du kaolin servent ensuite à se badigeonner le corps.
<i>Uvaria afzeli</i> L. (Annonaceae)	Okpap (Adioukrou)	Ecorce de racines	Pour soigner la fièvre des nourrissons, les Adjoukrous prescrivent des bains 3 fois par jour ; triturer l'écorce de racines, en faire des suppositoires à administrer 3 fois par jour.

III.2 Méthodes d'évaluation préclinique de l'activité antipyrétique

III.2.1 Méthode d'étude de l'activité antipyrétique par la levure de bière

➤ Principe :

Il s'agit de la méthode classique de l'évaluation de l'activité antipyrétique en pharmacologie. Elle utilise le principe énoncé par **Alagawadi *et al.* (2012); Kabiru *et al.* (2015)**.

L'injection sous-cutanée d'une suspension de levure de bière à 20% à la dose de 10 ml/kg est connue produire la fièvre chez le rat. Une diminution de la température peut être obtenue par l'administration de composés ayant une activité antipyrétique. La fièvre apparaît entre 16 et 18 heures après administration de la levure de bière aux animaux. Les animaux hyperthermiques (Variation thermique comprise entre 0,5 et 0,8 °C) sont retenues pour l'expérimentation (**Vogel, 2002**).

➤ Mode opératoire

Une suspension de levure de bière 20% est préparée avec une solution de NaCl 0,9%. La température rectale initiale est enregistrée en introduisant un thermocouple à une profondeur de 2-3 cm dans le rectum (les animaux présentant une température comprise entre 36-37 °C sont retenus pour les tests). On réalise ensuite une administration sous-cutanée au dos sous la nuque de 10 ml/kg de poids corporel de la suspension de levure de bière aux rats. Puis on procède au massage du site d'injection afin d'étaler la suspension sous la peau. La température ambiante du milieu est maintenue entre 22-24 °C. Immédiatement après l'administration de la levure de bière, les aliments sont retirés. L'augmentation de la température rectale est enregistrée 18 heures après le test. 30 min après, la mesure est répétée. Les rats ayant une pyrexie satisfaisante (augmentation de la température rectale d'au moins 1 °C) sont utilisés.

Les animaux reçoivent le composé à tester ou le médicament standard par gavage. Le lot témoin recevra 0,5 ml du véhicule (NaCl 0,9 %). Le paracétamol (150 mg/kg) sera utilisé comme standard. Des doses de 50, 100 et 200 mg/kg de poids corporel des produits à tester seront administrées à 3 lots de rats. Les températures rectales sont enregistrées à nouveau, 30, 60, 90, 120 et 180 min (ou 1-4 h) après administration du produit.

III.2.2 Méthode d'étude de l'activité antipyrétique par le lait de vache

➤ Principe

C'est la méthode d'évaluation de l'activité antipyrétique qui utilise le lait animal, généralement le lait des bovins, comme substance inductrice de la fièvre telle que décrite par **Sanka *et al.* (2011)**. Le lait frais contient de l'albumine qui, lorsqu'il est porté à ébullition, coagule en libérant des éléments pyrogéniques (**Roth et Blatteis, 2014**). Une diminution de la température est observée après administration de composés ayant une activité antipyrétique.

➤ Mode opératoire

L'injection intra péritonéale du lait de vache bouilli et ramené à la température ambiante (30 °C) est effectuée sur 5 lots de 6 rats, chacun à la dose de 0,5 ml/kg de poids corporel. L'induction de la fièvre est obtenue après un délai de 3 heures. Avant l'expérimentation, la température rectale des animaux est enregistrée par insertion un bulbe bien lubrifié d'un thermomètre dans le rectum (environ 3 cm). Les animaux hyperthermiques (variation thermique entre 0,5 et 0,8 °C) sont utilisés pour la constitution de lots homogènes en température. Ensuite, les différents extraits sont administrés aux animaux, et les températures rectales sont mesurées toutes les 10 minutes pendant une heure après l'administration des extraits.

III.2.3 Méthode d'étude de l'activité antipyrétique par l'huile essentielle de térébenthine

➤ Principe :

Le principe est basé sur l'induction de la fièvre par la térébenthine (**Tung *et al.*, 2006**). L'injection sous-cutanée ou intra péritonéale de térébenthine produit la fièvre chez l'animal (rats, souris, lapins). Une diminution de la température peut être obtenue par l'administration de composés ayant une activité antipyrétique.

➤ Mode opératoire :

Les animaux sont mis à jeun pendant l'expérience mais reçoivent de l'eau. Avant l'induction de la fièvre, les rats sont pesés et leur température rectale basale, mesurée et enregistrée. L'huile essentielle de térébenthine est administrée en raison de 2 ml /kg pc par voie sous cutanée (**Tung *et al.*, 2006**). Les rats dont la température rectale a augmenté (augmentation comprise entre 0,5 et 0,8 °C) au bout d'une heure sont appelés pyrétiqes et utilisés pour l'étude.

III.2.4 Méthode d'étude de l'activité antipyrétique par la D-amphétamine

➤ Principe

L'administration de la D-amphétamine par voie intrapéritonéale chez le rat de souche Wistar induit une pyrexie. La diminution de la température constatée après administration d'une substance pharmacologique permet d'évaluer son effet antipyrétique (**Mbagwu *et al.*, 2007 ; Tarkang *et al.*, 2015**).

➤ Mode opératoire :

Des rats, de souche Wistar, des deux sexes, de poids compris entre 100 et 150 g sont mis à jeun pendant 24 heures. A l'instant initial, l'on note la température basale de tous les animaux à l'aide d'un thermomètre infrarouge. On administre

ensuite 5 mg/kg pc de D-amphétamine par voie intrapéritonéale à tous les animaux. Après 30 min, on isole les rats qui ont une température corporelle en hausse de 0,5 à 1 °C puis on les répartit en 5 lots de 4 ou 5 rats par cages. Le lot 1 est traité avec le milieu physiologique (solution saline) et constitue le témoin blanc. Le lot 2 reçoit par gavage la substance de référence (du Paracétamol 150 mg/kg) tandis que les 3 lots restants reçoivent chacun des doses différentes de la substance à testée (exemple : 100, 200 et 400 mg/kg). Les températures corporelles sont prises à 60, 120, 180 et 240 min après administration des produits. Le pourcentage de diminution de la pyrexie est déterminé et comparé à celui du témoin afin d'évaluer l'activité de chaque produit.

IV. *Dichrostachys cinerea* (Fabaceae)

IV.1 Description botanique

Dichrostachys cinerea est un arbuste de 4 à 5 m dont les feuilles sont bipennées (10 paires de pennes opposées) avec un gonflement à la base de chaque paire. Les fleurs unisexuées et stériles forment de longues aigrettes pourpres. Elles sont composées d'une partie supérieure jaune et d'une partie inférieure allant du mauve au rose. Le rachis est pubescent avec des épines axillaires. La surface de la racine est lisse (**Figure 3**).



Figure 3 : *Dichrostachys cinerea* (L.) Wight et Arn. (Fabacées)
(Source : Centre National de Floristique d'Abidjan)

IV.2 Taxonomie

Anciennement appelée *Dichostachys glomerata* Keay, sa classification selon la taxonomie est la suivante :

Règne :.....	Végétal
Embranchement :.....	Spermaphyte
Sous embranchement :.....	Angiosperme
Classe :.....	Dicotylédone
Sous-classe :.....	Dipétales
Ordre :.....	Leguminosea
Famille :.....	Fabacée
Sous famille :.....	Mimosoideae
Tribu :.....	Mimosacées
Genre :.....	<i>Dichrostachys</i>
Espèce :.....	<i>Dichrostachys cinerea</i>

IV.3 Usages traditionnels

Dichrostachys cinerea est beaucoup utilisée en médecine traditionnelle. La décoction des feuilles est utilisée pour traiter la dysenterie (**Musa et al, 2011**) et les racines utilisées pour soigner les maux de tête et l'éléphantiasis.

Les racines en infusion sont prises pour traiter la lèpre. Les racines et les feuilles écrasées sont utilisées pour traiter l'épilepsie. La plante est utilisée comme médicament vétérinaire en Inde.

Les fruits réduits en poudre sont utilisés contre les affections oculaires, les plaies, les morsures de serpent et les piqûres de scorpion (**Mabogo et Den, 1990**).

Le bois sert à fabriquer des ustensiles, des manches d'outil, des cannes de marche et des arcs ; on l'utilise occasionnellement en construction d'habitations et de piquets de clôture. On l'utilise aussi comme bois de feu et pour la production de charbon.

En Côte d'Ivoire, les Adjoukrous (peuple du sud) utilisent l'écorce des racines triturées dans de l'eau pour traiter l'asthme par instillation nasale. Les malinkés (peuple du nord) utilisent la décoction des racines comme bain de bouche dans les caries dentaires et la décoction de l'écorce des tiges comme boisson pour soulager les douleurs intercostales (**Adjanohoun et Ake-Assi, 1979**).

IV.4 Composition chimique

L'étude de la plante a montré la présence des tanins et des stéroïdes (**Banso *et al.*, 2007**), des alcaloïdes et saponosides dans l'écorce de racines (**Irié, 2013**), des dérivés mono-terpéniques (**Long *et al.*, 2009**) et des composés tri-terpéniques (**Jain *et al.*, 2003**). On note également la présence de flavonoïdes comme 3-acyl-2,3-trans-3',4', 7,8-tetrahydroxyflavane-3-ol, la composante (-) epicatechine de l'isomère du flavanolmesquitol (**Jagadeeshwar *et al.*, 2003**).

IV.5 Propriétés pharmacologiques

Plusieurs études pharmacologiques réalisées ont permis de mettre en évidence des propriétés anti-lithiasiques, diurétiques (**Jayakumari *et al.*, 2007**) et antibactériennes (**Banso *et al.*, 2007**). **Irié-N'guessan *et al.* (2011)** ont montré que cette plante possède des propriétés antispasmodiques sur la trachée de souris. Une étude plus récente, réalisée sur des rats, a mis en évidence une propriété antioxydante de la plante mais une absence de propriété anti-inflammatoire (**Irié- N'guessan *et al.*, 2017**).

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif général de cette étude était d'évaluer l'activité antipyrétique d'un extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*.

Les objectifs spécifiques qui en ont découlé étaient de :

- 1- Déterminer l'activité antipyrétique d'un extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* sur l'hyperthermie induite par la levure de bière ;
- 2- Rechercher l'activité antipyrétique d'un extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* sur l'hyperthermie induite par la térébenthine.
- 3- Mesurer l'effet d'un extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* sur la température basale.

II. MATERIEL ET METHODES

II.1 Matériel

II.1.1 Matériel végétal

Le matériel végétal était constitué de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* récoltées dans les buissons du sud-est de la Côte d'Ivoire, près de Grand-Bassam. La plante a été identifiée par un herboriste du Centre National de Floristique d'Abidjan (Côte d'Ivoire), en comparaison avec les spécimens des herbiers du Centre (*Dichrostachys cinerea* (L.) Wight et Arn ; Adjanohoun E. et Aké Assi L. 29, forêt du Banco, Côte d'Ivoire, 20 mars 1972).

II.1.2 Matériel animal

Le matériel animal était constitué de rats albinos mâles et femelles (*Rattus Norvegicus*) de la souche Wistar (**Figure 4**). Le poids des rats variait de 117 à

200 g. Les animaux ont été élevés à l'animalerie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Université Félix Houphouët-Boigny). Tous les animaux ont été maintenus dans une pièce, dans des conditions environnementales contrôlées de 24 ± 1 °C et dans un cycle de 12 h de lumière et 12 h d'obscurité. Les animaux avaient libre accès à l'eau et à la nourriture selon les recommandations de l'OCDE (OCDE, 2008).



Figure 4 : Rat Albinos (*Rattus norvegicus*) utilisé pour l'étude

II.1.3 Appareillage

II.1.3.1 Thermomètre digital TMP 812 RS

Le Thermomètre digital TMP 812 RS est un appareil muni de 12 sondes permettant ainsi de réaliser 12 prises de température rectale simultanément. La température prise s'affiche sur un écran incorporé avec 0,1°C de précision. En dessous de 0 °C, le message affiché est < 0°C ; et au-delà de 50 °C, l'appareil affiche > 50 °C.



Figure 5 : Thermomètre Digital TMP 812 RS

II.1.3.2 Autres matériels

Les autres matériels de laboratoire utilisés étaient notamment :

- Une broyeuse RETSCH de type GM 300TM conçue avec des tamis incorporés qui nous ont permis d'avoir une poudre fine pour une meilleure extraction ;
- Une balance de précision (OHAUS model : AX523/E) pour peser l'extrait de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* ;
- Une balance de précision (Denver instrument SI -602) pour la pesée de la poudre de l'écorce de racines *Dichrostachys cinerea*, et la levure de bière ;
- Des ballons à fonds plats pour les macérations du broyat ;
- Une cage d'isolement adaptée aux rats pour la prise des températures ;
- Des spatules ;
- Un entonnoir ;
- Des béchers ;
- Du papier à filtre et coton hydrophile ;
- Un agitateur magnétique de marque LabovoltTM pour l'agitation du macérât ;
- Une étuve de marque MemmertTM pour le séchage des extraits ;
- Des seringues à sonde orale pour le gavage des rats ;
- Des seringues de 2 ml pour l'injection de la levure de bière et la térébenthine ;
- Un mortier et un pilon en porcelaine pour triturer la levure de bière ;
- Un barreau aimanté.

II.1.4 Réactifs et solvants

Les réactifs et solvants étaient constitués de :

- Térébenthine (huile essentielle) (Dietaroma, Belgique) ;
- Levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*) (Arkopharma, France) ;
- Paracétamol (Doliprane®) sachet de 100 mg (Sanofi, France).
- Solution physiologique : NaCl 0,9% ;

- Eau distillée ;
- Ethanol à 96° (Cooper, France).

II.2 Méthodes

II.2.1 Type, cadre et durée d'étude

Il s'est agi d'une étude expérimentale réalisée au laboratoire de Pharmacologie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (SPB) de l'université Felix Houphouët- Boigny d'Abidjan (Côte d'Ivoire). Elle s'est déroulée du 15 février au 29 avril 2019.

II.2.2 Obtention de la drogue végétale

Les écorces des racines ont été prélevées des racines, lavées à l'eau de robinet, et séchées à l'abri du soleil sur les paillasses du laboratoire de Pharmacologie de l'UFR SPB de l'Université Félix Houphouët -Boigny. Le séchage a été réalisé pendant deux semaines à la température ambiante du laboratoire. Les écorces sèches obtenues ont été pulvérisées avec un broyeur mixeur (Broyeuse Retsch type GM 300) pour obtenir une poudre (**figure 6**). Cette poudre a été conservée dans un bocal propre.



Figure 6 : Ecorces de racines pulvérisées de *Dichrostachys cinerea* (Fabacées)

II.2.3 Préparation de l'extrait hydro-éthanolique de *Dichrostachys cinerea*

Pour la préparation de l'extrait hydro-éthanolique, 200 grammes de la poudre fine des écorces de racines de *Dichrostachys cinerea* ont été macérés pendant 24 heures à température ambiante dans un ballon en verre contenant 2 litres d'une solution hydro-éthanolique (Ethanol/eau : 50/50). Le filtrat obtenu après décantation passive et filtration (coton + papier filtre) a été évaporé sous pression réduite à 45 °C pour obtenir un extrait pulvérulent (**figure 7**). Cet extrait a été conservé dans un récipient en verre recouvert de papier parafilm (**figure 8**) et gardé au réfrigérateur entre 7-8 °C. Le rapport du poids initial de la poudre d'écorces séchées au poids final de l'extrait hydro-éthanolique, après évaporation, constitue le rendement d'évaporation.

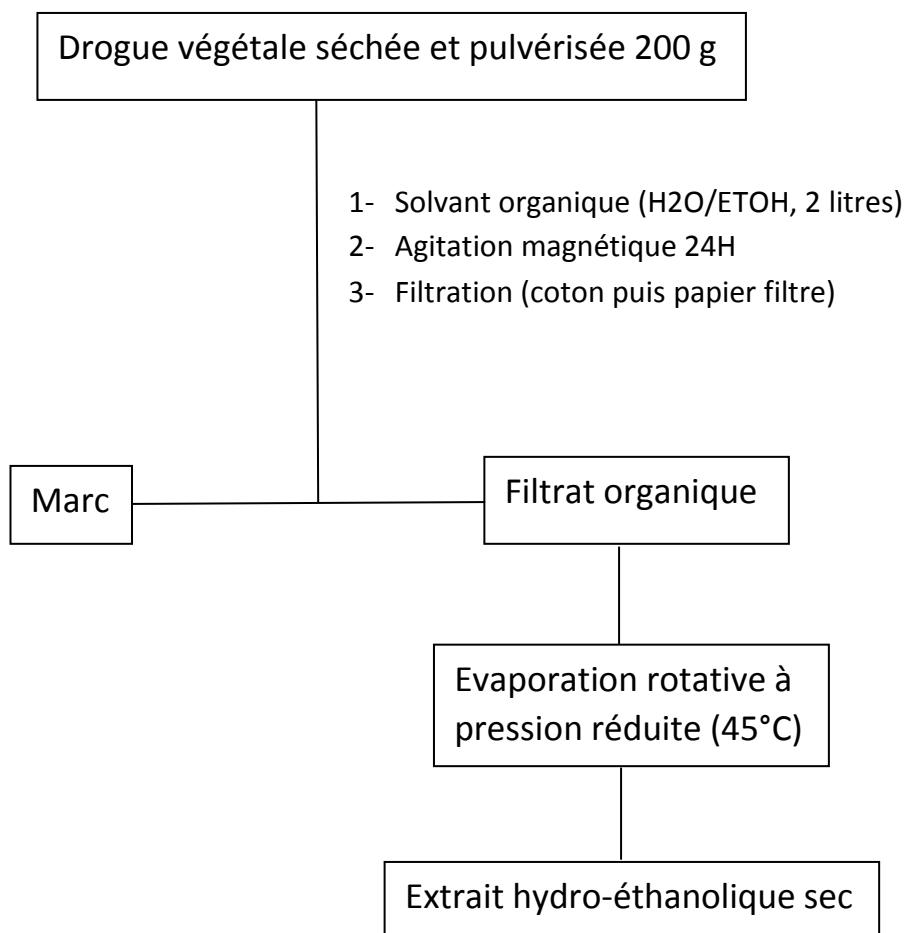


Figure 7: Schéma synoptique de la préparation de l'extrait hydro-éthanolique des écorces de racines de *Dichrostachys cinerea*



Figure 8 : Extrait hydro-éthanolique séché des écorces de racines de *Dichrostachys cinerea*

II.2.4 Préparation des doses à administrer

- **L'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racine de *Dichrostachys cinerea***

Les doses utilisées sont celles qui ont montré une activité analgésique non-morphinique (**Irié *et al*, 2017**). Le mélange de 200 mg de l'extrait obtenu après extraction, additionné à 20 ml d'eau distillée, nous a permis d'obtenir 20 ml d'une solution-mère concentrée à 100 mg/ml. La dilution de la solution mère au dixième (1/10) a permis d'obtenir la solution fille de 10 mg/ml, qui a son tour a subi une dilution au dixième pour donner la solution de 1 mg/ml d'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racine de *Dichrostachys cinerea*, constituant ainsi la gamme de concentrations. Les concentrations de 100, 10 et 1 mg/ml correspondent respectivement aux doses de 1000, 100 et 10 mg/kg.

➤ Préparation de la solution de levure de bière

La solution de levure de bière à 20% a été obtenue par une dilution de 14 g de levure de bière dans 70 ml de NaCl 0,9%.

II.2.5 Etude de l'activité antipyrétique

II.2.5.1 Méthode de l'induction de l'hyperthermie par la levure de bière

➤ Mode opératoire

Pour le test à la levure de bière, nous avons travaillé sur 30 rats au total. Les animaux ont été mis à jeun 24 H avant la manipulation. Après la pesée des rats, les températures rectales de base (T-16H) ont été mesurées avant l'injection de levure de bière. Puis les rats ont reçu par voie sous-cutanée, dans la région dorso-lombaire, la suspension saline de levure de bière 20% à raison de 10 ml/kg pc. Ensuite, les animaux ont été mis en cage à jeun pendant 16 heures. Seize heures après l'administration, la température rectale (T0) a été mesurée de nouveau chez chaque rat, et cinq lots homogènes de six rats ont été constitués avec les rats présentant une augmentation de température comprise entre 0,5°C et 0,8°C. Les lots ont été rendus homogènes quant au niveau de l'hyperthermie et ont reçu par voie orale les préparations suivantes :

- L'eau physiologique (NaCl, 0,9%) sous un volume de 10 ml/kg de poids corporel (pc) pour le lot 1 ayant servi de témoin ;
- L'extrait hydro-éthanolique à la dose de 1000 mg/kg pc pour le lot 2 ;
- L'extrait hydro-éthanolique à la dose de 100 mg/kg pc pour le lot 3 ;
- L'extrait hydro-éthanolique à la dose de 10 mg/kg pc pour le lot 4 ;
- Le paracétamol à la dose de 100 mg/kg pc pour le lot 5 ayant servi de référence.

Les températures rectales ont été mesurées à T30 min, 60 min, 90 min, 120 min et 180 min après administration des différentes solutions.

➤ Calcul du pourcentage d'inhibition de l'hyperthermie

L'activité antipyrétique a été évaluée par le calcul du pourcentage d'inhibition de l'hyperthermie selon la formule suivante (**Mascolo et al, 1988, Makonnen et al, 2003**) :

$$\%d'inhibition = ((\Delta T_0 - \Delta T_n) / \Delta T_0) \times 100$$

Avec :

- $\Delta T_0 = T_{0H} - T_{-16H}$: hyperthermie induite.
- $\Delta T_n = T_n - T_{-16H}$: Variation de la température rectale moyenne du lot au temps n sous influence de la substance administrée.

II.2.5.2 Méthode de l'induction de l'hyperthermie par l'huile essentielle de térébenthine.

Les rats mis à jeun 24 heures avant, ont été pesés et leurs températures rectales de base ont été prises et enregistrées (T_{-4H}). L'huile essentielle de térébenthine a été administrée en raison de 2 ml/kg de pc par voie sous cutanée. Au bout de 4 heures, nous avons à nouveau pris les températures (T_0). Cinq lots homogènes de six rats chacun ont été constitués avec des rats présentant une augmentation de température comprise entre 0,5°C et 0,8°C. Les lots ont été rendus homogènes au niveau de l'hyperthermie et les rats ont reçu par gavage les substances suivantes :

- L'eau physiologique (NaCl 0,9%) sous un volume de 10 ml/kg pc pour le lot 1 ayant servi de témoin ;
- L'extrait hydro-éthanolique à la dose de 1000 mg/kg pc pour le lot 2 ;
- L'extrait hydro-éthanolique à la dose de 100 mg/kg pc pour le lot 3 ;
- L'extrait hydro-éthanolique à la dose de 10 mg/kg pc pour le lot 4 ;

- Le paracétamol à la dose de 100 mg/kg pc pour le lot 5 ayant servi de référence.

Après l'administration des solutions, les températures rectales (Tn) ont été prises toutes les heures pendant 4 heures.

➤ **Calcul du pourcentage d'inhibition de l'hyperthermie**

L'activité antipyrétique a été mesurée par le calcul du pourcentage d'inhibition selon la formule suivante :

$$\%d'inhibition = ((\Delta T_0 - \Delta T_n) / \Delta T_0) \times 100$$

Avec :

- $\Delta T_0 = T_{0H} - T_{-4H}$ Variation de la température rectale moyenne avant le traitement antipyrétique.
- $\Delta T_n = T_n - T_{-4H}$ Variation de la température rectale moyenne du lot au temps n sous influence de la substance administrée.

II.2.5.3 Risque hypothermisant de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*.

Les rats naïfs, après marquage, ont été pesés, puis nous avons procédé à la prise des températures de base. En fonction des poids, 4 lots de 6 rats chacun ont été constitués et ont reçus par gavage les solutions suivantes :

- L'eau physiologique (NaCl 0,9%) sous un volume de 10 ml/kg pc pour le lot 1 ayant servi de témoin ;
- L'extrait hydro-éthanolique à la dose de 1000 mg/kg pc pour le lot 2 ;
- L'extrait hydro-éthanolique à la dose de 100 mg/kg pc pour le lot 3 ;
- L'extrait hydro-éthanolique à la dose de 10 mg/kg pc pour le lot 4.

Les températures ont été mesurées toutes les heures pendant 4 heures (**figure 9**).



Figure 9 : Mesure de la température rectale de rats

II.2.6 Traitement et analyse des données

Les résultats obtenus ont été traités par le logiciel Microsoft Office 2007. Les valeurs ont été exprimées en moyenne \pm écart-type à partir d'un échantillon de 6 animaux. Pour la représentation graphique, nous avons utilisé le logiciel Graphpad Prism version 8. La comparaison des moyennes a été effectuée par le test non paramétrique de Wilcoxon. La différence entre deux moyennes a été considérée significative pour $p < 0,05$.

III. RESULTATS

III.1 Rendement de l'extraction

Les résultats du calcul de la perte à la dessiccation et du rendement d'extraction sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau II : Perte à la dessiccation et rendement d'extraction

	Poids initial (g)	Poids final (g)	Perte a la dessiccation (%)
Ecorce	6178	2853	53,82
	Poids initial pour la macération (g)	Poids final de l'extrait sec (g)	Rendement d'extraction (%)
Poudre	450	41,2	9,15

III.2 Activité antipyrétique

III.2.1 Cinétique de l'effet antipyrétique de *Dichrostachys cinerea* sur l'hyperthermie induite par la levure de bière

Les résultats obtenus de l'effet de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*, du NaCl 0,9% et du paracétamol sur l'hyperthermie provoquée par la levure de bière sont représentés sur la **figure 10**.

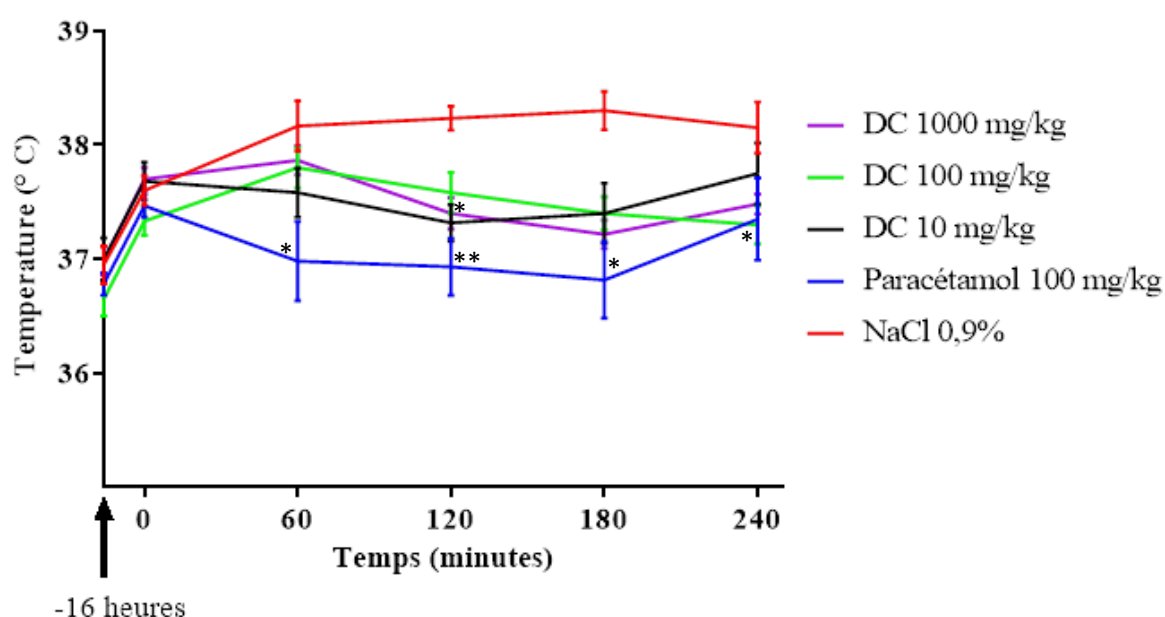


Figure 10: Variation de l'hyperthermie induite par la levure de bière sous l'influence des substances administrées

Test de Wilcoxon: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

DC : *Dichrostachys cinerea*

La levure de bière a induit une hyperthermie 16 heures après son administration. Cette hyperthermie a été maintenue jusqu'à la 20^{ème} heure chez les rats ayant reçu du NaCl. L'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*, seulement à 1000 mg/kg, a entraîné une réduction significative de l'hyperthermie rectale des rats ($p = 0,03$) à partir de la 2^{ème} heure

après administration, la abaissant de $37,70 \pm 0,24$ °C à $37,40 \pm 0,34$ °C, puis à $37,22 \pm 0,30$ °C et à $37,48 \pm 0,21$ °C respectivement à la 3^{ème} et à la 4^{ème} heure de suivi. Par contre, les doses de 10 et 100 mg/kg n'ont pas réduit la température rectale des rats ($p > 0,05$).

Les effets des différentes concentrations de l'extrait végétal sur l'hyperthermie rectale des rats induite par la levure de bière, ont été comparés entre eux en fonction des pourcentages d'inhibition et consignés dans **le tableau III** ci-dessous.

Tableau III: pourcentage d'inhibition de l'hyperthermie induite par la levure de bière

	Inhibition de l'hyperthermie (%)				
	T30 min	T60 min	T120 min	T180 min	T240 min
Paracétamol 100 mg/kg	46,67	83,56	88,31	97,53	52,78
DC 10 mg/kg	54,67	52,05	75,32	70,37	37,50
DC 100 mg/kg	9,33	-8,21	-12	4,25	45,83
DC 1000 mg/kg	41,33	27,39	67,53	82,71	58,33

L'activité de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* à 1000 mg/kg pc a été plus faible que celle du paracétamol à 100 mg/kg pc. En effet, le paracétamol a réduit l'hyperthermie induite par la levure de bière dès la 1^{ère} heure jusqu'à la 3^{ème} heure ($p = 0,005$).

III.2.2 Cinétique de l'effet antipyrétique de *Dichrostachys cinerea* (DC) sur l'hyperthermie induite par la térébenthine

Les résultats obtenus de l'effet de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*, du NaCl 0,9% et du paracétamol sur l'hyperthermie provoquée par l'huile essentielle de térébenthine sont représentés par la **figure 11** ci-dessous.

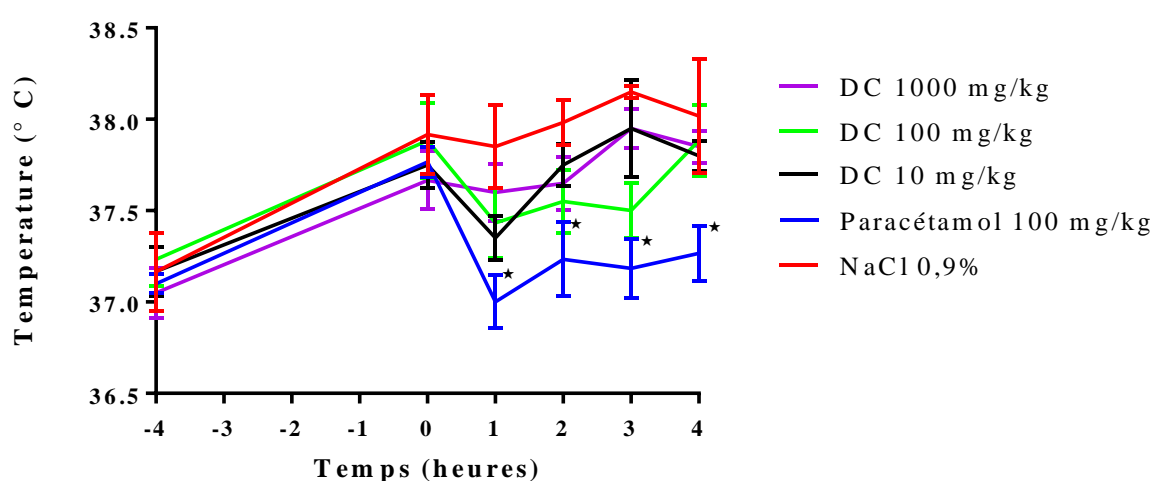


Figure 11: Variation de l'hyperthermie induite par l'huile essentielle de térébenthine sous l'influence des substances

Test de Wilcoxon : * $p < 0,05$

DC : *Dichrostachys cinerea*

L'huile essentielle de térébenthine a induit une hyperthermie 4 heures après son administration. Cette hyperthermie a été maintenue jusqu'à la 8^{ème} heure chez les rats ayant reçu du NaCl. Aucune dose de l'extrait n'a réduit l'hyperthermie induite par l'huile essentielle de térébenthine ($p > 0,05$). Le paracétamol, à 100 mg/kg pc, a entraîné une réduction significative de l'hyperthermie induite par

l'huile essentielle de térébenthine dès la 1^{ère} heure jusqu'à la 4^{ème} heure ($p = 0,02$) conformément au **Tableau IV**.

Tableau IV : Pourcentages d'inhibition de l'hyperthermie induite par l'huile essentielle de la térébenthine

	Inhibition de l'hyperthermie (%)			
	T1h	T2 h	T3 h	T4 h
Paracétamol 100mg/kg	90,24	83,67	91,52	80,39
DC 10 mg/kg	73,17	28,57	20,33	25,49
DC 100 mg/kg	70,73	61,22	72,88	23,52
DC 1000 mg/kg	19,51	26,53	8,47	5,88

III.3 Risque hypothermisant

Les résultats obtenus de l'effet de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*, du NaCl 0,9% et du paracétamol sur les températures basales sont représentés sur la **figure 12**.

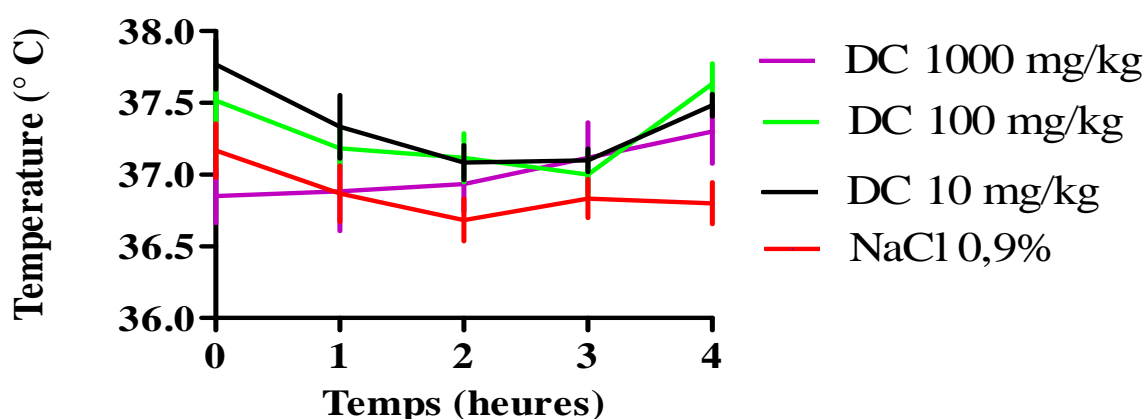


Figure 12 : variation de la température basale sous l'influence de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*.

DC : *Dichrostachys cinerea*.

Administrées seules sans induction de fièvre, les différentes doses de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* n'ont pas entraîné de baisse de la température rectale basale des rats, tout comme le milieu physiologique.

IV -DISCUSSION

L'objectif de notre travail a été d'évaluer l'activité antipyrétique de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* sur l'hyperthermie induite par la levure de bière et l'huile essentielle de térébenthine d'une part et le risque hypothermisant d'autre part *in vivo* chez les rats.

Plusieurs pyrogènes exogènes peuvent être utilisés pour provoquer la fièvre chez des animaux de laboratoire tels les lipopolysacharrides, *E. coli*, les amphétamines, le soufre, le lait de vache, la levure de bière et l'huile essentielle de térébenthine (**Tung et al., 2006 ; Sankar et al., 2011**). La levure de bière est la méthode classique d'induction de l'hyperthermie en pharmacologie et l'huile essentielle de térébenthine est très accessible, ce qui a motivé le choix de ces 2 substances. L'hyperthermie provoquée par l'injection de la levure de bière est liée à la libération des cytokines (TNF-alpha, IL-1 et IL-6) qui ayant atteint les vaisseaux sanguins stimulent la biosynthèse des prostaglandines (PGE2) aux environs du centre hypothalamique thermorégulateur (**Ribeiro et al., 2010 ; Sajeti et al., 2010**). La fièvre ainsi provoquée ressemble à la fièvre induite par des maladies infectieuses, car la levure de bière est composée de microorganismes *Saccharomyces cerevisiae* (**Ernst et al., 2008**). La térébenthine est un liquide clair et inflammable avec une odeur âcre et goût amer, raffiné de résine pin. C'est un mélange de composés organiques en occurrence les terpènes. La térébenthine cause des lésions tissulaires et induit une réponse de phase aiguë ainsi que de la fièvre (**Tarkang, 2015**). L'administration sous-cutanée de térébenthine est un modèle bien établi pour l'inflammation stérile.

Chez le rat naïf, l'administration sous cutanée de levure de bière a provoqué une élévation de la température rectale qui s'est stabilisée 16 heures après son administration. Cet intervalle de 16 heures est conforme à celui trouvé par **Sawadogo et al. (2006)** et **Sakandé et al. (2004)**. Cependant, **Parima et al.**

(2003 ,2004) et **Asongalem et al. (2004)** ont trouvé un intervalle de 18 à 20 heures. L'huile essentielle de térébenthine quant à elle a entraîné une hyperthermie une heure après son injection selon **Tung et al. (2006)**. Nos travaux par contre ont montré une hyperthermie stable à partir de la 4^{ème} heure.

Les médicaments antipyrétiques, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le paracétamol, déploient leur action antipyrétique principalement par inhibition de la prostaglandine E (PGE) produite dans l'hypothalamus (**Aronoff, 2011**). L'hypothalamus fonctionne comme un thermostat dans de nombreuses situations (**Dalal, 2006**). La réponse fébrile implique l'activation du système immunitaire inné par le récepteur Toll-like 4 (TLR-4) conduisant à la production de cytokines pyrogènes telles que ; (IL) -1 β , IL-6, et facteur de nécrose tumorale (TNF- α). Ces cytokines pyrogènes agissent sur une région du cerveau appelée Organum vasculum des lamines terminalis (OVLT) et aboutissant finalement à la libération de PGE2 via l'activation de l'enzyme cyclo-oxygénase 2 (COX-2).

De nombreuses pathologies humaines sont associées à la fièvre et à la douleur. Cependant les molécules conventionnelles, notamment les AINS, utilisées pour traiter ces maux, présentent de nombreux effets indésirables. Dès lors il devient nécessaire de recourir aux plantes pour la prise en charge de ces différentes pathologies. La majeure partie des plantes associe soit les propriétés antipyrétique et analgésique comme *Schoenoplectus grossus* (**Hindawi et al., 2016**) ou les propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire à l'instar d'*Alchornea cordifolia* (**Effo et al., 2017**). Cependant dans notre étude, l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* n'a pas réduit l'hyperthermie induite ni par la levure de bière ni par l'huile essentielle de térébenthine. Cela suppose une absence d'effet sur la fièvre, qu'elle soit infectieuse ou non. Ce résultat serait concordant avec l'absence de propriété anti-inflammatoire de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* conformément aux résultats de

Irié-N'guessan et al (2017). La revue de littérature, du moins celle à laquelle nous avons accédé, n'a pas mentionné d'effet antipyrétique de l'écorce de racines de la plante étudiée. Toutefois, il a été montré que 100 mg/kg pc d'extraits alcooliques des parties aériennes de *Dichrostachys cinerea* possédaient une forte activité antipyrétique au bout de 2 heures à hauteur de 80,87% pour l'extrait éthanolique similairement au métamizol et 121,76% pour l'extrait méthanolique de façon comparable au paracétamol (**Abou-Zeid et al., 2014**). Cependant, **Irié-N'guessan et al (2017)** ayant mis en évidence une propriété analgésique de *Dichrostachys cinerea*, cet extrait végétal pourrait être considéré comme une substance analgésique sans activité antipyrétique à l'instar du néfopam qui est une substance de référence antalgique pure (**Kim et Abdi, 2014**).

Par ailleurs l'extrait hydro éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* n'a pas entraîné d'hypothermie chez les rats naïfs. Ces résultats corroborent ceux de **Adepo (2017)** qui n'a pas observé de variation de la température corporelle des rats après administration de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* jusqu'à la dose de 1000 mg/kg pc lors d'une étude de toxicité subaiguë. De plus le fait que l'extrait n'induit pas d'hypothermie serait favorable à son utilisation comme substance médicamenteuse antalgique sans risque d'abaissement de la température basale.

CONCLUSION

L'utilisation des plantes médicinales de la pharmacopée africaine dans le traitement des différentes affections est connue depuis de longue date ; les effets positifs de cette phytothérapie ne sont plus à démontrer. Cependant c'est l'empirisme qui est à la base de cette pratique.

L'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* (L.) Wight et Arn. (Fabaceae) largement utilisée en médecine traditionnelle ivoirienne pour le traitement de l'asthme, a montré des propriétés analgésiques non morphiniques sans effet anti-inflammatoire.

L'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racine de *Dichrostachys cinerea*, aux doses ayant exercé un effet analgésique non morphinique n'a pas montré d'activité antipyrétique avec le test à la levure de bière et la térébenthine. Cet extrait n'a aucun effet sur la température basale donc ne possède pas de risque hypothermisant. DC serait donc une drogue végétale analgésique pure non morphinique, alternative de choix pour la prise en charges de la douleur faible modéré.

Aux vues des résultats obtenus, nous entrevoyons de :

- Procéder à un essai de formulation simple de phytomédicament antalgique pur à base d'un extrait hydro-éthanolique d'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*, en collaboration avec le département de galénique.
- Evaluer l'activité antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire sur les autres parties aériennes de la plante poussant en Côte d' Ivoire en vue de préserver la biodiversité végétale.

REFERENCES

1. **Abou A. H, Hifnawy M S, Mohammed R S and Sleem A A. (2009).** Lipoid contents analgesic and antipyretic activities of the aerial part of *Dichrostachys cinerea* Journal of herbs, spices of medicinal plants.21:118-128.
2. **Adjanohoun E.J, Ake-Assi L. (1979).** Contribution au recensement des plantes médicinales de côte d'ivoire. Centre national de floristique Abidjan : Edition CRESS, 238p.
3. **Adzafo R. (2006).** Arica Top succès/ santé : la médecine traditionnelle ivoirienne, un modèle pour la sous-région [page internet]. Arica top succès /santé.2014 [visité le 19/04/19]. en ligne: <http://www.Africatopsucces.com/2014/04/06/santé-la-médecine-traditionnelle-ivoirienne-un-modèle-pour-la-sous-region/>.
4. **AFSSAPS.** Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Communiqué du 4 janvier 2005. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Pointspresse/Le-traitement-de-la-fièvre-chez-l-enfant/%28language%29/fre-FR>.
5. **Ake-Assi L. (1985).** Contribution à l'identification et au recensement des plantes utilisées dans la médecine traditionnelle et la pharmacopée en République Centrafricaine – Collection A.C.C.T Ed. Paris, p.66.
6. **Alagawadi M.S. (2001).** The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. J. Ethnopharmacol 76: 45-48
Anonyme 2: Rsoa-plantes, crossopteryx febrifuga. **Middle-East J Sci Res**, 7 (5) (2011); pp. 707-71.
7. **Ameli-Sante. (2014).** Déshydratation [Internet] [Consulté le 15 juillet 2019]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/deshydratation>.
8. **Anochie IP. (2013)** Mechanisms of fever in humans. International

- Journal of Microbiology and Immunology Research; 2(5):37-43.
9. **Aronoff DM, Neilson EG. (2001).** Antipyretic mechanism of action and clinical uses of in fever suppression. *Am J Med.* 111: 304-315.
 10. **Asongalem EA, Foyet HS, Ekobo S, Dimo T, Kamtchouing P (2004).** Anti-inflammatory, lack of central analgesia and antipyretic properties of *Acanthus montanus* (Ness) T. Anderson. *J. Ethnopharmacol.* 95 : 63-68.
 11. **Assé KV. (2006).** L'essence en pédiatrie tropicale. Collection santé, 490p.
 12. **Astaigne A C.** Sémiologie Médicale initiation à la physiopathologie, Ed Sandoz. <http://www.creapharma.ch/fievre-medicaments.htm>.
 13. **Auvin S, Vallée L. (2009)** connaissances actuelles sur les mécanismes physiopathologiques des convulsions fébriles. *Arch. Pédiatrie* ; 16 :450-6.
 14. **Bakhta A, Amira M.S, Hamadi F, Monique S.J, Simmonds M B, (2016):** Anti-oxidant, anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of grapevine leaf extract (*Vitis vinifera*) in mice and identification of its active constituents by LC–MS/MS analyses *Biomedicine & Pharmacotherapy* 84 ; 1088–1098.
 15. **Banso A, Adeyemo SO. (2007)** Evaluation of antibacterial properties of tannins isolated from *Dichrostachys cinerea*. *Afr J Biotechnol*; 6:1785-7.
 16. **Bernardini S, Desvignes G, Chouchane M, Huet F. (2007) :** Fièvre aiguë de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-140-E-10.
 17. **Bjarnason I, Hayllar J, McPherson AJ, Russell AS. (1993):** Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*; 104:1832-1847.

18. **Boulant JA (2000):** Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. Clin Infect Dis. 31: S157-161.
19. **Bourillon A, Benoit G. (2009) :** Convulsions du nourrisson, épilepsie de l'enfant Pédiatrie. 4eme éd. Masson (Abrégés Connaissance et Pratique) .p.515-29.
20. **Bourrillon A. (2005) :** Traitement de la fièvre chez l'enfant. Presse Med. May 4 ; 20 (17) : 785-7.
21. **Cimpello, Goldman D, Khine H. (2000):** Fever: pathophysiology. Clin Pediatr Emerg Med; 1: 84-93.
22. **Chevallier B, Dommergues JP. (2004) :** La fièvre aiguë de l'enfant dans tous ses états.Compte rendu de la 3^e journée du groupe de pédiatrie générale de la SFP. Médecine et enfance ; 24(4) : 230-243.
23. **Dalal S, Zhukovsky DS (2006):** Pathophysiology, and management of fever. J Support Oncol. 4: 9-16.
24. **Das-REG, Brügger P, Patel M, Mistry Y, Poole S. (2004):** Monocyte activation test for pro-inflammatory and pyrogenic contaminants of parenteral drugs: test design and data analysis. Journal of immunological methods; 288(1-2):165-177.5.
25. **Dictionnaire Vidal 2011.**
26. **Effo KE, Kouakou SL, Irié-N'Guessan G, Kouakou-Siransy G, (2017):** Hepatoprotective Effect of a methanol extract of *Alchornea cordifolia* leaves against anti-tubercular drugsinduced hepatotoxicity in rats. African journal pharmacy and pharmacology. 11(39):501-508.
27. **Effo KE, Siransy KG, Nguessan GI, Sawadogo RW, Dally IL, et al. (2013):** Acute toxicity and antipyretic activities of a methanolic extract of *Alchornea cordifolia* leaves. J Pharm Pharmacol. 4: 1-6.
28. **Ernst BK, Pittler MH, Wider B, (2008):** Oxford Handbook of Complementary Medicine. Oxford, Oxford University Press.

29. **Febrile seizures, (1980):** Long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics*. 66:1009-12.
30. **Fieler M et al. (2015):** Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol*. Dec; 32(12):839-43.
31. **G Uddin, A Rauf M, Arfan M, et al. (2005):** Preliminary phytochemical screening and antioxidant activity of *Bergenia caliata* Middle-East. *J Sci Res*; 11 (8) pp. 1140-1142.
32. **Garrana R, Mohangi G, Malo P, Nobre M. (2016):** Leakage of microbial endotoxin through the implant-abutment interface in oral Implants: An in vitro study. *BioMed research international*. 1-6.
33. **Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. (2005):** Traitement de la fièvre par l'acide acétylsalicylique. *J Pédiatr Puériculture*. 10 : 136-43.
34. **Hama A, Sagen J. (2010):** Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain. *Neuropharmacology*. 58, p. 758-766 125.
35. **Hubert P. (2012) :** Déshydratation aigue du nourrisson. *J Pédiatrie Puériculture ; (21) :124-32*.
36. **Irie-N'guessan A, Kouakou S, Effo K, Adepo A, Kouakou-Siransys N (2017):** Potentiel anti-inflammatoire et antioxydant de l'écorce de racine de *Dichrostachys cinerea*, une herbe antiasthmatique ivoirienne. *Int J Pharmacol Res* 7(12) : 248-254.
37. **Irie-N'guessan G, Champy P, Kouakou-Siransy G, Koffi A, Kablan BJ, Leblais V. (2011):** Tracheal relaxation of five Ivorian anti-asthmatic plants: Role of epithelium and K⁺ channels in the effect of the aqueous-alcoholic extract of *Dichrostachys cinerea* root bark. *J*

- Ethnopharmacol ; 138(2): 432-8.
38. **Garilon JLM**, (1994):in ma médecine, la naturopathie,ed .S.A.E.P,colmar .
 39. **Jagadeeshwar-Rao, Tiwari A, Kumar U, Reddy S, Ali A**, Nove,ber,3-o-acyl mesquitol analogue as free-radical scavengers and enzyme inhibition.
 40. **Kaplanski G, Marin V. (2002)** : Mécanismes de la fièvre. Rev Prat; 52 (2): 135-8. 122.
 41. **Kim, K.H. and Abdi S. (2014)** Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. *The Korean Journal of Pain*, **27**(2), 103-111. <http://dx.doi.org/10.3344/kjp.2014.27.2.103>
 42. **Kirassian C., (2015)** : Le cassis et la reine des prés : Deux plantes aux propriétés antiinflammatoires. Thèse Vetegro sup Campus vétérinaire de Lyon. UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD – LYON 171p.
 43. **Koné MW, Atindehou KK, Tere H, Traore D, (2002)** : Quelques plantes médicinales utilisées en pédiatrie traditionnelle dans la région de ferkessedougou (Côte-d'Ivoire) bioterre, Rev. Inter. Sci. de la Vie et de la Terre, N° spécial : 30-36.
 44. **Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, et al. (2008)**:Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. - *Pain*. 139, p. 190-200.
 45. **Makonnen E, Debella A, Zerihun L, Abebe D, Teka F.(2003)**: Antipyretic properties of the aqueous and ethanol extracts of the leaves of *Ocimum Suave* and *Ocimum lamifolium* in mice. *Journal of thnopharmacology*. 88(1): 85-91.
 46. **Mari I, Pouchot J, Vinceneux P. (1997)** : Mesure de la température corporelle en pratique quotidienne.Rev Med Interne. 18 (1): 30-66.
 47. **Mascolo N, Sharma R, Jain SC, Capasso F. (1988)**:

- Ethnopharmacology of Calotropis procera flowers. Journal of ethnopharmacology; 22 (2): 211-221.
48. **Mbagwu HO, Anene RA, Adeyemi OO. (2007):** Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of *Mezoneuron benthamianum* Baill Caesalpiniaceae. Niger Quart J Hosp Med;17(1):35–41.
49. **Nicolas JF, Florence C et Jean T. (2001) :** Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. *John Libbey Eurotext*, p.55-58.
50. **OMS, 2002** Médecine traditionnelle.
<https://www.who.int/mediacentre/fasheets/2003/fs134/fr> consulté en mars 2019.
51. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2013) :** Genève. Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle. Nagoya: OMS, 76p.
52. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2002) :** Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle. Genève : OMS.
53. **Parimala DB, Boominathan R and Mandal SC (2003):** Evaluation of antipyretic potential of *Cleome viscosa* Linn. (Capparidaceae) extract in rats. J. Ethnopharmacol; 87:11-13.
54. **Paulrayer, Antonisamy, Veeramuthu D, and Savarimuthu I. (2011):** Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of friedelin isolated from *Azima tetraacantha* Lam. in mouse and rat models. 1077 JPP, 63: 1070–1077.
55. **Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, et al. (2008):** Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. Ann Allergy Asthma Immunol; 101:271e8.
56. **Pons G. (2000) :** Traitement de la fièvre par le paracétamol (aspect

- pharmacologique). J Pédiatre Puériculture ; 10 : 144-9.
57. **Pourbeau, (2016)** : Sémiologie de la fièvre. [https// : www.UE-Pourbeau](https://www.UE-Pourbeau). Consulté le 24avril 2019.
58. **Tarkang PA, Faith A, Okalebo, et al. (2015)**: Pharmacological evidence for the folk use of Nefang: antipyretic, anti-inflammatory and antinociceptive activities of its constituent plants *Protus Arrey*. BMC Complementary and Alternative Medicine 15:174.
59. **Ribeiro RV, Matos-da SR, Corsino-da SJL, Tabajara OMD. (2010)**: Anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of hydroethanolic extract from *Macrosiphonia velame* (A. St.-Hil.) M. Arg. in animal models, Brazil. J Pharmaceut Sci. 46: 515- 23.
60. **Sajeli B, Bhagawati S, Goyal M, (2010)**: Study of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of seeds of *Hyoscyamus niger* and isolation of a new coumarinolignan. Fitot 81 : 178-84.
61. **Sakande J, Nacoulma OG, Nikiema JB, Lompo M, Bassene E, Guissou IP. (2004)**: Etude de l'effet antipyrétique d'extraits des inflorescences males du rônier *Borassus aethiopum* Mart(Arecaceae). *Méd. Afr. N.* 51(5) 280-282.
62. **Sala A, Recio MD, Giner RM, Manez S, Tournier H, Schinella G, Rios JL.(2002)**: Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Helichrysum italicum*. J.Pharm.Pharmacol., 54(3):365–371.
63. **Sankar AR, Subhadra DV, Arunprasath B, Subageetha A (2011)**: Boiled milk induced pyrexia in rabbits- antipyretic activity *vernonia cinerea* roots. Int J Pharm Sci Res 2: 127-131.
64. **Saper CB, Breder CD, Flier JS, Underhill LH. (1994)**: The neurologic basis of fever. N Engl J Med; 330:1880e6.
65. **Sawadogo WR, Boly R, Lompo M, (2006)**: Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of *Dicliptera verticillata*. Int J

Pharmacol 2 (4): 435-438.

66. **Shorderet M et collaborateurs** (1992) : Pharmacologie: Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Paris: Slatkine, 978 p.
67. **Stamm D.**(1994) : Paracétamol et autres antalgiques antipyrétiques : doses optimales en pédiatrie. Arch Fr Pédiatre;**42**:193-201.
68. **Steru D, Burchard L, Choueri H, Lenoir G.** (1993) : Action antipyrétique du paracétamol : recherche pharmaco clinique de la dose minimale efficace. Rev Pédiatre; **19**:305-9.
69. **Strom B L, Jesse AB, Kinman JL, et al.** (1996): Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding: a postmarketing surveillance study. *JAMA*; 275(5):376-382.
70. **Tabuti JRS, Dhillon SS, Lye KA, (2003):** Traditional medicine in Bulamogi county, Uganda: its practitioners, users and viability. Journal of Ethnopharmacology 85: 112–119.
71. **Tarkang PA, Okalebo FA, Siminyu JD, et al. (2015):** Pharmacological evidence for the folk use of Nefang: Antipyretic, anti-inflammatory and antinociceptive activities of its constituent plants. BMC Complement Altern Med 15: 174.
72. **The ethnobotany of the appendices** a la these MSc thesis, University of Pretoria.(1990): journal of medicinal plants research vol.5(17),pp4287-97,9 septembre,2011.
73. **Toussaint K, Yang X, Zielinski M, et al. (2010):** What dowe (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? J Clin PharmTher ;35:617e38.
74. **Treluyer JM, Hubert P. (2007) :** Hyperthermie majeure de l'enfant. J Pédiatric Puericulture; 10: 153-156.
75. **Tung k, Fujita H, Yamashita Y, Takagi Y (2006):** Effects of turpentine induced fever during the enamel formation of rat incisor.

Arch Oral Biol 51: 464-470.

- 76. Vane JR, (1987):** The evolution of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their mechanisms of action. *Drugs*. 33, 18–27.
- 77. Vasundra DP, Priya DS. (2013):** Antipyretic Activity of ethanol, and aqueous extract of root of asparagus racemosus in yeast induced pyrexia. *Asian J Pharm Clin Res* 6: 190-193.

ANNEXE

Tableau des résultats bruts de l'effet des substances sur l'hyperthermie induite par la levure de bière

	NaCl	DC 10 mg/kg		DC 100 mg/kg		DC 1000 mg/kg		PARA 1000mg/kg	
	Moyenne	Moyenne	P	Moyenne	P	Moyenne	P	Moyenne	P
T-16H	36,95 ± 0,40	37,00 ± 0,45		36,65 ± 0,36		36,98 ± 0,30		36,78 ± 0,24	
T0	37,60 ± 0,32	37,68 ± 0,40		37,33 ± 0,30		37,70 ± 0,24		37,47 ± 0,24	
T30 min	38,20 ± 0,44	37,57 ± 0,71	0,05	37,78 ± 0,49	0,14	37,72 ± 0,56	0,12	37,45 ± 0,64	0,05
T60 min	38,17 ± 0,54	37,58 ± 0,53	0,09	37,97 ± 0,39	0,84	37,87 ± 0,48	0,89	36,98 ± 0,85*	0,03
T120 min	38,23 ± 0,25	37,32 ± 0,39*	0,03	37,58 ± 0,43*	0,03	37,40 ± 0,34*	0,03	36,93 ± 0,61**	0,005
T180 min	38,30 ± 0,40	37,40 ± 0,65	0,34	37,40 ± 0,35*	0,03	37,22 ± 0,30*	0,02	36,82 ± 0,82*	0,03
T240 min	38,15 ± 0,55	37,75 ± 0,65	0,43	37,30 ± 0,40	0,06	37,48 ± 0,21*	0,03	37,35 ± 0,88	0,06

Test de Wilcoxon. Valeurs exprimées en moyenne ± SD (déviation standard)

* ; ** : Différence significative comparé au témoin NaCl au risque α 5%

- -T60 : Paracétamol 100 mg/kg ($p = 0,030$)
- -T120 : * : DC 10 mg/kg ($p = 0,030$) ; DC 100 mg/kg ($p = 0,030$) ; DC 1000 mg/kg ($p = 0,030$) ; ** : Paracétamol 100 mg/kg ($p = 0,005$)
- -T180 : * : DC 100 mg/kg ($p = 0,030$) ; DC 1000 mg/ ($p = 0,020$) ; Paracétamol 100 mg/kg ($p = 0,030$)
- -T240 : * : Paracétamol 100 mg/kg ($p = 0,030$)

Tableau des résultats bruts de l'effet des substances sur l'hyperthermie induite par l'huile essentielle de térébenthine.

	NaCl	DC 10 mg/kg		DC 100 mg/kg		DC 1000 mg/kg		PARA 1000mg/kg	
	Moyenne	Moyenne	P	Moyenne	P	Moyenne	P	Moyenne	P
- 4 H	37,17 ± 0,52	37,17 ± 0,32		37,23 ± 0,35		37,05 ± 0,33		37,10 ± 0,12	
T0	37,92 ± 0,52	37,75 ± 0,30		37,88 ± 0,50		37,67 ± 0,38		37,77 ± 0,20	
T 1H	37,35 ± 0,40	37,35 ± 0,30	0,89	37,43 ± 0,46	0,83	37,60 ± 0,37	0,39	37,00 ± 0,35*	0,02
T 2H	37,82 ± 0,30	37,75 ± 0,28	0,83	37,55 ± 0,42	0,15	37,65 ± 0,35	0,52	37,23 ± 0,51*	0,02
T 3H	38,60 ± 0,15	37,95 ± 0,64	0,46	37,50 ± 0,37	0,13	37,95 ± 0,26	0,11	37,18 ± 0,39*	0,03
T 4H	38,02 ± 0,76	37,80 ± 0,20	0,78	37,88 ± 0,47	1,00	37,85 ± 0,21	0,67	37,27 ± 0,37*	0,04

Test de Wilcoxon. Valeurs exprimées en moyenne ± SD (déviation standard)

** : Différence significative comparé au témoin NaCl au risque α 5%*

T1h : Paracétamol 100 mg/kg ($p = 0,390$)

T2h : Paracétamol 100 mg/kg ($p = 0,520$)

T3h : Paracétamol 100 mg/kg ($p = 0,110$)

T4h : Paracétamol 100 mg/kg ($p = 0,670$)

Tableau des résultats bruts de l'effet des substances sur la température basale.

	DC 10 mg/kg	DC 100 mg/kg	DC 1000 mg/kg	PARA 1000mg/kg
T0	37,77 ± 0,42	37,52 ± 0,52	36,85 ± 0,45	37,17 ± 0,46
T 1H	37,33 ± 0,54	37,18 ± 0,57	36,83 ± 0,67	36,87 ± 0,48
T 2H	37,08 ± 0,61	37,11 ± 0,38	36,93 ± 0,46	36,68 ± 0,36
T 3H	37,1 ± 0,36	37 ± 0,43	37,11 ± 0,60	36,83 ± 0,33
T 4H	37,48 ± 0,19	37,63 ± 0,34	37,30 ± 0,54	36,80 ± 0,35

RESUME

L'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*, largement utilisée en médecine traditionnelle ivoirienne pour le traitement de l'asthme, a montré des propriétés analgésiques non morphiniques sans effet anti-inflammatoire. Cependant, l'activité antipyrétique, généralement associée à l'activité analgésique, ne semble pas avoir été explorée pour cette plante médicinale. L'objectif de ce travail a été d'en évaluer l'activité antipyrétique et le risque hypothermisant.

Un extrait hydro-éthanolique a été préparé à partir de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*. Son activité antipyrétique en administration orale a été évaluée sur l'hyperthermie induite chez le rat soit par une suspension aqueuse de levure de bière à 20%, soit par de l'huile essentielle de térébenthine. Le risque hypothermisant a été évalué en administrant l'extrait chez des rats naïfs ou ayant reçu une solution physiologique de NaCl. La température rectale des rats a été mesurée avant induction de l'hyperthermie ou non, puis chaque heure pendant 4 heures.

L'extrait, à 1000 mg/kg pc, a réduit significativement l'hyperthermie rectale induite par la levure de bière ($p < 0,05$) 2h, 3h et 4h après administration. Les pourcentages de réduction de l'hyperthermie étaient respectivement de 67,53%, 82,71% et 58,33% (la température rectale est passée de $37,70 \pm 0,24$ °C à $37,40 \pm 0,34$ °C à 2h, puis à $37,22 \pm 0,30$ °C à 3h et à $37,48 \pm 0,21$ °C à 4h). Les doses de 10 et 100 mg/kg pc n'ont pas réduit l'hyperthermie rectale induite par la levure de bière ($p > 0,05$). Aucune dose de l'extrait n'a réduit l'hyperthermie induite par l'huile essentielle de térébenthine. Le paracétamol, à 100 mg/kg pc, a réduit significativement l'hyperthermie induite par les 2 agents pyrogènes dès la 1^{ère} heure jusqu'à la 3^{ème} heure minimum, d'au moins 80%. Par ailleurs, administrées aux rats naïfs, les différentes doses de l'extrait de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* n'ont pas induit de baisse de la température rectale basale.

L'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*, aux doses ayant exercé un effet analgésique non morphinique, semble ne pas posséder d'activité antipyrétique, mais ne présenterait pas de risque hypothermisant. L'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* serait donc une drogue végétale à propriété analgésique pure.

Mots clés : Plantes, hyperthermie, Levure de bière, Huile essentielle de térébenthine.