

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



N°

Année : 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

DIARRASSOUBA N'GOLO

Evaluation des activités anticonvulsivante et antalgique de l'extrait
hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* L.
Wight et Arn. (Fabaceae)

Soutenue publiquement le

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur DANO Djédjé Sébastien, Professeur titulaire
Directeur de thèse	: Madame IRIE-N'GUESSAN Amenan G., Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs	: Monsieur YAYO Sagou Eric Didier, Maître de Conférences Agrégé
	: Monsieur ADJOUNGOUA Attoli Léopold, Maître-assistant

**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 A.G.
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag. DEMBELE Bamory
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE-HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diénéba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie

MM. MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., 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
Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM. AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
Mme 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 Geneviève	Pharmacologie
MM. KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie -Mycologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM. KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
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 Didier	Biochimie et Biologie moléculaire
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES-ASSISTANTS

MM.	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
MM.	CABLAN Mian N'Dedey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
	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
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	TAHOU-APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
MM.	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	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
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme KOUASSI-TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5- CHARGES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôh Djénéb	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 COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu 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

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI 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
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

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

- BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeurs	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
	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 Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

- **BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

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

- **CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

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

- **CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

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

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

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

- **PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeurs	KOFFI Armand Angelly	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistante
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P. Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
	N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
	KOUASSI-TUO Awa	Assistante

- **PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGIE**

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

- **PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

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

- **PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

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

- **SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

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

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, soit glorifié au travers de cette thèse. Amine !!!!!

A mon père **DIARRASSOUBA FANGADIA**

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

Merci pour tout ce que tu as fait pour nous et tu continuerais à faire pour nous si tu étais là,

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

Pour certains tu n'étais pas le meilleur, mais pour moi, tu as été un meilleur papa, mon ami. Ce travail est le fruit de ce que tu as semé.

A ma mère **BERTE TIENOUROU**

A toi Madame Diarrassouba

Chère madame Berte, femme battante, mère aimante,

Tu as fait de moi ce que je suis aujourd'hui,

Page après page, De toi je suis le parfait reflet.

Merci d'avoir fait de moi le meilleur de toi.

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.

Dieu te bénisse et te garde !

A mes filles chéries **Niellé Sarah et Abi Massogbe**

Votre présence m'a toujours donné la joie et la force pour aller jusqu'au bout de ce travail. Puisse Dieu, vous accorder la santé et vous permettent de grandir en intelligence et en sagesse pour réussir et faire mieux que votre papa, je vous aime !

A mes oncles, et mes tantes

Qui ont su m'épauler et m'encourager à aller plus loin, quoique cela nous coûte, merci pour vôtres soutiens.

Merci de votre aide, votre sollicitude et vos conseils.

Dieu vous bénisse et vous garde !

A ma chère et tendre moitié **ALICE Zounan**

Merci pour m'avoir supporté pendant toutes ces années.

Dieu te bénisse et te garde !

A mon oncle **DIARRASSOUBA NANOUROU**

Merci tonton pour ce grand geste d'amour et de soutien. Reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Dieu te bénisse et te garde !

A tonton **KAKOMO et tonton PETIT SIAKA**

Merci pour le soutien que vous avez été pour moi. Dieu vous bénisse et vous garde !

A mes frères et sœurs

Abdoulaye, Mamery, Amadou, Siaka, Abiba, Hamidou, Sita, Soukalo et Salimata sans oublier Vah et Roger

En témoignage de toute l'affection et de profonds sentiments que je vous porte et de l'attachement qui nous unit. Ce travail est le vôtre, prenez-en soin.

Dieu vous bénisse et vous garde !

A mes amis,

Tokpa, Drogon et Bamba Moussa (BM LE NOTABLE) : *vous êtes spéciaux pour moi, merci de ces années d'étude que nous avons passées ensemble, merci de ce que vous continuez de faire. Loin des yeux mais près du cœur.*

Dieu vous bénisse et vous garde !

Brou Jean Marc *merci !*

Méité Gaoussou *merci !*

Himbaye Clément *merci !*

Djédjéro Jean Royce *merci !*

Kouadio Clarisse Christophe épouse Koffi **MERCI !!!**

Et sans oublier mes vieux pères Gnaoré Ange, Ouattara Idrissa, tantie Koko, Bamba Vassindou

Mon groupe de travail, merci du soutien, ces moments de joie et de difficultés que nous avons passés ensemble.

Dieu vous bénisse et vous garde !

SINCERES REMERCIEMENTS

*- Aux docteurs **Koné Mouguissi Philomène, Ouattara Antoine Sounkalo** pour vos conseils aisé*

-A mes aînés pharmaciens

-A mes cadets étudiants en pharmacie

-A tous ceux qui n'ont pas été nommés individuellement

-A nos éminents maîtres et juges

*-Aux familles **Diarrassouba, Berté** je vous remercie*

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-Irié** pour m'avoir chaleureusement accueilli au sein de son laboratoire durant des mois de stage de recherche, pour sa disponibilité et ses précieux conseils. J'ai apprécié son dynamisme et son enthousiasme communicatifs, l'attention et l'intérêt qu'elle a porté à mon travail, ainsi que sa gentillesse et ses encouragements à mon égard.
- Docteur **Kouakou Landry** pour son aide, sa disponibilité et tous ses conseils.
- Docteurs **Effo Kouakou et Djadji Ayoman** pour leur soutien.
- Dr **Adépo Annick** pour son aide et son soutien.
- Mr **Koua Kadio Brou Donald** pour son assistance technique
- Le personnel animalier, en particulier Mrs **Ouoplé Clément** et **Odroko Freddy** pour leurs disponibilité et soutien.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur DANO Djédjé Sébastien, Professeur titulaire

- *Professeur titulaire de toxicologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Félix Houphouët Boigny,*
- *Chef du Laboratoire de toxicologie et d'hygiène agro-industrielle de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,*
- *Président de l'Association des Toxicologues Africains (ATA)*
- *Président fondateur de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX-CI)*
- *Membre de la Société Française de Toxicologie (SFT)*
- *Membre de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)*
- *Membre de l'Association pour la Recherche en Toxicologie (ARET)*
- *Expert Toxicologue près la cour d'Appel d'Abidjan,*
- *Officier dans l'ordre national de Cote d'Ivoire,*
- *Commandeur dans l'ordre du mérite agricole,*
- *Commandeur dans l'ordre du mérite de l'éducation nationale et de la recherche scientifique,*
- *Commandeur dans l'ordre du mérite de la solidarité*

Cher maître,

Vous m'avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger mon travail malgré vos lourdes responsabilités. Je vous remercie de votre disponibilité.

Veillez trouver l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude pour votre confiance. Sachez que je suis fier et heureux d'être compté parmi vos élèves. J'espère que ce travail répondra à vos attentes.

Que Dieu vous bénisse cher maître.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame IRIE-N'GUESSAN Amenan G., Maître de Conférences Agrégé

- *Maître de Conférences Agrégé en Pharmacologie ;*
- *Enseignante-Chercheure à l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY ;*
- *Vice-Doyen chargé de la pédagogie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Docteur de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY en Pharmacologie ;*
- *DES de Pharmacothérapeutique*
- *DEA de Physiologie Animale*
- *CES de Parasitologie*
- *CES d'Immunologie*
- *CES d'Hématologie-Biologie*
- *Pharmacien, Pharmacie du 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 SFE (Société Française d'Ethnopharmacologie).*

Cher maître,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la direction de cette thèse. Je vous remercie très sincèrement pour votre soutien, la pertinence de vos conseils, votre grande disponibilité, votre infinie patience, vos encouragements. Vous n'avez pas ménagé votre peine et votre temps pour me permettre de finaliser ce travail. Sachez que par votre simplicité, votre humilité, votre facilité d'abord, qualités qui font de vous une femme aimable de valeur, vous avez forgé mon admiration.

Je prie que Dieu bénisse votre famille et vous au-delà de vos espérances.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur YAYO Sagou Eric Didier, Maître de Conférences Agrégé

- *Pharmacien biologiste*
- *Doctorat de l'Université de Liège en Sciences Biomédicales et pharmaceutiques*
- *Maître de conférences agrégé de biochimie, biologie moléculaire et biologie de la reproduction à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques*
- *Chef du laboratoire de biologie du SAMU Abidjan*
- *Membre de la société pharmaceutique de côte d'ivoire (SOPHACI)*
- *Membre de la société Française de biologie clinique(SFBC)*
- *Membre de la société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation*
- *Membre de la société ivoirienne de néphrologie*

Cher maître,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter spontanément de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous remercie de votre disponibilité.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Que Dieu vous bénisse cher maître.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur ADJOUNGOUA Attoli Léopold, Maître-assistant

- *Ancienne interne des hôpitaux de côte d'Ivoire*
- *Diplôme de Docteur d'état en pharmacie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Cocody*
- *DEA de Pharmacodynamie-Biochimique option substances naturelles*
- *Maître-assistant en pharmacognosie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Membre de la société pharmaceutique de côte d'ivoire (SOPHACI)*

Cher maître,

Nous avons été émerveillés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond attachement.

Que Dieu vous bénisse cher maître.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....	4
I. LES CONVULSIONS.....	5
I.1. Définition.....	5
I.2. Données épidémiologiques.....	5
I.3. Etiologies.....	6
I.4. Classification.....	8
I.5. Physiopathologie.....	14
I.6. Médicaments anticonvulsivants.....	17
I.6.1.Molécules bloquant les canaux ioniques voltage-dépendants.....	18
I.6.2. Molécules interférant avec la neurotransmission chimique.....	20
II. LA DOULEUR.....	23
II.1. Définition.....	23
II.2. Physiopathologie.....	24
II.3. Evaluation	27
II.4. Médicaments antalgiques.....	29
II.4.1. Antalgiques morphiniques.....	29
II.4.2. Antalgiques non morphiniques.....	30
II.4.3. Exemples de plantes médicinales d'usage antalgique.....	31
III. TOXICITES DES REMEDES A BASE DE PLANTES.....	33

III.1. Notion de toxicité.....	33
III.2. Principes directeurs d'évaluation	33
IV. <i>DICHOSTACHYS CINEREA</i> (FABACEAE).....	35
IV.1. Description de la plante.....	36
IV.2. Répartition géographique.....	37
IV.3. Usages traditionnels.....	37
IV.4. Composition chimique.....	37
IV.5. Etudes pharmacologiques.....	38
DEUXIEME PARTIE : ETUDES EXPERIMENTALES.....	39
I. OBJECTIFS.....	40
I.1. Objectif général.....	40
I.2. Objectifs spécifiques.....	40
II. CADRE ET TYPE D'ETUDE.....	40
II.1. Cadre d'étude.....	40
II.2. Type d'étude.....	41
III. MATERIEL ET METHODES.....	41

III.1. Matériel.....	41
III.1.1. Matériel végétal.....	41
III.1.2. Matériel d'extraction.....	41
III.1.3. Matériel animal.....	42
III.1.4. Matériel pour les tests d'activités pharmacologiques.....	42
III.2. Méthodes.....	43
III.2.1. Préparation de l'extrait végétal.....	43
III.2.1.1. Obtention de la drogue végétale.....	43
III.2.1.2.Extraction hydro-éthanolique.....	43
III.2.1.3. Gamme de concentrations.....	45
III.2.2. Tests d'activité pharmacologiques.....	45
III.2.2.1. Tests d'activité anticonvulsivante.....	45
III.2.2.1.1. Convulsions induites par le pentylènetétrazole	46
III.2.2.1. 2. Convulsions induites par l'isoniazide	46
III.2.2.2. Tests d'activité antalgique.....	47
III.2.2.2.1. Contorsions abdominales induites par l'acide acétique 1%...	47
III.2.2.2.2. Immersion de la queue dans l'eau tiède.....	49
III.2.3. Etude de la toxicité subaiguë.....	50
III.2.3.1. Principe de l'essai.....	50
III.2.3.2. Protocole expérimental.....	50
III.2.4. Ethique et statistique.....	52
IV. RESULTATS.....	52
IV.1. Préparation de la drogue végétale.....	52
IV.2. Rendements.....	53

IV.3. Etude d'activité anticonvulsivante.....	54
IV.4. Etude d'activité antalgique.....	58
IV.5. Essai de toxicité subaiguë.....	61
V. DISCUSSION.....	67
CONCLUSION.....	72
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	74
ANNEXES.....	84

SIGLES, ACRONYMES ET ABREVIATIONS

%	: Pourcentage
°C	: Degrée Celsius
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdien
ALAT ou TGP	: Alanine Amino Transférase
AMPA	: amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionate
ASAT ou TGO	: Aspartame aminotransférase
Ca ²⁺	: Ion calcium
CEE	: Communauté Economique Européenne
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
Cl ⁻	: Ion chlorure
DC	: <i>Dichrostachys cinerea</i>
EEG	: électroencéphalogramme
g/l	: gramme par litre
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique
GAD	: Glutamate décarboxylase
H ⁺	: Ion hydrogène
INH	: Isoniazide
KCl	: Chlorure de potassium
kg	: Kilogramme
l	: litre
mg	: milligramme
ml	: millilitre
mm	: Millimètre
Na ⁺	: Ion sodium
NMDA	: N-méthyl-D-aspartate
OCDE	: Organisation de coopération et de développement économiques

OMS	: Organisation mondiale de la sante
Pc	: Poids corporel
PG	: Prostaglandine
PTZ	: pentylènetetrazole
UFR SPB	: Unité de Formation et de Recherche en Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : schéma de la classification des crises épileptiques.....	9
Figure 2 : cibles d'action GABAergique et glutamatergique.....	23
Figure 3 : voies de la douleur.....	25
Figure 4 : traitement de la douleur selon le palier.....	31
Figure 5 : <i>Dichrostachys cinerea</i> (L.) Wight et Arn. (Fabaceae).....	35
Figure 6 : schéma synoptique de l'extraction hydro-éthanolique à froid.....	44
Figure 7 : une contorsion abdominale chez la souris (<i>mus musculus</i>).....	49
Figure 8 : gavage d'un rat (<i>Rattus norvegicus</i>).....	51
Figure 9 : écorce de racines de <i>D. cinerea</i> pulvérisée.....	52
Figure 10 : extrait pulvérulent de l'écorce de racines de <i>D. cinerea</i>	53
Figure 11 : évolution du nombre de contorsions abdominales.....	58
Figure 12 : niveaux d'inhibition des contorsions abdominales.....	59
Figure 13 : évolution du temps de déflexion de la queue.....	60
Figure 14 : niveaux d'inhibition de la perception de la douleur neurogène....	61
Figure 15 : évolution du poids corporel des rats.....	62
Figure 16 : évolution de la température corporelle des rats.....	63
Figure 17 : variation de l'activité TGP sur 29 jours.....	64
Figure 18: variation de l'activité TGO sur 29 jours.....	64
Figure 19 : variation de la glycémie sur 29 jours.....	65
Figure 20 : variation de l'urée sanguine sur 29 jours.....	66
Figure 21 : variation de la créatinine sanguine sur 29 jours.....	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : générations de médicaments anti-épileptiques.....	17
Tableau II : comparaison douleur aiguë et douleur chronique	28
Tableau III : exemples de plantes médicinales d'usage antalgique	32
Tableau IV : administration d'extraits de plantes en étude de toxicité.....	35
Tableau V : perte à la dessiccation et rendement d'extraction	53
Tableau VI : niveaux d'inhibition des convulsions induites par le PTZ.....	55
Tableau VII : niveaux d'inhibition des convulsions induites par l'INH.....	56

INTRODUCTION

Les plantes médicinales constituent un patrimoine précieux pour l'humanité et plus particulièrement pour les communautés démunies qui en dépendent pour assurer leurs soins de santé primaires (**Jiofack et al, 2010**). Ainsi, les plantes constituent le lot le plus important de l'arsenal thérapeutique traditionnel africain (**Adjanohoun et al, 1986**) et le traitement par les plantes se trouve surtout facilité par le fait que cette pratique est intimement liée aux coutumes et traditions africaines.

Par ailleurs, sur près de 300 000 espèces végétales recensées dans le monde, plus de 200 000 espèces se trouvent dans les pays tropicaux d'Afrique et ont des propriétés médicinales (**Souad et al, 2008**).

En Côte d'Ivoire, nombre d'entre ces plantes médicinales ont été répertoriées (**Adjanohoun et Aké Assi 1979**), parmi lesquelles figure *Dichrostachys cinerea* (L.) Wight et Arn. (Fabaceae). L'écorce de racines de cette espèce végétale est d'usage antiasthmatique en médecine traditionnelle ivoirienne (**Adjanohoun et Aké-Assi 1979**). A cet effet, de précédentes études ont mis en évidence des propriétés antispasmodiques d'un extrait brut hydro-éthanolique de la drogue végétale sur le muscle lisse trachéal de souris (**Irié-N'guessan et al, 2011**). Au-delà de la musculature lisse, la présente étude s'est proposé d'explorer également l'activité sur la musculature striée squelettique à travers l'étude d'une propriété anticonvulsivante d'un extrait préparé dans les mêmes conditions.

Par ailleurs, l'asthme est caractérisé, non seulement par un bronchospasme impliquant la musculature lisse, mais aussi par une inflammation chronique des voies respiratoires. Des investigations menées en vue de rechercher une propriété anti-inflammatoire d'un extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* n'ont mis en évidence aucun effet à travers le test de l'œdème induit par la carragénine (**Irié-N'guessan et al, 2017**), un test spécifique de l'exploration d'activité anti-inflammatoire (**Winter et Porter, 1962**). Cependant, l'extrait a exercé un effet à travers le test d'irritation de la

patte de rat par le formaldéhyde (**Irié-N'guessan et al, 2011**), un test non spécifique de l'exploration d'activité anti-inflammatoire, mesurant également l'activité analgésique selon la méthode de **Dubuisson et Dennis (1977)** et modifiée par **Tjølsen et al (1992)**. Notre étude s'est alors proposé la recherche d'une propriété analgésique du même extrait végétal.

Outre ces expérimentations pharmacologiques, les recommandations de l'OMS visant la preuve non seulement de l'efficacité des plantes médicinales, mais aussi de leur innocuité, nous avons évalué la toxicité subaiguë de l'extrait, en particulier sur les paramètres biochimiques.

La rédaction de notre travail sera présentée selon le plan suivant :

Une première partie sera consacrée aux généralités sur le syndrome convulsif et son traitement pharmacologique, la douleur et son traitement pharmacologique, la plante *Dichrostachys cinerea*, ainsi que des notions d'études de toxicité. Dans la seconde partie, nous présenterons les objectifs de l'étude, décrirons le cadre et le type d'étude, puis le matériel et les méthodes utilisés. Nous y présenterons ensuite les résultats obtenus ainsi que la discussion qui en découle, et avant de formuler les perspectives d'étude, nous allons conclure.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

I. LES CONVULSIONS

I.1. Définition

Les convulsions sont définies comme des contractures musculaires involontaires pouvant concerner un muscle isolément, mais aussi l'ensemble du corps. La crise convulsive, de survenue brutale et inopinée, est d'origine essentiellement neurologique. Les convulsions surviennent par suite d'une activité exagérée de plusieurs groupements neuronaux plus ou moins importante, avec tendance à la diffusion à l'ensemble de l'encéphale.

Il s'agit d'une décharge inopinée, excessive et hyper synchrone d'une population de neurones, liée à un déséquilibre entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs du système nerveux central (**Estolosa *et al*, 1979**).

L'épilepsie, état pathologique, correspond à la survenue répétitive de crises convulsives. Elle peut toucher une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées). Seule la chronicité définit la maladie épileptique (**Megiddo *et al*, 2016**).

La crise convulsive peut prendre différents aspects et cumuler les présentations. La crise convulsive n'est néanmoins pas synonyme d'épilepsie, notamment chez les nourrissons qui peuvent également faire des convulsions dans un contexte de fièvre brutale : ce sont des convulsions hyperthermiques habituellement inoffensives, mais impressionnantes pour les parents, et capables de se répéter en cas d'une nouvelle poussée fébrile (**Carbajal *et al*, 2010**).

Dans la suite nous parlerons tantôt de convulsions, tantôt d'épilepsie.

I.2. Données épidémiologiques

Les convulsions peuvent frapper les deux sexes à tout âge.

Environ 50 millions de personnes vivent actuellement avec l'épilepsie dans le monde et près de 80% des personnes atteintes d'épilepsie vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (**Megiddo *et al*, 2016**).

Des études menées dans les pays développés suggèrent une incidence annuelle de l'épilepsie d'environ 50 pour 100 000 dans la population entière, tandis que des études menées dans les pays en développement laissent entrevoir des chiffres proches de 100 pour 100 000 habitants (**Megiddo *et al*, 2016**).

L'incidence plus élevée de l'épilepsie dans les pays en développement est liée principalement au risque plus élevé d'infections cérébrales (**Megiddo *et al*, 2016**).

I.3. Etiologies

L'on distingue toujours la cause des crises convulsives de celle d'une épilepsie.

I.3.1. Etiologies des crises convulsives

Les causes habituelles de crises varient selon l'âge d'apparition :

- Enfants de moins de 2 ans : fièvre, anomalies congénitales ou du développement, lésions obstétricales et troubles métaboliques ;
- Enfants de 2 à 14 ans : idiopathie ;
- Adultes : traumatisme cérébral, sevrage alcoolique, tumeurs, accidents vasculaires cérébraux, ou cause inconnue (chez 50%) ;
- Personnes âgées : tumeurs et accidents vasculaires cérébraux.

I.3.2. Etiologies des épilepsies

Les causes des épilepsies sont les affections cérébrales qui vont rendre un cerveau « épileptique », capable de générer des crises convulsives en l'absence de toute cause immédiate.

- Les causes lésionnelles

Les progrès de l'imagerie ont élargi la liste des causes lésionnelles, dues à une cicatrice (après souffrance néo-natale, traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, encéphalite virale ou bactérienne, abcès cérébral, parasitose). Les

tumeurs sont également une cause fréquente de crises épileptiques, surtout chez l'adulte, avec une variabilité selon le type tumoral (**Huberfeld et Pallud, 2015**).

- Les facteurs génétiques

Selon **Soussi et al (2016)**, l'épilepsie est l'un des symptômes les plus fréquemment rencontrés, après le retard mental, dans de nombreuses aberrations chromosomiques.

Les principales anomalies chromosomiques s'accompagnant d'épilepsie sont la trisomie 21 et le syndrome de l'X fragile (Xq27-3). Plus rares sont les syndromes d'Angelman et de Prader-Willy, le syndrome du chromosome 20 en anneau (**Inbiga, 2015**)

- Les troubles métaboliques et iatrogènes

Il s'agit de crises dites « provoquées » qui ne nécessitant pas de traitement à long terme. Par exemple l'hyponatrémie et plus rarement l'hypocalcémie sont les troubles métaboliques les plus fréquents. Les hyperglycémies sans cétose seront responsables de crises volontiers partielles, itératives, ne cédant qu'après retour de la glycémie à la normale, en particulier sur un terrain prédisposé (antécédent d'épilepsie, sujet âgé). Des crises sont également possibles lors d'hypoglycémies sévères.

Certains médicaments peuvent favoriser les crises épileptiques, même lorsqu'ils sont pris à dose normale (camphre, ciprofloxacine, cocaïne, cyclosporine, pentylènetétrazole, picrotoxine, strychnine). D'autres sont épileptogènes lors des surdosages (pénicilline IV, lithium, ciclosporine) ou lors de sevrages trop rapides (benzodiazépines).

- L'alcool

La plupart des crises chez le patient alcoolique surviennent lors d'intoxications massives (ivresse convulsivante) ou plus souvent à l'occasion d'un sevrage, pouvant alors s'intégrer dans un syndrome de sevrage avec confusion, hallucinations, troubles végétatifs (**Philippe J. et al**).

- L'épilepsie du sujet âgé.

L'épilepsie du sujet âgé est particulière en ce sens qu'elle est le plus souvent multifactorielle. Le vieillissement cérébral crée une susceptibilité à l'épilepsie, qui peut être encore aggravée par une affection dégénérative (démence en particulier) ou lésionnelle (accident vasculaire cérébral le plus souvent). Chez ces personnes, des anomalies métaboliques, toxiques ou iatrogènes vont précipiter la survenue de crises. C'est la seule situation où il est logique, compte tenu du risque de récurrence et des conséquences dommageables possibles dans cette tranche d'âge, d'instaurer un traitement à long terme.

Une crise épileptique peut avoir une cause immédiate (par exemple, l'oubli du traitement antiépileptique, ou un traumatisme crânien, etc....), ou sa survenue peut relever de facteurs plus diffus, qui vont constituer une « ambiance favorable » pour la crise (manque de sommeil, consommation d'alcool, situation de stress, une forte fièvre etc.).

I.4. Classification

La classification de l'épilepsie différencie les crises généralisées des crises partielles (Figure 1) et est très importante car chaque type de crise a ses symptômes caractéristiques et répond à des traitements spécifiques.

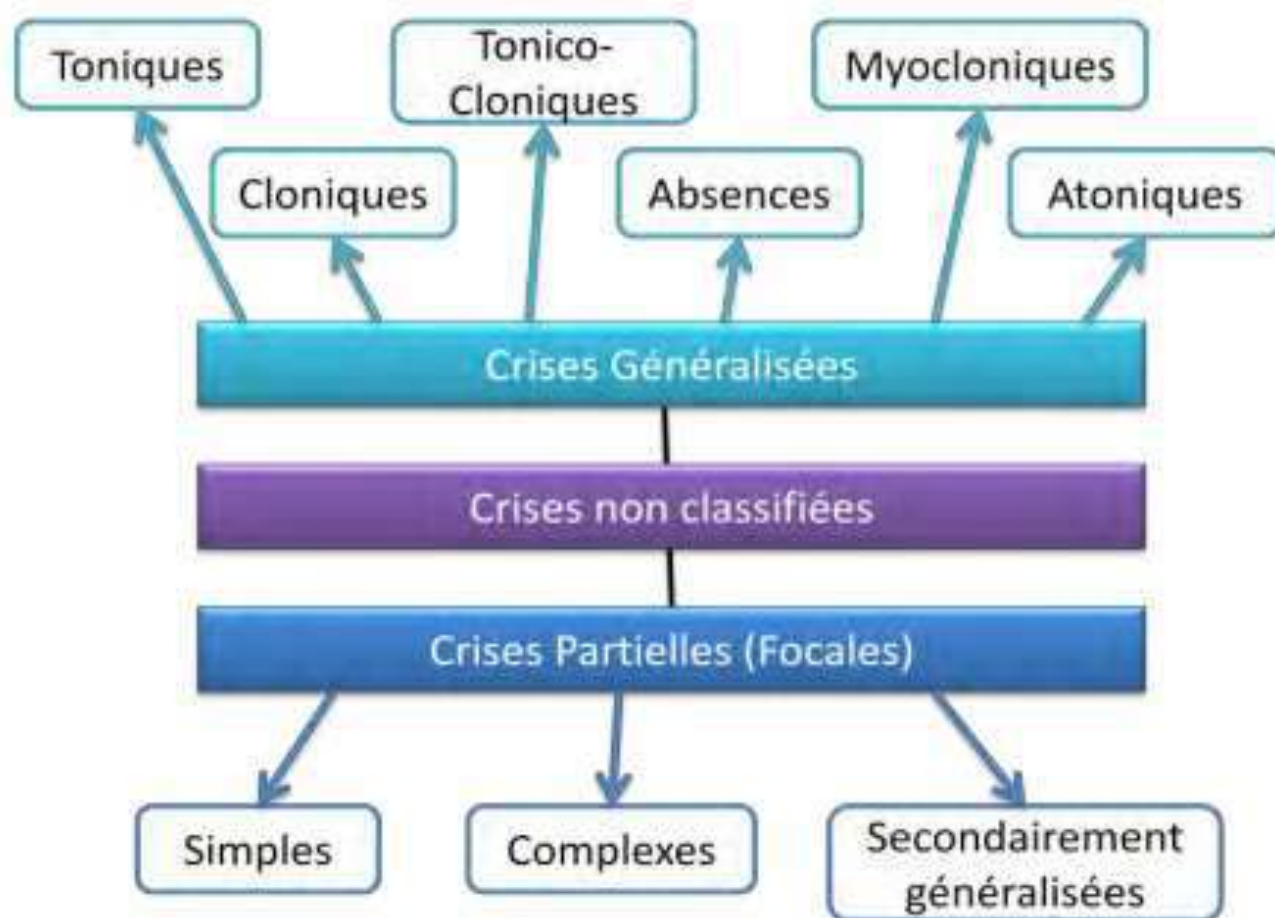


Figure 3 : schéma de la classification des crises épileptiques (Shneker et Fountain, 2003)

I.4.1 Les crises généralisées

Dans ce cas, l'ensemble de la musculature est simultanément intéressé par les contractures. La décharge électrique anormale implique dès le début l'ensemble du cortex des deux hémisphères et le patient perd habituellement conscience. Elles peuvent être principalement généralisées (décharge bilatérale se propageant à l'ensemble du cortex dès le départ) ou secondairement généralisées (apparition corticale locale avec une propagation de la décharge bilatérale ultérieure) (Elger *et al*, 2008). Ces crises se manifestent par une perte de

conscience car les neurones corticaux, qui maintiennent la conscience, ne sont pas en mesure d'effectuer leurs fonctions normales.

Il existe différentes crises généralisées souvent caractérisées par des symptômes moteurs ou une absence d'activité motrice, résultant le plus souvent de maladies métaboliques et parfois de troubles génétiques (**Berg et al, 2010**).

- Les crises toniques

Les crises toniques se manifestent en premier lieu par une perte de conscience qui peut provoquer une chute, mais également par une rigidité musculaire généralisée et soutenue qui contracte tous les muscles du corps et du tronc et souvent accompagnée de troubles végétatifs (**Sheneker et Fountain, 2003**).

- Les crises cloniques

Les crises cloniques se manifestent pour leur part, à travers des secousses musculaires rythmiques bilatérales et généralisées des membres du corps (**Sheneker et Fountain, 2003**).

- Les crises tonico-cloniques

Les crises tonico-cloniques ou « grand mal » débutent par une perte de connaissance brutale et se découpent en 3 phases avec une phase tonique qui dure entre 10 à 20 secondes, puis une phase clonique d'environ 30 secondes suivie d'une phase résolutive ou post critique souvent précédée d'une perte d'urine, d'une morsure de la langue et d'une accumulation de salive (**Sheneker et Fountain, 2003**). La crise tonico-clonique est suivie d'un sentiment de grande fatigue avec un retour à une conscience claire qui se fait progressivement et une confusion post-critique qui peut parfois durer plusieurs heures (**Elger et al., 2008**).

- Les crises myocloniques

Les crises myocloniques se produisent sans altération de la conscience et se manifestent par des secousses musculaires violentes, très brèves, bilatérales et synchrones des membres supérieurs ou inférieurs (**Sheneker et Fountain, 2003**). Cela est dû à une décharge anormale dans l'aire de contrôle motrice du cerveau.

- Les crises atoniques

Les crises atoniques se manifestent par une perte soudaine du tonus musculaire entraînant une chute pour la personne en crise. Cependant ces crises doivent être différenciées des autres crises car elles peuvent être non imputables à l'épilepsie.

- Les crises absences

Lors de crises d'épilepsie absence ou « petit mal » touchent principalement les enfants. Il y a une suspension brève de la conscience entraînant une rupture de contact, le sujet a le regard vide et ne répond plus. Parfois la crise s'accompagne de phénomènes cloniques, toniques, atoniques ou encore d'une activité végétative. Il existe deux formes de crises d'épilepsie absence : les crises d'épilepsie absences typiques et les crises d'épilepsie atypiques. Concernant les crises d'épilepsie absences typiques le début et la fin de la crise sont brusques, la durée est très brève, d'une dizaine de secondes avec des manifestations cloniques et atoniques discrètes. Pour les crises d'absences atypiques le début et la fin de la crise se font de manière plus progressive, la crise a une durée plus prolongée de 1 à 2 minutes avec des manifestations cloniques et atoniques plus marquées. Une fois une crise d'absence passée, l'enfant reprend conscience et ne garde aucun souvenir de la crise (**Sheneker et Fountain, 2003**).

I.4.2. Les crises partielles ou focales

Les crises partielles sont localisées dans une seule région du cerveau, appelée origine focale, et n'affectent qu'une partie du cerveau. Selon l'origine focale et la partie du cerveau touchée, les crises partielles peuvent ou non être associées à des altérations de la conscience (**Elger *et al*, 2008 ; Sheneker et Fountain, 2003**). La décharge neuronale excessive débute dans un endroit précis du cortex cérébral qui est le plus souvent la conséquence d'anomalies structurales. Leur topographie est encore plus limitée (un pied, une main, une hémiface, de simples clonies palpébrales) dans les crises partielles, quelquefois fixe, ailleurs changeant de topographie au long de la crise (crises erratiques). Comme les précédentes, elles peuvent n'avoir aucune valeur localisatrice, notamment chez le nouveau-né et le très petit nourrisson. Leur reproduction répétitive au même endroit du corps doit faire rechercher cependant la lésion causale localisée.

I.4.3. Autres

- Hémicrises

Les mêmes aspects sémiologiques sont possibles mais sur une moitié du corps seulement (crises hémis tonico-cloniques ; hémis-toniques ou hémis-cloniques). Si ces crises peuvent être la conséquence d'une lésion unilatérale de l'encéphale, elles peuvent aussi se produire chez le nourrisson comme équivalent de crises généralisées, « sans valeur localisatrice ». Le syndrome postcritique est une hémiplégie transitoire.

- Crises hypotoniques

Ce sont des résolutions musculaires complètes accompagnées quelquefois d'un plafonnement des yeux et de quelques secousses des paupières avec inconscience. Propres à l'enfant jeune (1 à 2 ans), elles n'ont pas de significations étiologiques ou pronostiques particulières.

- Etat de mal convulsif

Tous les types de crises déjà envisagés, en se prolongeant au-delà d'une demi-heure, peuvent réaliser un état de mal. Cette situation est d'autant plus fréquente chez l'enfant qu'il est plus jeune, même pour des causes très bénignes. Il implique une gravité supplémentaire par épuisement neuronal productif de séquelles et une plus grande résistance au traitement.

- Spasmes axiaux

Ce sont des crises très spécifiques aux nourrissons. Elles surviennent toujours dans des situations étiologiques graves (encéphalopathie convulsivante, maladie dégénérative). Ce sont des crises complexes portant le corps en flexion antérieure (spasmes en flexion) ou en hyper extension (spasmes en extension), survenant par courtes salves répétitives.

- Crises convulsives complexes

Ce sont des crises longues, souvent asymétriques, survenant chez un enfant aux antécédents troublés, suivies souvent d'un syndrome postcritique prolongé, d'autant qu'il s'agit plus facilement de crises partielles. Elles sont les plus rares (20 %) mais leur pronostic et l'incidence de leur récurrence (30 % des cas) est plus préoccupant, et une évolution épileptogène ultérieure beaucoup plus fréquente (15 %) que dans la population générale (5 %). Leur répétition presque systématique pour des fièvres de moins en moins élevées fait redouter « l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ».

- Crises non classifiées

Ce sont des crises qu'il est impossible de classer car les manifestations cliniques ou les représentations de l'électroencéphalogramme (EEG) ne permettent pas de distinguer s'il s'agit de crises généralisées ou de crises partielles (Elger et al, 2008).

- Convulsion fébrile

Il s'agit de la cause la plus commune de convulsions de l'enfant entre 1 et 3 ans. La fièvre seule en est la cause, à l'exclusion de toute pathologie infectieuse encéphalique telle une infection cérébro-méningée, avec une sensibilité personnelle souvent rendue par l'existence d'antécédents familiaux. Les crises peuvent être de tout type (mis à part les spasmes axiaux), et peuvent être prolongées. La fièvre peut n'apparaître qu'en fin de crise ; le degré thermique atteint est très variable. Toute variation thermique brutale, peut, chez les sujets prédisposés, être l'élément déclenchant.

- **Etat de mal épileptique**

Il correspond à un état de crises de durée prolongée (supérieure à 30 minutes) ou à une succession de crises sans récupération complète inter critique, représentant un risque vital pour l'individu atteint (**Elger et al., 2008**).

I.5. Physiopathologie

La physiopathologie des crises convulsives met en jeu des mécanismes divers et complexes impliquant de multiples facteurs neurobiologiques. Quels que soient le type et l'étiologie de convulsion, les mécanismes fondamentaux des crises correspondent à une rupture d'équilibre à trois niveaux (**Baldy-Moulinier et al, 2001**) :

- Au niveau membranaire, essentiellement lié à un dysfonctionnement des canaux ioniques voltage dépendants ;
- Au niveau synaptique, marqué par un déséquilibre entre systèmes inhibiteur GABAergique et excitateur glutamatergique, avec une perturbation possible des systèmes neuro-modulateurs ;
- Au niveau environnemental périneuronal, intéressant les contacts interneuronaux, le couple glie-neurone et la barrière hémato-encéphalique.

I.5.1. Les facteurs membranaires

L'implication des canaux ioniques voltage-dépendants dans l'épileptogénèse primaire a récemment été démontrée par la découverte de mutations de gènes codant pour des sous-unités structurales de canaux, notamment potassiques, dans plusieurs syndromes de l'épilepsie idiopathique. Il s'agit des gènes localisés sur les chromosomes 20q et 8q24 pour le syndrome de convulsions néonatales familiales bénignes (**Singh et al, 1998**). Ces gènes sont co-exprimés dans de nombreuses régions du cerveau et les mutations en cause altèrent la réponse à l'influx de stimulation.

Des mutations concernant les gènes codant pour les sous-unités bêta de canaux sodiques ont également été mises en évidence dans les épilepsies généralisées idiopathiques avec convulsion fébriles (**Escayc et al, 2000**).

I.5.2. Les facteurs synaptiques

Il est communément reconnu qu'une activité épileptique peut être déterminée par un déséquilibre entre les voies de transmission du GABA (acide γ -aminobutyrique) et celles du glutamate (**Dichter, 2006**).

- Système GABAergique

Une altération du système GABAergique inhibiteur conduit à un état d'hyperexcitabilité par désinhibition.

L'altération induite peut être fonctionnelle et intéresser un des chaînons de la neurotransmission GABAergique : synthèse, libération ou recapture du GABA, récepteur post-synaptique GABA-A ; récepteur pré ou post-synaptique GABA-B ; système transporteur. Elle peut être structurelle, liée à la perte d'interneurones GABA, ou mixte par lésions d'interneurones par exemple à la somatostatine qui supprime l'activation des neurones GABA (théorie des neurones GABA dormants).

Les arguments neurobiologiques sont variés. Les plus pertinents concernent la conformation structurelle des récepteurs GABA dont les changements pathologiques, de durée variable, conduisent à un dysfonctionnement avec modification de la sensibilité aux agents pharmacologiques, notamment les benzodiazépines (**Baldy-Moulinier *et al*, 2001**).

Le renforcement de l'inhibition GABAergique est également à considérer pour rendre compte de l'épileptogenèse primaire par hypersynchronisation. Tel est le cas dans l'épilepsie absence qui paraît résulter du renforcement des inhibitions interdépendantes du circuit cortico-thalamo-cortical. Cette hypothèse est appuyée par l'aggravation des manifestations électrocliniques sous l'influence de certains agents GABAergiques. Dans le cas d'épilepsie partielle, le développement de circuits aberrants GABAergiques pourrait être à l'origine d'hypersynchronie locale et d'épilepsie secondaire (**Prince *et al*, 1998**).

- **Système glutamatergique**

L'influence d'un excès d'excitabilité liée à la neurotransmission glutamatergique activatrice sur les événements épileptiques est appuyée par de nombreux arguments neurobiologiques et pharmacologiques (**Meldrum, 2000**). Plusieurs études expérimentales et cliniques ont montré que la transmission glutamatergique pouvait devenir excessive, par une augmentation de la synthèse et de la libération du glutamate. Ce processus intervient conjointement avec d'autres phénomènes neurobiologiques dans la transformation de décharges intercritiques en décharges critiques. Il a également été démontré que l'amplification de la transmission glutamatergique pouvait provenir de l'augmentation pathologique du nombre de récepteurs et/ou de modifications structurelles des différents types de récepteurs du glutamate, AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate), NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) et métabotrope (**Wong *et al*, 1999**).

- Système de neuromodulation

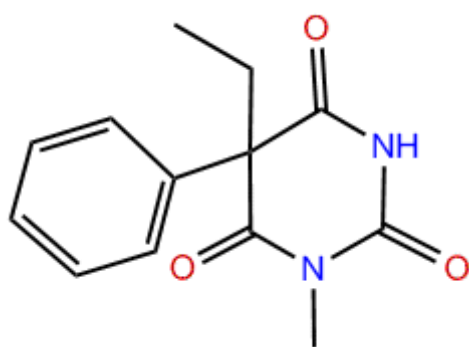
Un grand nombre de neuromédiateurs (acétylcholine, monoamines, divers neuropeptides), peuvent intervenir directement ou par l'intermédiaire d'une modulation sur le couple GABA-glutamate pour modifier l'excitabilité et la synchronisation des réseaux neuronaux, et donc intervenir localement ou globalement dans l'épileptogenèse. L'implication de la neurotransmission cholinergique par l'intermédiaire des récepteurs nicotiniques dans l'épilepsie frontale familiale nocturne en est un exemple (**Baldy-Moulinier *et al*, 2001**).

I.6. Médicaments anticonvulsivants

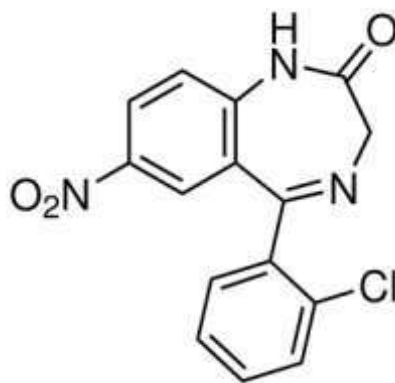
IL existe des anticonvulsivants ou antiépileptiques de première, deuxième, troisième et quatrième génération comme présentés dans le tableau I.

Tableau I : générations de médicaments antiépileptiques (**Bordet, 2002**)

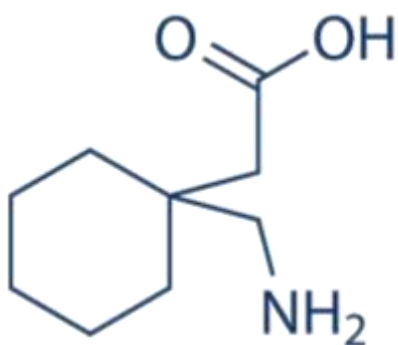
Génération	Molécules
Première génération	Phénobarbital, Phénytoïne, Primidone
Deuxième génération	Carbamazépine, Éthosuximide, Valproate de sodium, Benzodiazépines
Troisième génération	Vigabatrin, Gabapentine, Felbamate, Lamotrigine, Tiagabine, Topiramate, Oxcarbazépine
Quatrième génération	Lévétiracétam, Zonisamide, Ganaxolone, Rémacémide, Losigamone, Prégabaline, Rufinamide, Rétigabine, Valrocémid



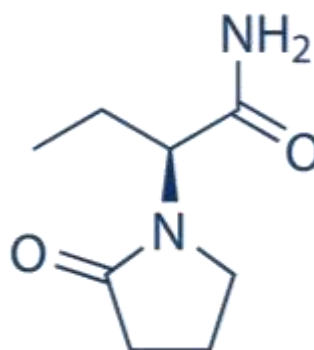
Structure du phénobarbital



Structure du clonazépam



Structure de la gabapentine



Structure du lévétiracétam

I.6.1. Molécules bloquant les canaux ioniques voltage-dépendants

Les molécules stabilisatrices des membranes bloquent les canaux sodiques ou calciques. Le blocage de ces canaux ou la modulation de leur ouverture permet d'élèver le seuil d'excitabilité de la cellule afin d'empêcher la libération de neuromédiateurs excitateurs tels que le glutamate (Faure, 2014).

- Les bloqueurs des canaux sodiques

Les flux sodiques entrants jouent un rôle important dans la survenue et la fréquence des phénomènes de dépolarisation. Ces flux sont sous le contrôle des canaux sodiques voltage-dépendants qui adoptent successivement trois états

fonctionnels : fermé activable, ouvert inactivable et fermé inactivable (**Faure, 2014**).

Un nombre important de médicaments antiépileptiques possède un effet bloquant sur les canaux Na^+ voltage-dépendants impliqués dans la genèse et la propagation du potentiel d'action des neurones, en les stabilisant en état inactif, empêchant ainsi les neurones de décharger à haute fréquence. Ce mécanisme est d'autant plus opérant que les canaux sont sollicités : les états normaux sont donc peu affectés alors que les états de haute sollicitation de ces canaux favorisent le blocage, comme c'est le cas lors des activités épileptiques. Cette classe de médicaments antiépileptiques permet donc d'inhiber les décharges épileptiques en réduisant l'excitabilité neuronale sans affecter le fonctionnement normal. Les molécules de cette catégorie agissent en favorisant l'état fermé inactivable, d'où une diminution des processus de dépolarisation. Les médicaments antiépileptiques agissant par ce mécanisme sont la *phénytoïne*, la *lamotrigine*, la *carbamazépine*, l'*oxcarbazépine*, l'*eslicarbazépine*, le *zonizamide*, le *felbamate*, le *valproate de sodium*, le *topiramate* et le *rufinamide* (**Faure, 2014**).

Un autre processus d'inactivation, dite lente, des canaux Na^+ voltage-dépendants a été plus récemment découvert. Son renforcement vise à contrecarrer les décharges épileptiques intenses et prolongées. Les médicaments antiépileptiques renforçant l'inactivation lente des canaux Na^+ sont le *zonisamide* et l'*eslicarbazépine*.

Un dernier type de canaux Na^+ , cible des médicaments antiépileptiques est celui des canaux portant les courants Na^+ persistants. Ces courants Na^+ ne s'inactivent pas et restent donc actifs tant que la membrane qui les porte demeure dépolarisée. Ils favorisent les décharges en bouffées, fortement épileptogènes. Les médicaments antiépileptiques qui les bloquent sont la

phénytoïne, le *valproate* de sodium, le *topiramate* et l'*éthosuximide* (Faure, 2014).

- Les bloqueurs des canaux calciques

Le calcium joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'excitabilité et des fonctions neuronales. Les courants calciques entrants sont possibles grâce à la présence de canaux voltage-dépendants. Parmi tous les sous-types de canaux calciques, le sous-type T serait le plus impliqué dans la genèse des épilepsies. En effet, il a été montré que les courants calciques impliquant les canaux T jouent un rôle important dans la survenue des ondes pointes rencontrées dans les absences.

Le mécanisme d'action du *lévétiracétam* est mal connu mais il semble qu'il agisse sur les canaux calciques de type N et réduise la libération des réserves intra neuronales de calcium. De même, le mécanisme d'action du *zonisamide* n'est pas totalement élucidé : il agirait en bloquant les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants de type T (Faure, 2014).

- Les bloqueurs des canaux potassiques

Ils sont représentés par la *rétigabine*. Les canaux potassiques font partie des canaux ioniques voltage-dépendants retrouvés dans les cellules neuronales et sont des éléments déterminants de l'activité neuronale. Des études *in vitro* indiquent que la *rétigabine* agit essentiellement par l'ouverture des canaux potassiques neuronaux. Ceci stabilise le potentiel de repos de la membrane et contrôle l'excitabilité neuronale, prévenant ainsi le déclenchement d'éventuels potentiels d'action épileptiformes (Faure, 2014).

I.6.2. Molécules interférant avec la neurotransmission chimique

- Médicaments interférant avec la neurotransmission GABAergique

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) constitue le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le système nerveux central. Les neurones

GABAergiques jouent un rôle essentiel dans le contrôle du niveau d'excitabilité des réseaux neuronaux. Aussi, le système GABAergique est-il le système de neurotransmission qui a été le plus étudié dans l'épilepsie. L'objectif thérapeutique vise à renforcer l'activité GABAergique en augmentant la quantité de neuromédiateurs au niveau des synapses ou en potentialisant l'activité du GABA sur ses récepteurs par action directe sur ces derniers.

Certains médicaments modulent l'activité du récepteur canal GABA-A (figure 2). Le récepteur GABA-A renferme un canal ionique perméable aux ions chlorure (Cl^-) qui s'ouvre après fixation de deux molécules de GABA. L'influx massif d'ions Cl^- entraîne une hyperpolarisation responsable d'une inhibition de l'excitabilité neuronale. Les benzodiazépines (*diazépam*, *clonazépam*, *clobazam* et *lorazépam*) et les barbituriques (*phénobarbital*, *primidone*,) se fixent sur ce récepteur-canal au niveau d'un site allostérique. Cette fixation entraîne une potentialisation du flux Cl^- entrant, d'où une hyperpolarisation neuronale. Ces molécules potentialisent les effets du GABA dont la fixation sur le récepteur GABA-A est indispensable à leur action. Les benzodiazépines augmentent la fréquence d'ouverture du canal chlore tandis que les barbituriques en majorent la durée d'ouverture.

D'autres médicaments modulent le métabolisme du GABA. La diminution du GABA dans la fente synaptique résulte soit d'une dégradation enzymatique, soit d'une recapture présynaptique. La principale enzyme responsable de la dégradation du GABA est la GABA transaminase. Le *vigabatrin*, en inhibant cette enzyme, allonge le temps de présence du GABA dans la fente synaptique, ce qui induit une inhibition plus prolongée. Pour sa part, la *tiagabine* agit en bloquant la recapture pré-synaptique du GABA, ce qui aboutit au même résultat. D'autres molécules agissent également sur cette neurotransmission mais leur mécanisme d'action principal n'est pas totalement élucidé. Le stiripentol agirait soit par blocage de la recapture présynaptique, soit par inhibition de la GABA-

transaminase. Le valproate de sodium activerait le glutamate décarboxylase (GAD), enzyme impliquée dans la synthèse du GABA, et inhiberait la GABA transaminase. L'action de la *gabapentine* sur la neurotransmission GABA-ergique reste encore mal définie en raison de points d'impacts qui semblent multiples (Faure, 2014).

- Médicaments interférant avec la neurotransmission glutamatergique

Actuellement, aucun médicament n'agit en diminuant la synthèse ou en accélérant la dégradation ou la recapture du glutamate. Seule la *lamotrigine* diminue la libération de glutamate, mais cette action est consécutive à son action sur les canaux sodiques voltage-dépendants. Certains antiépileptiques agissent également au niveau des récepteurs canaux de l'acide N-méthyl-D-aspartate (NMDA), perméables aux ions sodium (Na^+) et calcium (Ca^{2+}), et activés par le glutamate (figure 2). Ces canaux sont impliqués dans les processus d'excitation lente et au long terme. L'activation du récepteur NMDA peut également se faire par des médiateurs autres que le glutamate. Ainsi, il a été mis en évidence un site spécifique de la glycine qui accroît la fréquence et la durée d'ouverture du canal ionique. Le *felbamate*, en bloquant ce site, amoindrit les processus d'excitation. Il semble que l'*oxcarbazépine* diminue la transmission glutamatergique sans que le mécanisme d'action précis soit connu. Outre les récepteurs NMDA, le glutamate active d'autres récepteurs canaux parmi lesquels les récepteurs AMPA et kaïnate, eux-mêmes perméables aux ions Na^+ . Ainsi, le *topiramate* agit par antagonisme de ces derniers récepteurs, diminuant la transmission glutamatergique (Faure, 2014).

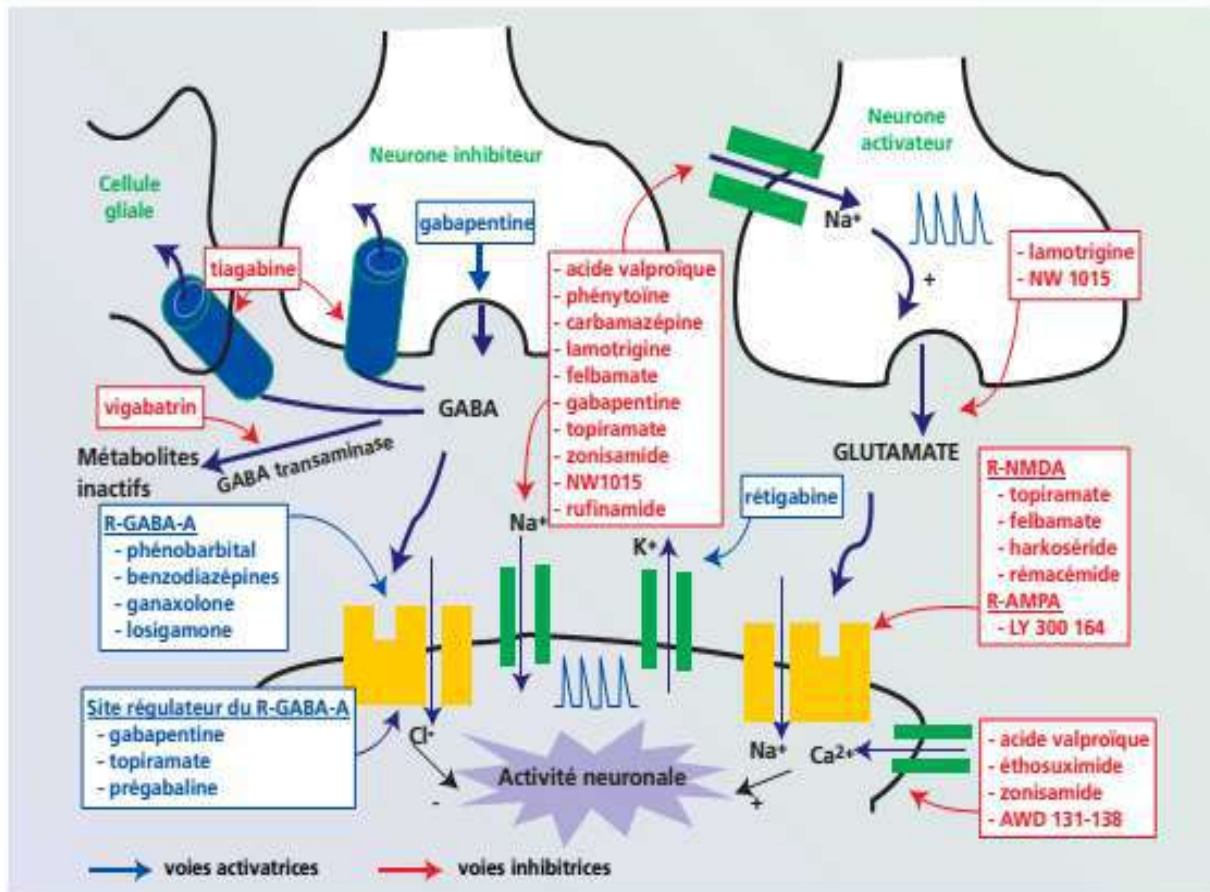


Figure 4 : cibles d'action GABAergique et glutamatergique (Bordet, 2002)

II. LA DOULEUR

II.1. Définition

La douleur se définit comme une impression anormale et pénible reçue par une partie vivante et perçue par le cerveau (Vogrig A, 2012). C'est un phénomène perceptif pluridimensionnel qui signale une perte de l'intégrité physiologique.

Le terme « nociception » découle des observations de Sherrington (1906). La nociception a une fonction défensive, d'alarme. C'est l'ensemble des phénomènes permettant l'intégration au niveau du système nerveux central d'un stimulus douloureux via l'activation des nocicepteurs (récepteurs à la douleur) cutanés, musculaires et articulaires. Le transport de l'information sensorielle par les nerfs se fait de la périphérie au niveau des terminaisons des fibres amyéliniques jusqu'au système nerveux central. Il faut que la stimulation dépasse un certain

seuil de dépolarisation de la membrane pour qu'il y ait un déclenchement de potentiel d'action (Vogrig, 2012).

II.2. Physiopathologie

La douleur résulte de processus physiologiques complexes déclenchés lorsque les terminaisons nerveuses périphériques libres réagissent à des stimuli nociceptifs de natures diverses : brûlure, piquûre, pincement, compression, agents algésiques de nature physique et chimique, produits toxiques, etc.

- Médiateurs de la douleur

Au cours du processus douloureux, dû à des stimulations thermiques ou mécaniques, les nocicepteurs sont activés. Les lésions à type traumatique, inflammatoire ou encore ischémique vont provoquer la libération de substances par les tissus lésés qui activent directement les nocicepteurs (Sol *et al*, 1985). Ces substances sont l'histamine, la bradykinine, les prostaglandines (PGE1, PGF).

L'on distingue alors :

- Les substances algogènes : bradykinine, histamine, sérotonine, proton H⁺, KCl, glutamate, substance P, peptide vasodilatateur (Bécamel *et al*, 2006) ;
- Les substances sensibilisatrices : prostaglandines (PGE1 et PGF), sérotonine, acétylcholine, substance P, cholécystokinine, peptide vasodilatateur (Le Bars *et al*, 2004 ; Bécamel *et al*, 2006)

Les données récentes de la neuropharmacologie permettent de penser que les enképhalines, appartenant aux neuropeptides, et leurs récepteurs sont impliqués dans l'analgésie morphinique. Ils s'agit de la leucine-enképhaline et de la méthionine enképhaline. Par ailleurs, la sérotonine apparaît comme un

neurotransmetteur synaptique indispensable. En effet, une déplétion en sérotonine supprime l'analgésie enképhalinergique (Pieri, 1992).

- Mécanismes de la douleur

Les voies de la douleur (figure 3) comprennent trois types de neurones : le premier neurone véhicule le message des nocicepteurs vers la moelle épinière, où s'effectue un premier relais synaptique. Le deuxième neurone traverse la moelle et conduit l'information jusqu'à différentes régions du thalamus où s'établit un contact synaptique avec le troisième neurone qui conduit enfin l'information nociceptive vers le cortex cérébral et les structures limbiques (Mann, 2007). Il est très important de noter qu'à chaque fois que l'un des trois neurones établit un contact synaptique, il y a une intégration de l'information qui subit des influences inhibitrices ou excitatrices. Ce sont des régions d'intégration qui sont les cibles de la plupart des médicaments antalgiques (Sol *et al*, 1985).

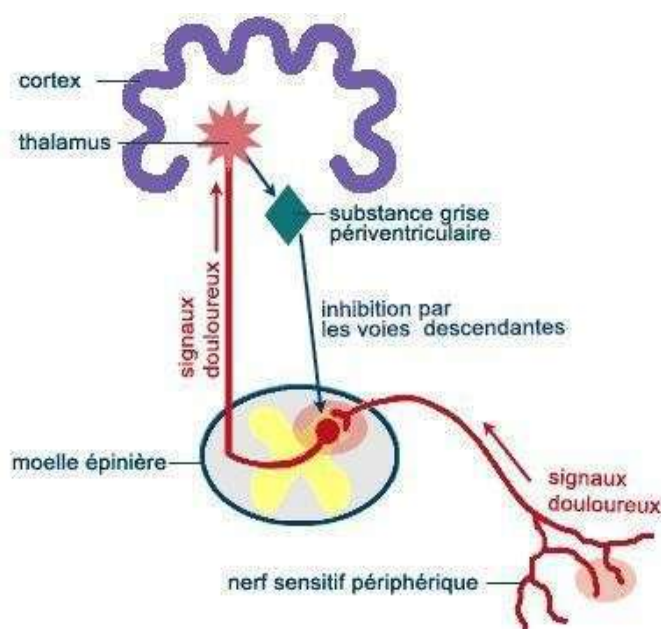


Figure 3 : voies de la douleur (Fournier, 2008)

Le mécanisme de la douleur dépend de l'étiologie de celle-ci.

- **La douleur nociceptive**

Elle est due à une hyperstimulation des terminaisons nerveuses libres, entraînant une hyperesthésie ou hyperalgésie (Corbinau, 2015 ; Pierre, 2012). Le stimulus peut être mécanique (douleur osseuse), chimique (douleur de l'ulcère, goutte aiguë) ou inflammatoire (dépôt d'urates par production de médiateurs endogènes tels que les kinines, les prostaglandines, la sérotonine, l'histamine). Le siège se trouve au niveau du foyer lésionnel ou à distance (douleur projetée ou référée).

Cette douleur est sensible aux inhibiteurs des prostaglandines comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- **La douleur neurogène ou neuropathique**

Elle survient à la suite d'une lésion périphérique, médullaire, ou centrale (traumatisme, troubles métaboliques ou ischémiques). Elle résulte également d'un dysfonctionnement de la transmission de messages nerveux : c'est le cas d'une brûlure, d'une décharge électrique, d'un coup de poignard, d'une hyperpathie. La douleur neurogène est peu sensible aux antalgiques, elle est plutôt traitée par les antidépresseurs.

- **La douleur psychogène ou idiopathique**

Ce type de douleur relève de la psychologie, et n'est donc pas traité par les antalgiques (Bourin *et al*, 1993 ; Pieri, 1992).

La douleur psychogène est ressentie en cas de désorganisation du fonctionnement mental qui provoque des déviations de la perception du corps à la sensation douloureuse. Cette désorganisation même dépend normalement des dispositions psychologiques du sujet, de son niveau de vigilance (une tâche physique absorbante ou une activité intellectuelle importante relèguent la douleur au second plan, alors qu'une nuit d'insomnie en augmente la perception).

Toutefois, la véritable douleur psychogène, dite encore hallucination, est sans objet. C'est par exemple les douleurs des déprimés qui peuvent être de type anxieux ou hystérique, ne répondant qu'au traitement de la dépression.

- **La douleur mixte**

C'est une douleur ayant une composante nociceptive et une composante neuropathique (**Moch, 2012**) : c'est le cas d'une hernie discale avec sciatalgie.

II.3. Evaluation

L'évaluation de la perception de la douleur peut se faire en considérant son intensité ou son retentissement.

II.3.1. Evaluation de l'intensité

Classiquement il existe deux formes de douleur : la douleur aiguë et la douleur chronique (tableau II). Pour évaluer l'intensité de la douleur il existe deux échelles :

- **Une échelle verbale**

Les cotes étant

- 0 : absence de douleur
- 1 : douleur faible
- 2 : douleur modérée ou moyenne
- 3 : douleur forte
- 4 : douleur extrêmement forte ou vive

Le patient choisit le chiffre qui correspond le mieux à son état.

- **Une échelle visuelle**

Elle est analogue à la précédente, avec une cotation de 0 à 100.

I _____ I
0 100

Pas de douleur.

Douleur maximale

II.3.2. Evaluation du retentissement

Le retentissement de la douleur est évalué par :

- **Les signes émotionnels** : cris, pleurs, crispation, agitation, prostration, etc.
- **La neuroposture** : attitude antalgique, protection de la région douloureuse, etc.
- **Les troubles de sommeil**
- **L'anorexie**
- **La restriction des activités**
- **Etc.**

Tableau II : comparaison douleur aiguë et douleur chronique

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Durée	<3 mois	>3mois ou 6 mois
Mécanisme générateur	Unifactoriel	Plurifactoriel (lésion persistante, environnement)
Comportement	Réactionnel	Renforcé par l'environnement familial, professionnel et médical
Fonction biologique	Signal d'alarme (utile)	Inutile, dévastatrice
Composante affective	Stress, anxiété	Dépression (fatigue, insomnie, humeur dépressive, perte des intérêts)
Thérapeutique	Classique	Pluridisciplinaire (psychologique, social, etc.)

II.4. Médicaments antalgiques

Encore appelés médicaments analgésiques, ce sont des substances à action symptomatique qui atténuent ou abolissent les sensations douloureuses, sans provoquer une perte de conscience ou une dépression des autres sensations contrairement aux anesthésiques. Ils constituent une famille hétérogène du point de vue chimique et pharmacologique.

Les médicaments antalgiques conventionnels bénéficient d'une double classification : selon le profil pharmacologique et selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

La classification pharmacologique distingue les antalgiques morphiniques et les non-morphiniques (VIDAL, 2010).

II.4.1. Antalgiques morphiniques (opioïdes ou opiacés)

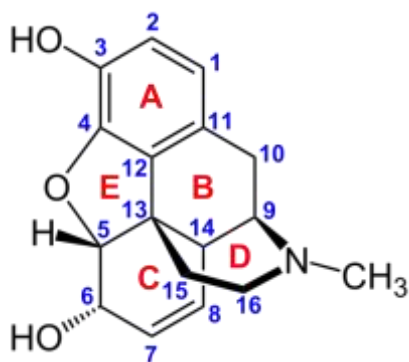
Selon l'action pharmacodynamique, ils se distinguent en :

- Agonistes purs ou complets : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, codéine, tramadol
- Agonistes partiels : représentés par la buprénorphine
- Agonistes-antagonistes : nalbuphine, pentazocine

Selon la puissance antalgique, ces mêmes médicaments se distinguent en :

- Opioïdes forts : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone
- Opioïdes intermédiaires : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine
- Opioïdes faibles : codéine, tramadol

Le mécanisme d'action des antalgiques morphiniques consiste en une stimulation des récepteurs de la morphine conduisant à une diminution de l'exocytose des substances algogènes des neurones présynaptiques doublée d'une diminution de la transmission postsynaptique du potentiel d'action nociceptif.

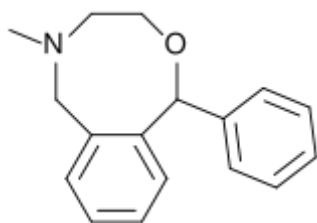


Structure de la morphine

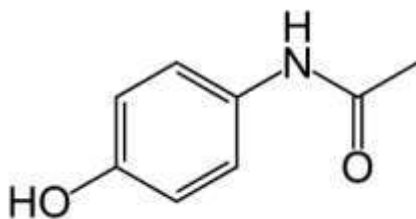
II.4.2. Antalgiques non-morphiniques (non opioïdes ou non opiacés)

Ils se distinguent en :

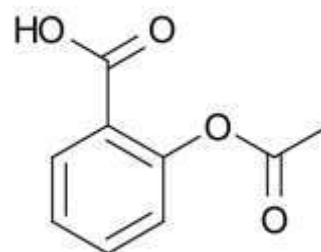
- Antalgiques purs : néfopam, floctafénine
- Antalgiques-antipyrétiques : représentés par le paracétamol
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens peu dosés : aspirine, ibuprofène, kétoprofène



Structure du néfopam



Structure du paracétamol



Structure de l'aspirine

Il existe d'autres antalgiques, à savoir :

- Les antalgiques locaux : lidocaïne, méopa (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote)
- Les co-analgésiques : les antidépresseurs par renforcement du système sérotoninergique, et les antiépileptiques par modulation allostérique renforçatrice du système GABAergique.

Le néfopam possède une action centrale non opioïde probablement par inhibition de la recapture de catécholamines et de la sérotonine.

Le méopa stimule la libération d'endomorphines.

Le paracétamol, inhibe la synthèse de prostaglandines au niveau central d'une part, et active la voie sérotoninergique descendante inhibitrice de la douleur d'autre part.

La classification de l'OMS distingue trois paliers d'antalgiques (figure 4) selon la puissance de l'effet sur la douleur.

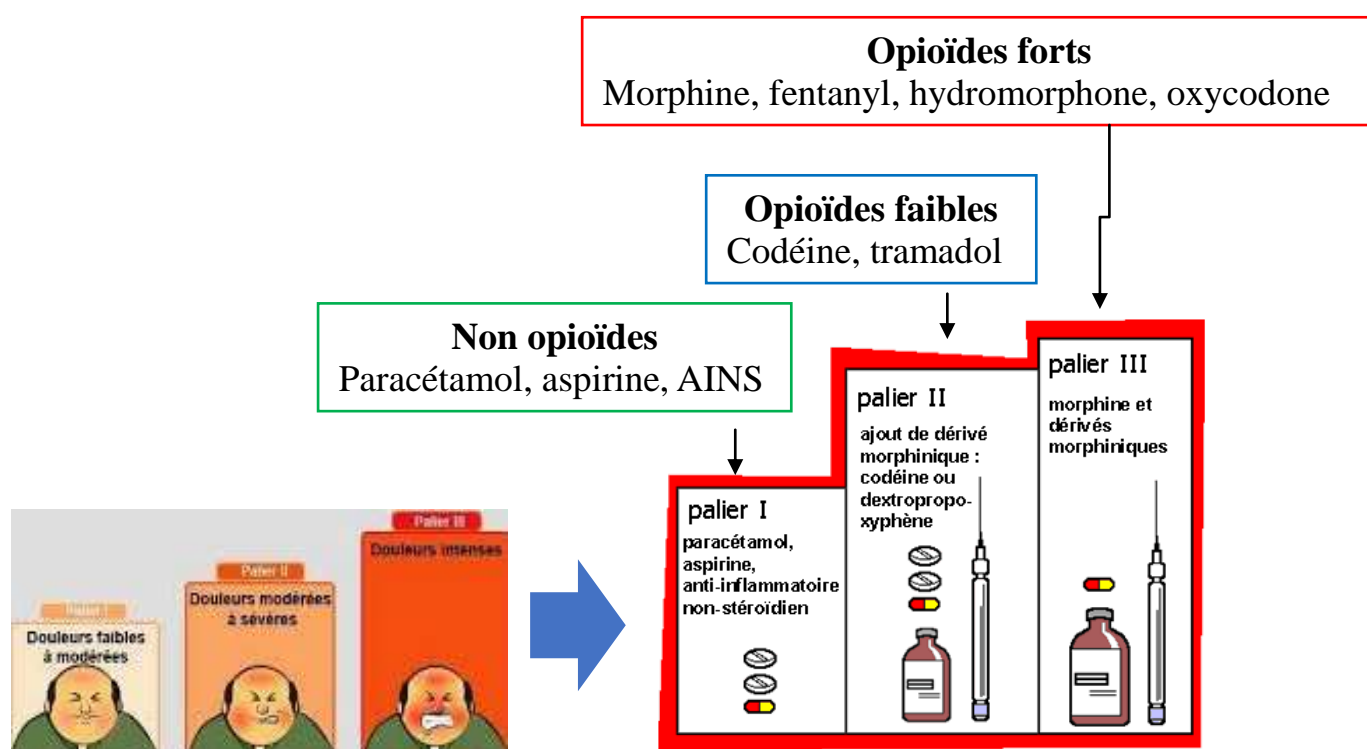


Figure 4 : traitement de la douleur selon le palier (OMS, 2000)

II.4.3. Plantes médicinales douées d'activités antalgiques

Plusieurs plantes sont utilisées en médecine traditionnelle pour soulager la douleur. Nous en présentons quelques-unes dans le tableau III.

Tableau III : exemples de plantes médicinales d'usage antalgiques (Barnes, 1998).

Nom scientifique	Famille	Drogue	Nom commun	Utilisation
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Rhizome	Gingembre	Arthrose, migraine, douleurs rhumatismales
<i>Helleborus orientalis</i>	Ranunculaceae	Racines	Lenten-rose	Cedèmes, douleurs rhumatismales
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Feuilles, Racines	Ortie	Rhinite allergique, eczéma, goutte, douleurs rhumatismales
<i>Laurocerasus officinalis</i> R.	Rosaceae	Feuilles	Laurier	Fièvre, pharyngite, douleurs, d'estomac, hémorroïdes
<i>Curcuma longa</i>	Zingiberaceae	Rhizome	Curcuma	Douleurs rhumatismales, lupus, systémique, psoriasis, infections rénales
<i>Nerium oleander</i> L.	Apocynaceae	Fleurs	Laurier rose	Douleurs, maux de tête
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Pédaliacées	Tubercule	Griffe du diable	Arthrose, lombalgie, nevralgie, maux de tête, fièvre
<i>Rhododendron ponticum</i> L.	Ericaceae	Feuilles	Rhododendron pontique	Cedèmes, états grippaux, mal de dents
<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	Feuilles, fruits	Noyer commun	Douleurs rhumatismales, fièvre, eczéma, paludisme
<i>Oenothera biennis</i>	Onagraceae	Graines	Onagre bisannuelle	Douleurs rhumatismales

III. TOXICITES DES REMEDES A BASE DE PLANTES

III.1. Notion de toxicité

Une meilleure connaissance des effets toxiques permet d'améliorer l'évaluation des risques potentiels pour la santé et facilite le développement de mesures rationnelles dans la prévention et le traitement (**Traoré, 1999**). Les effets toxiques d'une substance varient considérablement selon sa nature, l'organe cible et son mécanisme d'action. Ces effets constituent la résultante d'interactions biochimiques entre la substance toxique et/ou ses métabolites et les structures de l'organisme auquel elle est administrée.

L'usage clinique d'une drogue est toujours précédé d'un test de toxicité afin d'établir le risque encouru par l'Homme lors de son administration (**Fane, 2002**).

Des essais de toxicité (aiguë, subaiguë, sub-chronique, et chronique) sont toujours effectués lorsqu'une substance présente un éventuel intérêt thérapeutique. L'étude de la toxicité subaiguë, par administration orale répétée chez l'animal, permet de mesurer les effets néfastes cumulatifs de la consommation de la drogue sur les constantes biologiques, après une imprégnation de l'organisme dans une période de temps.

Certains risques thérapeutiques qui n'apparaissent que dans des conditions particulières, font l'objet d'essais spéciaux à savoir l'évaluation des effets tératogènes, cancérigènes et mutagènes (**Aouissa, 2002**).

III.2. Principes directeurs d'évaluation

Les études de toxicité des médicaments à base de plantes doivent se conformer aux principes directeurs de l'évaluation d'innocuité et d'efficacité des

médicaments à base de plantes de l'OMS (OMS, 2000). Ces principes évoquent des aspects, notamment :

- Espèce animale : nombre d'organismes de réglementation préconisent l'utilisation d'au moins deux espèces animales, dont l'une appartenant aux rongeurs ;
- Sexe des animaux : d'ordinaire, il convient d'utiliser autant de mâles que de femelles ;
- Nombre d'animaux : dans le cas des rongeurs, chaque groupe doit comprendre au moins dix animaux par sexe. Pour les autres espèces, chaque groupe doit comprendre au moins trois mâles et trois femelles. Si des essais intermédiaires sont prévus, le nombre d'animaux doit être augmenté en conséquence ;
- Voie d'administration : d'ordinaire, il faut utiliser la voie d'administration clinique prévue ;
- Durée du traitement : la durée d'administration de la substance expérimentale dépendra de la durée d'utilisation clinique prévue. Elle varie d'un pays à un autre, selon la réglementation en vigueur. En principe, la substance expérimentale doit être administrée tous les jours de la semaine. La durée d'administration de l'étude doit être inscrite au regard de chaque résultat ;
- Niveau de la dose : il faut prévoir des groupes pour au moins trois niveaux de dose différents. Toutes les études doivent inclure un groupe témoin d'animaux d'expérience chez lequel on n'administre que le solvant ;
- Observance et examen : les signes généraux présentés par les animaux d'expérience doivent être observés tous les jours, et au besoin l'on procédera à un examen histologique des organes ou tissus présentant des changements macroscopiques à l'autopsie.

Le tableau III, ci-dessous, met en évidence les durées d'administration les plus fréquentes.

Tableau IV : administration d'extraits de plantes en étude de toxicité (OMS, 2000)

Administration en clinique	Administration en expérimentation
Prise unique ou répétée < 1 semaine	2 semaines à 1 mois
Prise répétée pendant 1 à 4 semaines	4 semaines à 3 mois
Prise répétée pendant 1 à 6 mois	3 semaines à 6 mois
Prise répétée > six mois	9 à 12 mois

IV. *DICHOSTACHYS CINEREA* (FABACEAE)



Figure 5 : *Dichrostachys cinerea* (L.) Wight et Arn. (Fabaceae) (Source : Centre National de Floristique d'Abidjan)

IV.1. Description de la plante

La taxonomie de cette espèce est la suivante :

Règne :	Végétal
Embranchement :	Spermaphytes
Sous-embranchement :	Angiosperme
Classe :	Dicotylédones
Sous-classe :	Dialypétales
Ordre :	Leguminosea
Famille :	Fabaceae
Sous-famille :	Mimosoideae
Tribu :	Mimoseae
Genre :	<i>Dichrostachys</i>
Espèce :	<i>cinerea</i>

Quelques noms vernaculaires de la plante, en Côte d'Ivoire, sont notamment : N'gbagé Moto chez les Adioukrous, et gboro chez les Malinkés.

C'est un arbuste épineux, dont les feuilles sont bipennées, avec 10 paires de pennes opposées, une glande entre chaque paire. Les feuilles comportent de nombreuses folioles linéaires, de taille variable (environ 8 mm de long, et 2,5 mm de large), et légèrement pubescentes. Le rachis est pubescent, et on note des épines axillaires. Les inflorescences sont spiciformes à 2 couleurs (jaune et violette) de fleurs odorantes.

IV.2. Répartition géographique

Il s'agit d'une espèce de savane, formant parfois des fourrés broussailleux, et répandue du Sénégal au Nigeria. En Côte d'Ivoire, elle est présente dans toutes les savanes, depuis celles de la zone pré lagunaire jusqu'à celles du nord.

IV.3. Usages traditionnels

En Côte d'Ivoire, les Adjoukrous (peuple du sud) utilisent l'écorce des racines, triturée avec un peu d'eau et administrée en instillation nasale, pour traiter l'asthme.

Les Malinkés (peuple du nord) emploient la décoction des racines pour faire des bains de bouches dans les cas des caries dentaires. Pour cicatriser les plaies (en particulier les plaies de la circoncision), les Malinkés calcinent l'écorce de tige et les feuilles, pilent le charbon obtenu et ajoutent de l'huile de palme, ce mélange est utilisé pour des applications locales. Ce peuple soulage les douleurs intercostales en buvant et en se lavant avec la décoction de l'écorce des tiges. (Adjonohoun et Aké Assi, 1979)

IV.4. Composition chimique

La littérature indique que la plante contient des tanins (Banso *et al*, 2007), des composés triterpéniques (Jain *et al*, 2003), le 3-acyl-2,3-trans-3',4',7,8-tétrahydroxyflavane-3-ol, la composante (-) épicatechine de l'isomère du flavanolmesquitol (Jagadeeshwar *et al*, 2003) et des dérivés méroterpéniques (Long *et al*, 2009). Il a été montré également la présence de flavonoïdes, de saponosides et d'alcaloïdes dans l'écorce de racines (Irié-N'guessan, 2013), alcaloïdes dont la purification a révélé une structure de type pyrrolodine (Dade *et al*, 2016).

IV.5. Etudes pharmacologiques

Des propriétés antibactériennes (**Banso *et al*, 2007**), anti-lithiasiques, et diurétiques (**Jayakumari *et al*, 2007**), ont été mises en évidence pour cette plante. Une étude a également montré une activité biphasique (contracturante, puis relaxante), d'un extrait méthanolique d'écorce de racines de *D. cinerea*, sur la trachée isolée de cobaye, dénotant ainsi des propriétés tantôt spasmogènes, tantôt antispasmodiques, de cette drogue végétale (**Aworset-Samseny *et al*, 2011**). **Irié-N'guessan *et al*, (2010)** ont quant à eux, montré des propriétés antispasmodiques sur la trachée de souris, favorables à un effet antiasthmatique. Des études plus récentes ont mis en évidence une propriété antioxydante de la drogue végétale, mais une absence de propriété anti-inflammatoire (**Irié-N'guessan *et al*, 2017**).

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

I. OBJECTIFS

I.1. Objectif général

L'objectif général était de rechercher les propriétés anti-convulsivante et antalgique, ainsi que la toxicité subaiguë de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*.

I.2. Objectifs spécifiques

Pour atteindre l'objectif général, nous nous sommes fixé les objectifs spécifiques suivants :

- Réaliser un extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *D. cinerea*
- Evaluer l'effet de l'extrait sur les convulsions induites par le pentylènetétrazole et l'isoniazide ;
- Evaluer l'effet de l'extrait sur la douleur induite par l'acide acétique et l'eau tiède ;
- Déterminer les variations de paramètres biochimiques en administration subaiguë de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *D. cinerea*.

II. CADRE ET TYPE D'ETUDE

II.1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée à Abidjan au sein des structures suivantes :

- L'Unité de Formation et de Recherche en Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (UFR SPB) de l'Université Félix Houphouët-Boigny, notamment le laboratoire de Pharmacologie ;
- Le laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Cocody.

II.2. Type et durée d'étude

L'étude, de type expérimental, s'est déroulée sur une période de 03 mois de janvier 2018 à mars 2018.

III. MATERIEL ET METHODES

III.1. Matériel

III.1.1. Matériel végétal

La drogue végétale était constituée par l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*. Les racines de la plante ont été récoltées le 15 avril 2017 dans des buissons du sud-est de la Côte d'Ivoire, près de Grand-Bassam. Les plantes ont été identifiées par un taxonomiste au Centre National de Floristique d'Abidjan (Côte d'Ivoire), en comparaison avec les spécimens des herbiers du Centre (*Dichrostachys cinerea* (L.) Wight & Arn., Adjanohoun E. et Aké Assi L. 29, forêt du Banco, Côte d'Ivoire 20 mars 1972).

III.1.2 Matériel d'extraction

Ce matériel était constitué de :

- Broyeuse (RETSCH type GM300, Allemagne)
- Balance de précision (OHAUS AX523/E, Suisse)
- Balance de précision (DENVER INSTRUMENT SI-602, USA)
- Filtre à usage unique diamètre 400 mm (DUMAS, France)
- Agitateur magnétique (IBX INSTRUMENT S03, France)
- Barreaux aimantés (ESTUCHE N°170-7, Espagne)
- Verrerie (LAB-BOX, France)
- Réfrigérateur-congélateur (LIEBHERR, Allemagne)
- Évaporateur rotatif (Rotavapor Heidoph RZ 2,5)
- Film de paraffine
- Papier aluminium.

Les solvants ayant servi à l'extraction étaient l'eau distillée et l'éthanol à 96% (PROLABO, France).

III.1.3. Matériel animal

Les animaux de laboratoire ayant servi aux expériences étaient composés de :

- Souris de l'espèce *Mus musculus*, de souche Swiss, des deux sexes, pesant entre 25 et 30 grammes ;
- Rats de l'espèce *Rattus norvegicus*, de souche Wistar, des deux sexes, dont le poids était compris entre 150 et 200 grammes.

III.1.4. Matériel pour les tests d'activités pharmacologiques

- Petit matériel de laboratoire
 - Cages de contention pour rats (TECHNIPLAST)
 - Cages de contention pour souris (OK PLAST)
 - Cages d'isolement
 - Bac d'observation en plexiglas
 - Bain-marie thermostaté (MEMMERT)
 - Balance pour rats (DENVER INSTRUMENT IS-602)
 - Balance pour souris (TESTUT)
 - Chronomètre
 - Flacons en verre de 5 ml (PYREX, France)
 - Seringues à insuline 1 ml (LAFRAN MEDICAL)
 - Seringues 5 et 10 ml (B/BRAUN, Allemagne)
 - Sondes à gavage
 - Spatules
 - Gants propres (ADVENTURER AHAUSR)

- Réactifs de laboratoire
- Solution saline normale (NaCl 0,9%) (PHARMIVOIRE, Côte d'Ivoire)
- Acide acétique 1% (ZEUS, Allemagne)
- Pentylènetétrazole pur (PTZ) (SIGMA-ALDRICH, Allemagne)
- Clonazépam 100 mg comprimé (LABORATOIRE LUTIN, Inde)
- Isoniazide 10 mg comprimé (LABORATOIRE ROCHE SA, Suisse)
- Acide acétylsalicylique (Aspirine[®]) 100 mg sachet (SANOFI-AVENTIS, France)
- Paracétamol (Doliprane[®]) 200 mg sachet (AVENTIS PHARMA, France)
- Néfopam (Acupan[®]) 10 mg/ml (BIOCODEX, France)
- Morphine 10 mg/ml (RENAUDIN, France)

III.2. Méthodes

III.2.1. Préparation de l'extrait végétal

III.2.1.1. Obtention de la drogue végétale

Les écorces ont été prélevées des racines, puis lavées à l'eau distillée, et séchées sous air conditionné (18 °C) sur les paillasses du laboratoire de Pharmacologie de l'UFR SPB de l'Université Félix Houphouët-Boigny, pendant deux semaines.

La différence entre les poids frais et sec de l'écorce de racines rapportée au poids frais a fourni la perte à la dessiccation.

Les écorces sèches obtenues ont été broyées pour obtenir une poudre qui a été conservée dans des bocaux en plastique.

III.2.1.2. Extraction hydro-éthanolique

Il s'est agi d'un extrait hydro-éthanolique (50/50), obtenu par extraction douce à froid mimant les conditions de macération traditionnelle. Pour cela, nous avons pesé deux fois 200 g de poudre de la drogue végétale dans deux erlenmeyers de

2,5 ou 3 litres, puis ajouté 2 litres d'un mélange équivolumétrique d'éthanol à 96% et d'eau distillée dans chaque erlenmeyer. Après avoir ajouté un barreau aimanté, et couvert l'erlenmeyer avec du papier aluminium pour éviter la perte de composés photolabiles, la suspension a été portée sur un agitateur magnétique à froid pendant 24 heures. 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 qui a été conservé dans un récipient en verre recouvert de film de paraffine 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, a constitué le rendement d'extraction.

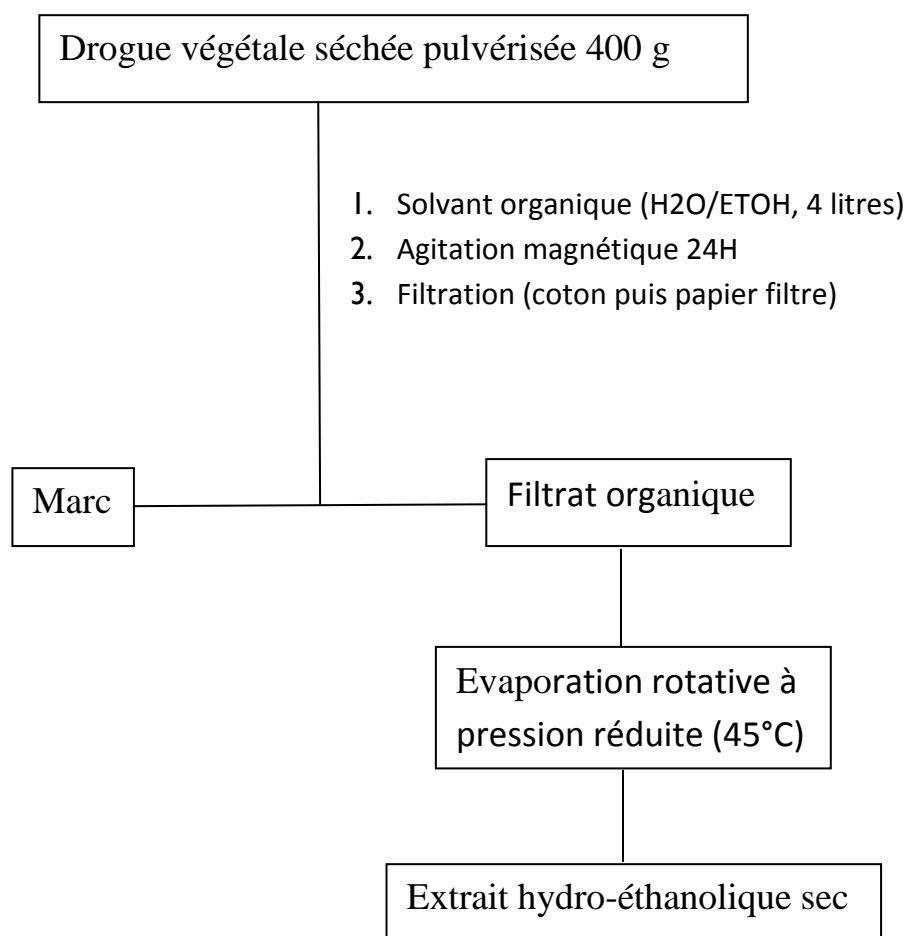


Figure 6 : schéma synoptique de l'extraction hydro-éthanolique à froid

III.2.1.3. Gamme de concentrations

Le mélange de 200 mg d'extrait sec 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) par la méthode de la double dilution en progression géométrique a permis d'obtenir 2 solutions filles à 10 et 1 mg/ml de notre extrait végétal, constituant ainsi la gamme de concentrations actives dans les précédentes études.

III.2.2. Tests d'activités pharmacologiques

III.2.2.1. Tests d'activité anticonvulsivante

Les tests au pentylènetétrazole (PTZ) et à l'isoniazide (INH) ont été réalisés sur des souris à jeun pendant 4 heures avec accès libre à l'eau, et réparties en 5 lots homogènes en poids de 6 souris comme suit :

- Lot 1 : animaux ayant été prétraités avec l'extrait à 1 mg/ml ;
- Lot 2 : animaux ayant été prétraités avec l'extrait à 10 mg/ml ;
- Lot 3 : animaux ayant été prétraités avec l'extrait à 100 mg/ml ;
- Lot 4 : animaux ayant reçu l'eau distillée (solvant de l'extrait) = témoin blanc ;
- Lot 5 : animaux ayant été prétraités avec le clonazépam à 0,01 mg/ml (1 comprimé broyé et dissout dans 100 ml de NaCl 0,9% puis dilution au 1/100) ou à 0,3 mg/ml (3 comprimés broyés et dissouts dans 100 ml de NaCl 0,9% puis dilution au 1/10).

Il est conventionnel que les souris reçoivent 10 ml de solution par kg de poids corporel : ainsi, les doses de substances dans les différents lots correspondaient à 10 mg/kg pc d'extrait pour le lot 1, 100 mg/kg pc d'extrait pour le lot 2, 1000

mg/kg pc d'extrait pour le lot 3 et 0,1 mg/kg pc ou 3 mg/kg pc de clonazépam pour le lot 5.

III.2.2.1.1. Convulsions induites par le pentylènetétrazole

- Principe

Le pentylènetétrazole (PTZ) est un puissant antagoniste des récepteurs GABA-A qui diminue la fonctionnalité des récepteurs GABA-A dans diverses parties du cerveau. Le test consiste donc à induire des convulsions similaires à des crises épileptiques chez l'Homme par suite de stimulation continue des neurones corticaux due à l'injection du PTZ.

- Protocole expérimental

Les expériences ont été menées selon la méthode décrite par **Bum *et al*, (2001)**.

Trente minutes après une injection intrapéritonéale de clonazépam, et une heure après l'administration orale des autres substances de prétraitement, les souris ont reçu une injection intrapéritonéale de pentylènetétrazole à la dose de 60 mg/kg pc (60 mg de PTZ en poudre dissouts dans 10 ml NaCl 0,9% pour obtenir une solution dosée à 6 mg/ml).

Les animaux ont ensuite été placés dans des cages d'isolement pour 15 minutes d'observation : les souris n'ayant pas convulsé dans un délai de 10 minutes sont dites protégées.

Chez les souris non protégées, le délai d'apparition de la première convulsion, ainsi que la durée des convulsions et le pourcentage de mortalité ont été notés.

III.2.2.1.2. Convulsions induites par l'isoniazide

- Principe

L'isoniazide (INH) est un inhibiteur du glutamate décarboxylase, enzyme intervenant dans la biosynthèse du GABA. Le test consiste donc à induire des

convulsions similaires à des crises épileptiques chez l'Homme par manque de stimulation des voies GABAergiques due à la diminution taux de GABA dans diverses parties du cerveau par l'injection d'INH.

- Protocole expérimental

Les expériences ont été menées selon la méthode décrite par **Raza *et al*, 2000**.

Trente minutes après une injection intrapéritonéale de clonazépam, et une heure après l'administration orale des autres substances de prétraitement, les souris ont reçu une injection intrapéritonéale d'isoniazide à la dose de 250 mg/kg pc (5 comprimés broyés et dissouts dans 10 ml de NaCl 0,9% puis dilution au 1/2, ensuite au 1/10).

Les animaux ont ensuite été placés dans des cages d'isolement pour 3 heures d'observation : les souris n'ayant pas convulsé dans toute la période d'observation sont dites protégées.

Chez les souris non protégées, le délai d'apparition de la première convulsion, ainsi que la durée des convulsions et le pourcentage de mortalité ont été notés.

III.2.2.2. Tests d'activité antalgique

Comme précédemment pour les tests d'activité anticonvulsivante, ceux d'activité antalgique ont été réalisés sur des souris à jeun pendant 4 heures avec accès libre à l'eau, et réparties en lots homogènes en poids.

III.2.2.2.1. Contorsions abdominales induites par l'acide acétique 1%

Les souris ont été réparties en 7 lots de 6 souris comme suit :

Lot 1 : animaux ayant été prétraités avec l'extrait à 1 mg/ml ;

Lot 2 : animaux ayant été prétraités avec l'extrait à 10 mg/ml ;

Lot 3 : animaux ayant été prétraités avec l'extrait à 100 mg/ml ;

Lot 4 : animaux ayant reçu l'eau distillée (solvant de l'extrait) = témoin blanc ;

Lot 5 : animaux ayant été prétraités avec le paracétamol à 10 mg/ml (1 sachet dissout dans 20 ml d'eau distillée) ;

Lot 6 : animaux ayant été prétraités avec l'acide acétylsalicylique à 10 mg/ml (1 sachet dissout dans 10 ml d'eau distillée) ;

Lot 7 : animaux ayant été prétraités avec le néfopam à 1 mg/ml (1 ml d'une ampoule dans 9 ml d'eau distillée, soit une dilution au 1/10).

- Principe

Le test de contorsions abdominales ou writhing test consiste à évaluer la capacité d'une substance à prévenir l'apparition de contorsions ou crampes abdominales induites par l'acide acétique à 1%.

- Protocole expérimental

La méthode utilisée est celle décrite par **Koster *et al*, (1959)** et modifiée par **Collier *et al*, (1968)**.

- T 0 : nous avons administré en prétraitement, par gavage, les doses de produits équivalents à chaque lot ;
- T 30 min : les souris ont reçu une injection intrapéritonéale de 10 ml/kg d'une solution d'acide acétique à 1 % (solution d'acide acétique pure diluée au 1/100 par ajout de 100 µl dans 9,9 ml d'eau distillée) ;
- T 35 min : nous avons procédé au décompte du nombre de contorsions abdominales (creusements des flancs suivis d'étirements des pattes postérieures à la marche), signe de douleur. Le décompte a été fait pendant 20 min et le pourcentage d'inhibition de la douleur a été calculé par l'équation suivante :

$$\text{Inhibition de la douleur (\%)} = \frac{\text{Nombre de contorsions dans le lot 4 (blanc)} - \text{Nombre de contorsions dans le lot traité (extrait ou référence)}}{\text{Nombre de contorsions dans le lot 4 (blanc)}} \times 100$$

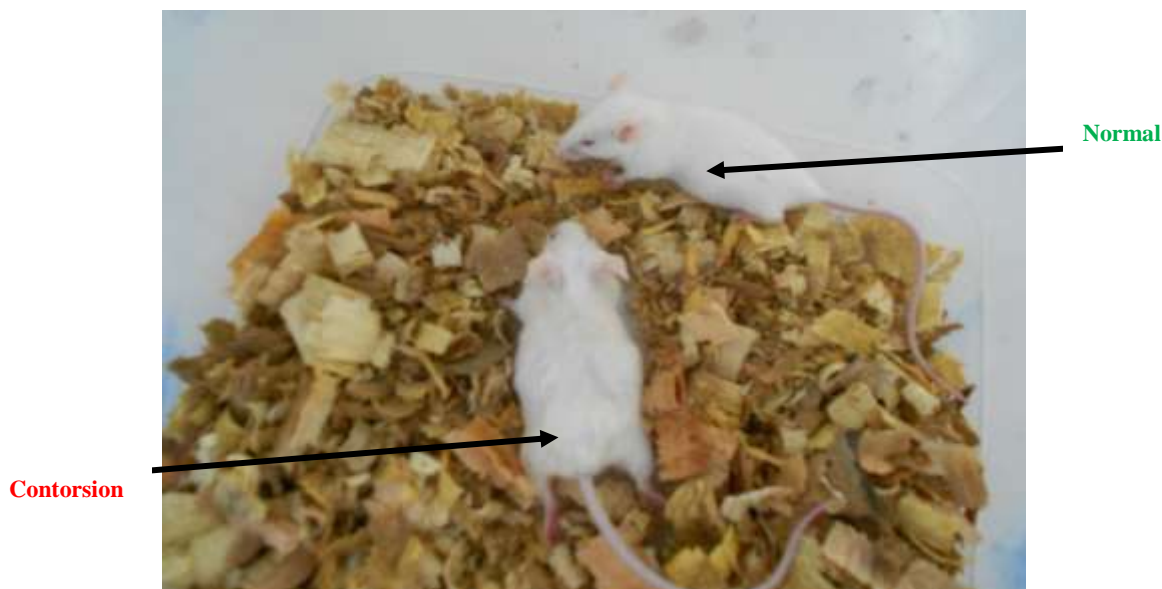


Figure 7 : une contorsion abdominale chez une souris (*Mus musculus*)

III.2.2.2.2. Immersion de la queue dans l'eau tiède

Les souris ont été réparties en 5 lots de 6 souris comme suit :

Lot 1 : animaux ayant été prétraités avec l'extrait à 1 mg/ml ;

Lot 2 : animaux ayant été prétraités avec l'extrait à 10 mg/ml ;

Lot 3 : animaux ayant été prétraités avec l'extrait à 100 mg/ml ;

Lot 4 : animaux ayant reçu l'eau distillée (solvant de l'extrait) = témoin blanc ;

Lot 5 : animaux ayant été prétraités avec la morphine à 1 mg/ml (1 ml d'une ampoule dans 9 ml d'eau distillée, soit une dilution au 1/10).

- Principe

Le test de l'immersion de la queue dans l'eau tiède consiste à évaluer la capacité d'une substance à prévenir l'apparition de douleurs neurogéniques induites par l'application d'un stimulus thermique constitué par l'eau à $55 \pm 5^\circ\text{C}$.

- Protocole expérimental

La méthode utilisée est celle décrite par **Janssen *et al*, (1963)**.

- T 0 : nous avons administré la morphine par injection intrapéritonéale au lot 5, et par gavage, les autres produits équivalents à chaque lot ;
- T 30 min / T 60 min / T 90 min : l'extrémité de la queue des souris a été immergée dans de l'eau maintenue à une température de 55 ± 5 °C, puis le temps de déflexion de la queue a été notée, sans dépasser 15 secondes.

Le pourcentage d'inhibition de la douleur (en valeur absolue) a été calculé par l'équation suivante :

$$\text{Inhibition de la douleur (\%)} = \frac{\text{Temps de retrait de la queue dans le lot 4 (blanc)} - \text{Temps de retrait de la queue dans le lot traité (extrait ou référence)}}{\text{Tmax} - \text{Temps de retrait de la queue dans le lot 4}} \times 100$$

Tmax = 15 secondes

III.2.3. Etude de la toxicité subaiguë

III.2.3.1. Principe de l'essai

L'étude consiste à observer les animaux sur une période relativement longue (28 jours), et rechercher, après l'administration répétée de différentes doses de l'extrait, des signes cliniques et/ou biologiques d'intoxication. Les animaux qui meurent ou qui sont euthanasiés au cours de l'essai sont autopsiés et, au terme de l'essai, les animaux survivants sont également euthanasiés et autopsiés.

III.2.3.1. Protocole expérimental

L'étude de la toxicité subaiguë par voie orale s'est faite conformément aux lignes directrices de l'OCDE 407 (OCDE, 2008) qui recommandent l'utilisation d'au moins 10 rongeurs (de préférence des rats : 5 femelles et 5 mâles) pour chaque dose évaluée. Le composé d'essai est administré par gavage ou *via* la nourriture ou la boisson. La présentation des résultats inclut les signes d'observations cliniques et fonctionnelles, des mesures de poids corporel et de

consommation de nourriture/d'eau, des données d'hématologie et de biochimie clinique, ainsi que d'autopsie générale et d'histopathologie.

Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes limités aux données de biochimie clinique (transaminases, glycémie, urémie et créatininémie) et aux données corporelles de poids et de température. L'expérimentation a été faite sur 40 rats à jeun pendant 12 heures avec accès libre à l'eau, répartis en 4 lots homogènes en poids de 10 animaux chacun (5 femelles et 5 mâles).

- Lot 1 : rats ayant reçu de l'eau distillée sous un volume de 10 ml/kg pc ;
- Lot 2 : rats ayant reçu l'extrait à la dose 10 mg/kg pc ;
- Lot 3 : rats ayant reçu l'extrait à la dose 100 mg/kg pc ;
- Lot 4 : rats ayant reçu l'extrait à la dose 1000 mg/kg pc.

Les animaux ont reçu, par gavage, une dose uni-quotidienne selon le lot.

Les mesures de poids et de température corporels ont été effectuées chaque matin avant l'administration des substances. Les prélèvements sanguins en vue du bilan biochimique ont été effectués le premier jour avant toute administration de substance à J0, puis au cours de l'étude à J15, J29.



Figure 8 : gavage d'un rat (*Rattus norvegicus*)

III.2.4. Ethique et statistique

Les procédures expérimentales ont été menées après l'approbation des directives éthiques du Comité des ressources animales de l'Université Félix Houphouët-Boigny (Côte d'Ivoire). Toutes ces procédures utilisées étaient en accord strict avec les directives pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire et les statuts de l'Union Européenne concernant la manipulation des animaux de laboratoire (86/609 / CEE) (Louhimies, 2002).

Les données ont été traitées sur le logiciel Graph Pad Prism[®] version 7.0.

La comparaison des pourcentages d'inhibition a été faite par l'analyse des variances (ANOVA) suivi du test de wilcoxon au risque α égal 0,05.

IV. RESULTATS

IV.1. Préparation de la drogue végétale

Le broyage de l'écorce de racines sèche a donné une poudre fine jaune ocre (figure 9).



Figure 9 : écorce de racines de *D. cinerea* pulvérisée

L'extrait hydro-éthanolique se présentait sous la forme d'une poudre cristalline (figure 10) soluble dans l'eau.



Figure 10 : extrait pulvérulent de l'écorce de racines de *D. cinerea*

IV.2. Rendements

La perte à la dessiccation de la drogue végétale fraîche et le rendement d'extraction de la drogue végétale pulvérisée sont consignés dans le tableau V ci-dessous.

Tableau V : perte à la dessiccation et rendement d'extraction

	Poids initial (g)	Poids final (g)	Perte à la dessiccation/Rendement d'extraction (%)
Ecorce	6178	2853	53,82
Poudre	450	41,2	9,15

IV.3. Etude d'activité anticonvulsivante

- Test au pentylènetétrazole

L'administration de l'extrait à la dose de 10 mg/kg pc a occasionné une mortalité faible estimée à 16,67% comparativement au lot témoin blanc, et différé le délai d'apparition des crises à hauteur de 15,67 secondes.

A la dose de 100 mg/kg, la mortalité était modérément élevée autour de 33,33% avec un délai d'apparition des crises rapide en 6 secondes.

Concernant la dose de 1000 mg/kg pc, le taux de mortalité avoisinait 50% et le délai d'apparition des crises a été retardé de 31,67 secondes (34,11%).

Avec le clonazépam (substance de référence) aucun décès n'a été observé et les animaux étaient complètement protégés contre les crises provoquées par l'administration de pentylènetétrazole (tableau VI).

Tableau VI : niveaux d'inhibition des convulsions induites par le PTZ

	Délai des crises (s)	Inhibition (%)	<i>p value</i>	Durée des crises (s)	<i>p value</i>	Mortalité (%)
Témoin blanc	87,16 ± 17,03	-	-	17 ± 5,17	-	5/6 (83,33)
Clonazépam 3 mg/kg pc	Protégé	100	0,0002***	Protégé	0,0015**	0/6 (0)
DC 10 mg/kg pc	102,83 ± 13,06	16,87	0,5172	16,5 ± 7,4	0,9990	1/6 (16,67)
DC 100 mg/kg pc	93,16 ± 16,20	6,82	0,9539	15,66 ± 3,72	0,8462	2/6 (33,33)
DC 1000 mg/kg pc	118,83 ± 26,62	34,11	0,0733	28,5 ± 16,07	0,2261	3/6 (50,00)

DC : *Dichrostachys cinerea*

** : $0,001 < p \leq 0,01$ (la différence est significative entre le groupe test et le groupe témoin blanc)

*** : $p \leq 0,001$ (la différence est très significative entre le groupe test et groupe témoin blanc)

- Test à l'isoniazide

L'administration de l'extrait à 10 mg/kg pc a occasionné une mortalité faible estimée à 16,67% comparativement au lot témoin, et différé le délai d'apparition des crises à hauteur de 67 secondes.

Concernant la dose de 100 mg/kg pc, la mortalité était aussi faible avoisinant 16,67% avec un délai d'apparition des crises retardé de 36,67 secondes.

A la dose de 1000 mg/kg pc, les crises ont été en moyenne retardées de 73,33 secondes et aucun décès d'animaux n'a été observé.

De même, avec le clonazépam, lors l'administration d'isoniazide chez les animaux, aucun décès n'a été observé et les animaux ont été complètement protégés contre les crises induites par administration d'isoniazide (tableau VII).

Tableau VII : niveaux d'inhibition des convulsions induites par l'INH

	Délai des crises (s)	<i>p value</i>	Durée des crises (s)	<i>p value</i>	Mortalité (%)
Témoin	35,83 ± 8,84	-	14,66 ± 4,67	-	6/6 (100)
Clonazépam 3mg/kg pc	Protégé	0,0001***	Protégé	0,0018**	0/6 (0)
DC 10 mg/kg pc	102,83 ± 17,50	0,0021**	21,66 ± 20,65	0,8541	1/6 (16,67)
DC 100 mg/kg pc	72,5 ± 16,35	0,0068**	25,5 ± 15,21	0,4336	1/6 (16,67)
DC 1000 mg/kg pc	109,16 ± 12,15	0,0002***	9,33 ± 7,55	0,5544	0/6 (0)

DC : *Dichrostachys cinerea*

** : $0,001 < p \leq 0,01$ (la différence est significative entre le groupe test et le groupe témoin blanc)

*** : $p \leq 0,001$ (la différence est très significative entre le groupe test et groupe témoin blanc)

IV.4. Etude d'activité antalgique

- Test de contorsions abdominales induites ou writhing test

L'administration de l'extrait a réduit le nombre de contorsions abdominales développées par les animaux (figure 11) à hauteur de 50% et 67,74% pour les doses de 100 et 000 mg/kg pc de l'extrait respectivement. En comparaison avec le groupe témoin ayant développé $10,33 \pm 1,03$ de contorsion, les pourcentages d'inhibition des contorsions abdominales (figure 12) par l'extrait de *D. cinerea* étaient de :

- 46,67% ($p = 0,0036$) à la dose de 10 mg/kg pc ;
- 50% ($p = 0,0048$) à la dose de 100 mg/kg pc ;
- 67,74% ($p = 0,0001$) à la dose de 1000 mg/kg pc.

Les pourcentages d'inhibition des contorsions par l'extrait dans les groupes de référence étaient de 66,12% ($p = 0,0001$) pour le paracétamol, 70,96% ($p = 0,0001$) pour le néfopam et 72,58% ($p = 0,0001$) pour l'acide acétylsalicylique.

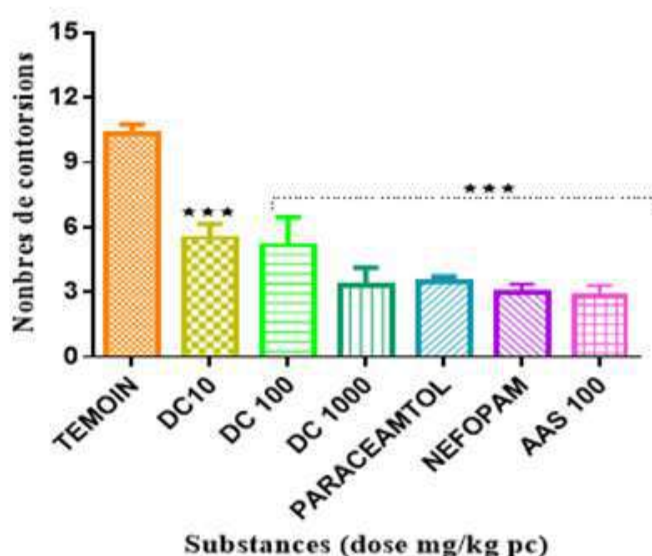


Figure 11 : évolution du nombre de contorsions abdominales

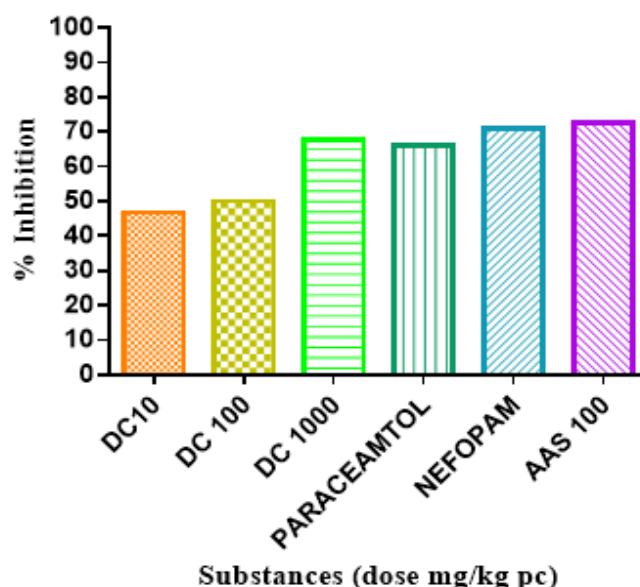


Figure 12 : niveaux d'inhibition des contorsions abdominales

- Test d'immersion de la queue dans l'eau tiède

Les temps de retrait de la queue n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe témoin blanc. Les pourcentages d'inhibition de la douleur neurogène (en première période d'observation, soit trente minutes après l'administration) étaient de :

- 27,73% ($p = 0,3725$) à la dose de 10 mg/kg pc ;
- 16,94% ($p = 0,0554$) à la dose de 100 mg/kg pc ;
- Moins 0,46% ($p = 0,990$) à la dose de 1000 mg/kg pc.

Soixante minutes après l'administration de l'extrait, les pourcentages d'inhibition de la douleur neurogène n'a pas augmenté :

- 2,22% ($p = 0,9770$) à la dose de 10 mg/kg pc ;
- 7,19% ($p = 0,6042$) à la dose de 100 mg/kg pc ;

- Moins 9,94% ($p = 0,395$) à la dose de 1000mg/kg pc.

Quatre-vingt-dix minutes après l'administration de l'extrait, les pourcentages d'inhibition de la douleur neurogène sont restés les mêmes :

- 13,8% ($p = 0,1776$) à la dose de 10 mg/kg pc ;
- 25,73% ($p = 0,0852$) à la dose de 100 mg/kg pc ;
- 1,79% ($p = 0,9925$) à la dose de 1000 mg/kg pc.

Pour toutes les périodes (30, 60 et 90 minutes après administration), les pourcentages d'inhibition de la douleur neurogène dans le groupe de référence, en utilisant la morphine comme analgésique opioïde, étaient très élevés, à savoir 100% ($p = 0,0001$), 71,55% ($p = 0,000177$) et 90,19% ($p = 0,000127$) respectivement.

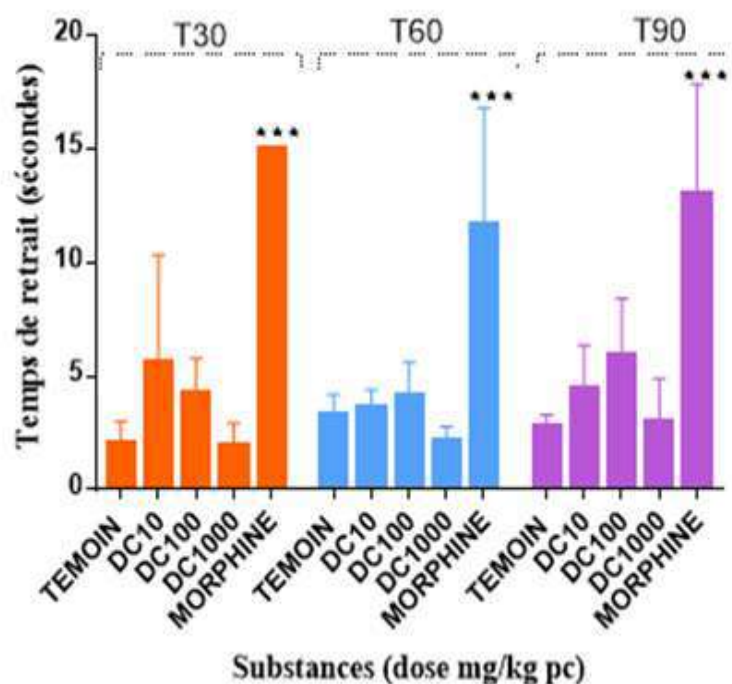


Figure 13 : évolution du temps de déflexion de la queue

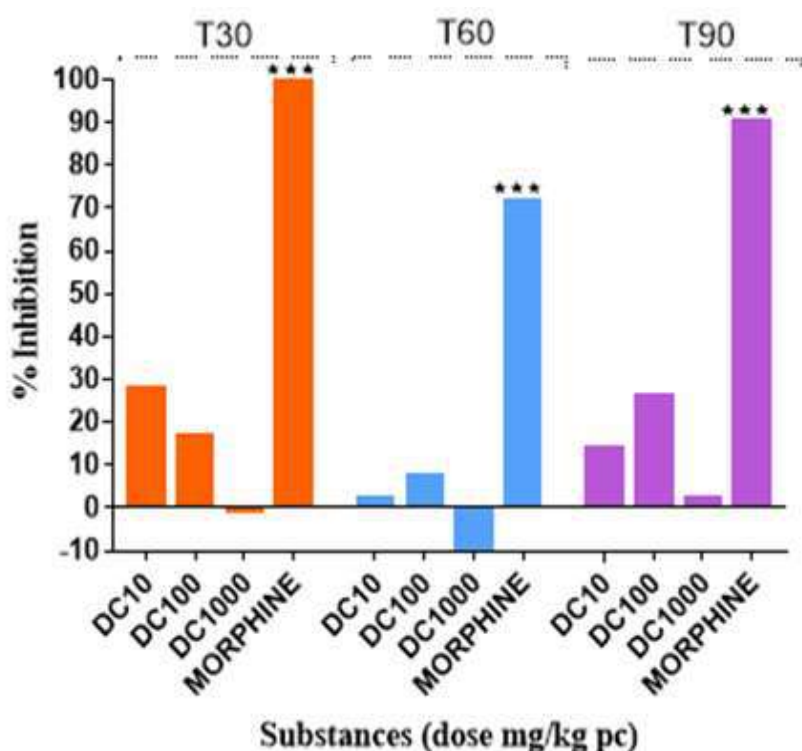


Figure 14 : niveaux d'inhibition de la perception de la douleur neurogène

IV.5. Etude de toxicité subaiguë

- Effet de l'extrait végétal sur le poids corporel

La figure 15 présente l'évolution du poids des animaux durant la période de 28 jours d'observation, sous l'influence de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *D. cinerea*.

Nous n'avons pas noté de variation du poids des animaux traités avec l'extrait végétal comparativement au lot témoin.

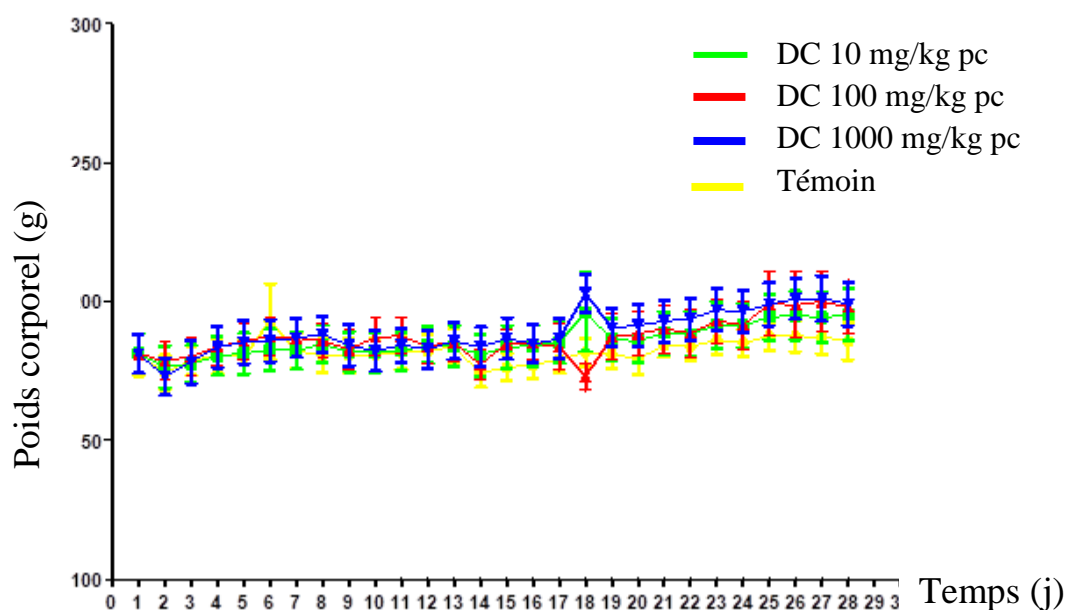


Figure 15 : évolution du poids corporel des rats

- Effet de l'extrait végétal sur la température corporelle

La figure 16 présente l'évolution de la température corporelle des rats durant la période de 28 jours d'observation, sous l'influence de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *D. cinerea*.

L'administration de l'extrait n'a pas modifié la température corporelle des animaux comparativement au lot témoin.

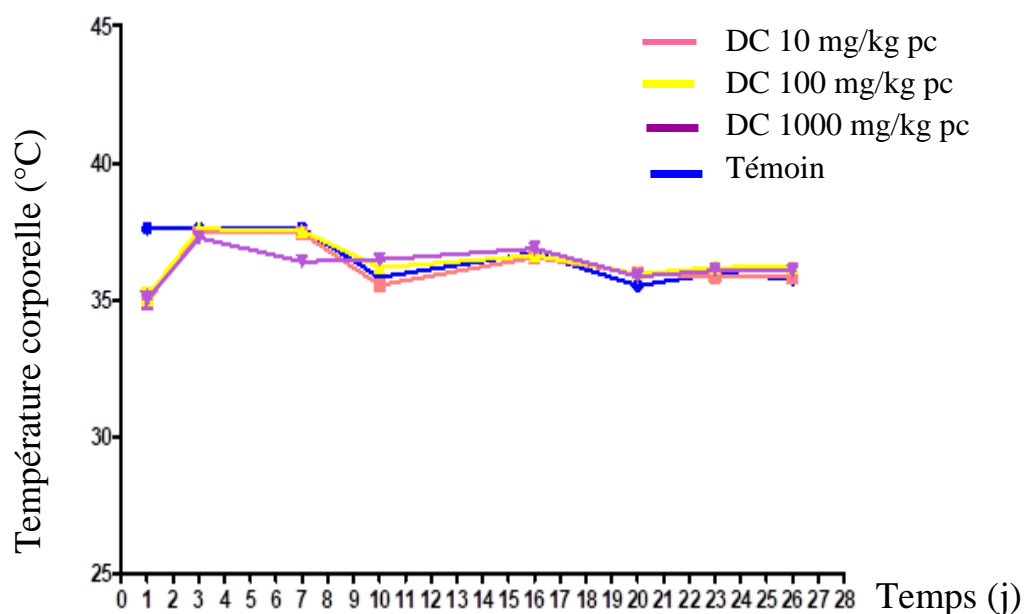


Figure 16 : évolution de la température corporelle des rats

- Effets de l'extrait sur les paramètres biochimiques

- **Activité alanine aminotransférase (ALAT) ou TGP**

L'administration de l'extrait de *D. cinerea* aux différentes doses, n'a pas influencé l'activité TGP par rapport au témoin, conformément à la figure 17.

- **Activité aspartame aminotransférase (ASAT) ou TGO**

L'administration de l'extrait de *D. cinerea* aux différentes doses, n'a pas influencé l'activité TGO par rapport au témoin, conformément à la figure 18.

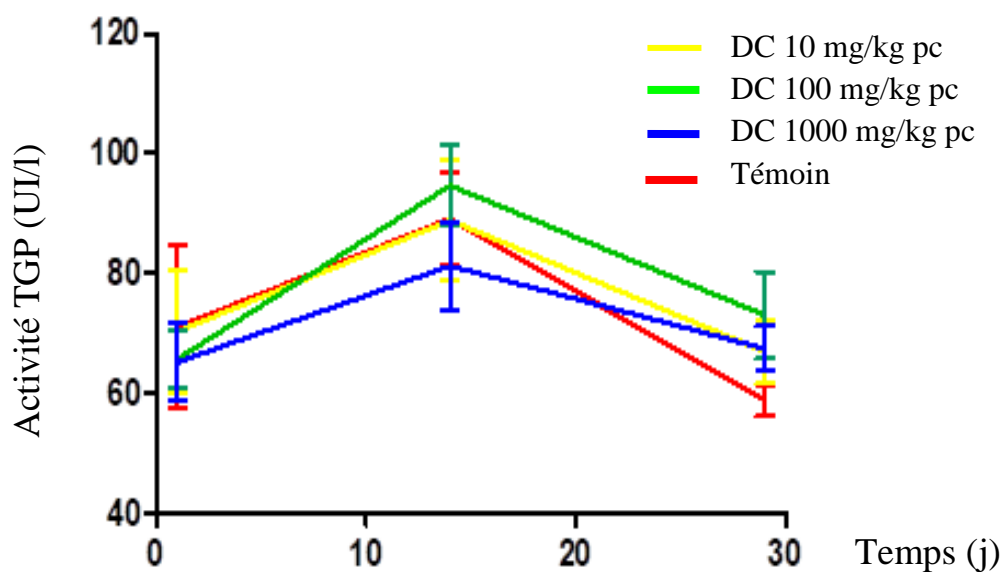


Figure 17 : variation de l'activité TGP sur 29 jours

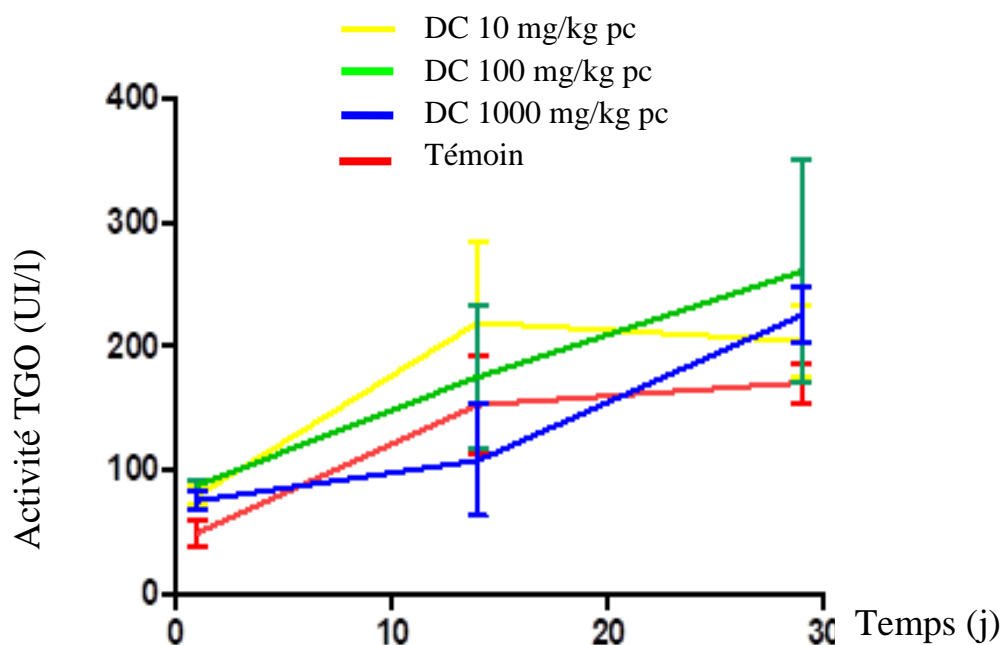


Figure 18 : variation de l'activité TGO sur 29 jours

- Effet sur la glycémie basale

Les courbes de variation de la glycémie ont présenté la même allure dans les lots tests et le lot témoin (figure 19).

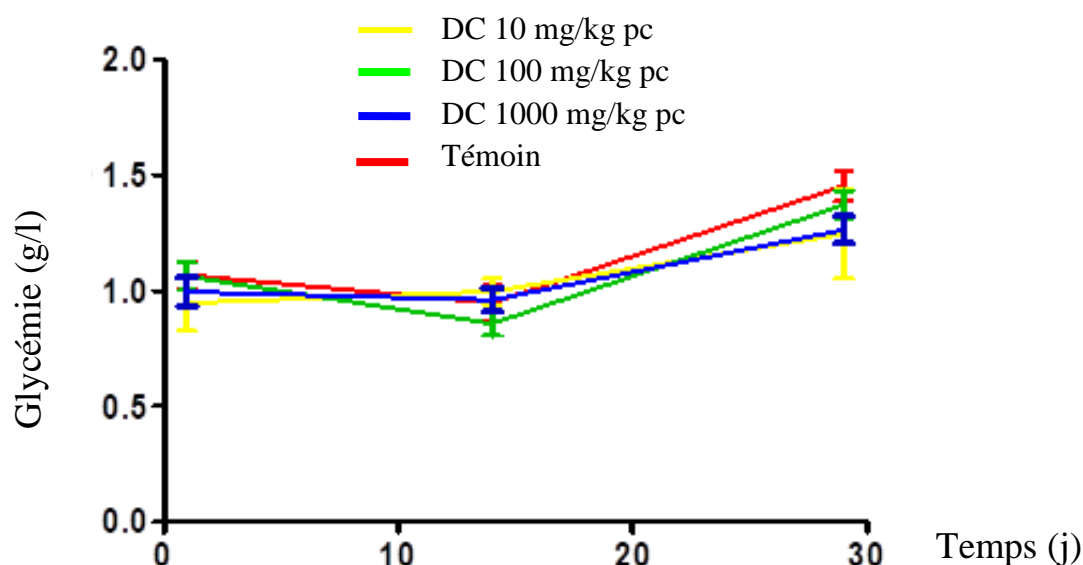


Figure 19 : variation de la glycémie sur 29 jours

- Effet sur la l'urée sanguine

La variation de la concentration de l'urée est restée dans l'intervalle des valeurs normales pour tous les lots (0,15-0,45g/l). L'administration de l'extrait de *D. cinerea* aux différentes doses, n'a pas influencé le taux de l'urée (figure 20).

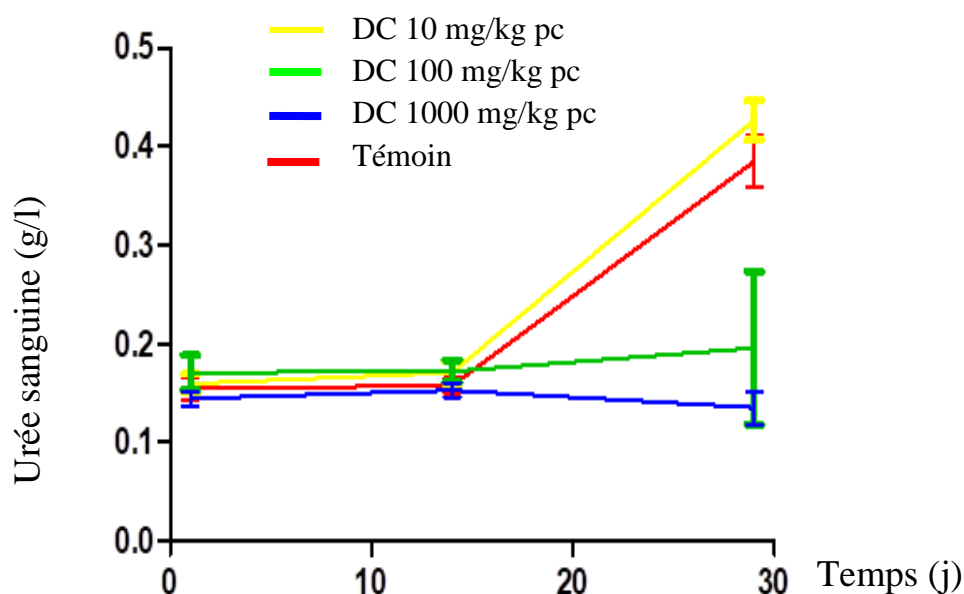


Figure 20 : variation de l'urée sanguine sur 29 jours

- **Effet sur la créatininémie**

Les valeurs de la créatinine sanguine sont restées normales dans tous les lots (65-120 $\mu\text{mol/l}$). Aussi, les courbes de variation de la créatininémie ont-elles présenté la même allure dans les lots tests et le lot témoin (figure 21)

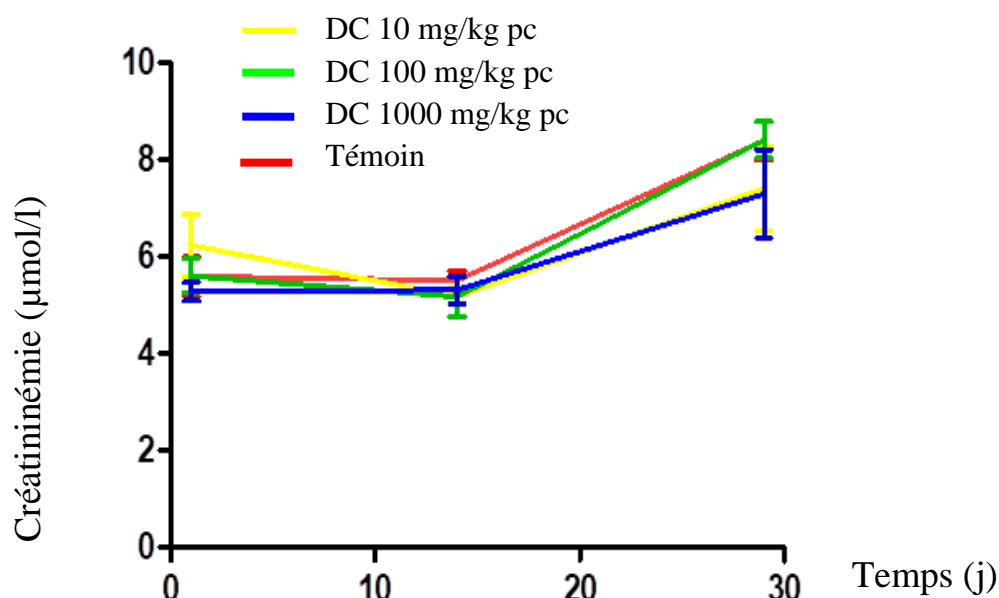


Figure 21 : variation de la créatinine sanguine sur 29 jours

V. DISCUSSION

En Côte d'Ivoire les plantes sont utilisées par une grande partie de la population pour leurs soins de santé. La médecine traditionnelle, et même populaire, ivoirienne utilise l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* pour traiter l'asthme. Cependant, les propriétés pharmacologiques de cette plante sont peu explorées pour une valorisation scientifique. Dans une étude réalisée par **Irié-N'guessan *et al*, (2011)**, il a été montré l'effet antispasmodique d'un extrait brut hydro-éthanolique de cette drogue végétale sur la trachée isolée de souris, effet favorable au traitement du bronchospasme de la crise d'asthme. Cet effet antispasmodique est lié à l'action de l'extrait végétal sur le muscle lisse des voies aériennes. Notre étude a émis l'hypothèse d'un possible rôle de cet extrait dans la relaxation du muscle squelettique, ce qui correspondrait à une propriété anticonvulsivante. Par ailleurs, l'asthme comportant, en plus de l'obstruction des voies aériennes par le bronchospasme, un volet inflammatoire chronique des voies respiratoires (**Bousquet *et al*, 2000**), une récente étude a exploré la propriété anti-inflammatoire de l'extrait (**Irié-N'guessan *et al*, 2017**), concluant à un potentiel effet à travers le test de l'irritation de la patte du rat par le formaldéhyde. Alors un test spécifique de l'activité anti-inflammatoire (**Winter et Porter, 1962**) fut conduit lors de la même étude, à travers l'œdème induit par la carraghénine, qui n'a mis en évidence aucune propriété anti-inflammatoire de la plante. Le test au formaldéhyde (**Dubuisson et Dennis, 1977 ; Tjølsen *et al*, 1992**), non spécifique de l'effet anti-inflammatoire, mesure également la propriété antalgique. Ainsi, notre étude a émis une autre hypothèse d'une probable propriété antalgique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*.

Notre étude s'est déroulée non sans difficultés qui en ont constitué des limites. En effet, il est arrivé par moment que les granulés industriels servant à la nourriture des animaux de laboratoire soient en rupture. Le changement des

habitudes alimentaires a pu influencer les résultats expérimentaux. Par ailleurs, l'acide acétique et l'éthanol 96% ont été les seuls réactifs utilisés à l'état pur. Les autres produits de référence ont été achetés dans le commerce : les excipients ont donc pu influencer les effets anticonvulsivant et/ou antalgique escomptés de ces produits. Toutefois, nous avons obtenu des données reproductibles qui nous permettent de faire l'analyse qui suit.

L'hypothèse de la probable activité anticonvulsivante a été étudiée à travers les convulsions induites par le pentylènetétrazole, un produit bien connu pour son effet convulsivant par inhibition de la fixation du GABA sur son site récepteur GABA-A (**Vasconcelos *et al*, 2007**). Une seconde méthode mise en œuvre fut celle d'induction de convulsions par l'isoniazide, substance qui réduit le taux de GABA par inhibition de sa synthèse (**Yemitan et Salahdeen, 2005 ; Schousboe et Waagepetersen, 2007**). Le GABA étant le neurotransmetteur inhibiteur majeur du système nerveux central, l'inhibition de sa neurotransmission est considérée comme le facteur sous-jacent de l'épilepsie ou des crises convulsives (**Silambujanaki *et al*, 2010**). Ainsi l'amélioration de la neurotransmission GABAergique est censée être antagoniste des crises convulsives, tandis que son inhibition est un facteur favorisant les crises (**Amabeoku *et al*, 2007**). Par ailleurs, les propriétés myorelaxantes et anticonvulsivantes des benzodiazépines telles que le clonazépam sont principalement attribuées à la potentialisation allostérique du récepteur GABA-A (**Yemitan et Salahdeen, 2005**).

Nous avons noté que l'extrait n'a pas, de manière significative, empêché l'apparition des convulsions chez les souris, ni retardé leur apparition, ni protégé les animaux de la mort par suite des convulsions induites par le pentylènetétrazole (PTZ). Cependant en considérant les données brutes, la dose de 1000 mg/kg pc a protégé 34% des souris des convulsions induites par le PTZ et allongé le délai d'apparition de la première convulsion de 32 secondes. Aussi,

la dose de 10 mg/kg pc a-t-elle réduit la mortalité de 83% chez les animaux non protégés des convulsions. Il semblerait donc y avoir une interaction, soit par activation directe du GABA-A ou par renforcement de l'effet du GABA sur le GABA-A comme le clonazépam et les autres benzodiazépines, interaction somme tout insuffisante pour exercer un effet anticonvulsivant significatif. Toutefois, la faible protection des souris des convulsions induites par le pentylènetétrazole avec *Dichrostachys cinerea* à la dose de 1000 mg/kg pourrait être liée à la présence de certains composants dans l'extrait hydro-alcoolique de l'écorce de racines qui auraient discrètement agi sur la neurotransmission GABAergique. Nous suggérons alors que l'extrait végétal, à sa plus forte dose testée, pourrait avoir un potentiel anticonvulsivant.

Quant aux convulsions induites par l'isoniazide, nous avons noté que leur délai d'apparition a été significativement allongé par l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea*. L'isoniazide inhibe la glutamate décarboxylase, enzyme impliquée dans la synthèse neuronale du GABA. Cet effet de l'extrait végétal s'opposant à celui de l'isoniazide, l'extrait végétal pourrait avoir le même mécanisme d'action que la glutamate décarboxylase ou bien agir par stimulation de cette enzyme. Une autre étude est nécessaire pour élucider le mécanisme précis de l'interaction de l'écorce de racines de *D. cinerea* avec la voie médiée par le GABA. Le Clonazépam, utilisé comme anticonvulsivant de référence dans notre étude, agit en se fixant sur le récepteur-canal GABA-A, au niveau d'un site allostérique. Cette fixation entraîne une potentialisation du flux Cl^- entrant, d'où une hyperpolarisation neuronale. Le clonazépam, comme les autres molécules benzodiazépines, potentialise les effets du GABA et augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore (Faure, 2014), ce qui requiert la présence d'un taux suffisant de GABA au niveau central.

La recherche du potentiel antalgique s'est faite par l'induction de contorsions abdominales par l'acide acétique d'une part, et l'induction de douleurs neurogènes d'autre part.

L'extrait n'a pas exercé d'effet antalgique morphinique à travers l'immersion de la queue des souris dans l'eau tiède (stimulus thermique à l'origine de douleurs neurogènes), conformément à l'absence d'effet dans la phase neurogène de l'irritation de la patte de rat induite par le formaldéhyde (**Irié-N'guessan et al, 2017**), phase antagonisée par les opioïdes ou morphiniques (**Tjolsen et al, 1992**). En revanche, l'extrait a provoqué un effet antalgique significatif sur les contorsions abdominales induites par l'acide acétique 1%. Le writhing test est un test d'orientation qui mesure aussi bien les activités analgésiques, anti-inflammatoires que myorelaxantes, avec une plus grande sensibilité à l'évaluation de la douleur périphérique (**Koster et al, 1956**). Non seulement *D. cinerea* n'a pas exercé d'effet anti-inflammatoire dans les précédentes études, ou a juste exercé un faible effet relaxant sur le muscle squelettique (faible effet anticonvulsivant) au cours des présentes évaluations, mais l'acide acétique est impliqué dans les mécanismes périphériques de la douleur avec libération de substances telles que l'histamine, les prostaglandines, la sérotonine, la bradykinine en forte proportion dans les exsudats péritonéaux de rongeurs (**Negus et al, 2006**). Ainsi, il est logique d'évoquer la forte probabilité d'un effet antalgique avec une médiation périphérique comme celle mis en évidence par l'équipe du laboratoire de Pharmacologie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Côte d'Ivoire (**Kouakou-Siransy et al, 2017**).

L'usage des plantes médicinales dans la prise en charge des pathologies par la médecine traditionnelle ou populaire inclut rarement des administrations uniques. Il est d'usage que les doses soient répétées. Nous avons alors évalué la toxicité subaiguë des doses de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines

de *Dichrostachys cinerea* qui ont montré un intérêt thérapeutique antispasmodique. L'administration orale répétée, pendant 28 jours, de l'extrait aux doses de 10, 100, et 1000 mg/kg pc, n'a occasionné aucun décès chez les 40 rats initialement sélectionnés.

Ni le poids, ni la température corporelle des animaux d'étude n'ont varié par le fait de l'extrait végétal, conformément aux résultats d'**Adépo (2018)**.

Ailleurs, l'analyse biochimique n'a révélé aucune modification significative des paramètres mesurés chez les rats traités, à l'instar des paramètres hématologiques évalués précédemment (**Adépo, 2018**) : la glycémie n'ayant pas connu d'anomalie, l'extrait n'aurait pas d'effets morbides sur le métabolisme du glucose aux doses étudiées ; les activités TGP et TGP n'ayant pas été augmentées, l'extrait ne serait pas impliqué dans l'hépatotoxicité, tant l'élévation de l'activité des transaminases traduit une cytolysé hépatique (**Clark et al, 2003**) ; l'urée et la créatinine sanguines n'ayant pas été augmentées chez les rats traités avec l'extrait végétal, *D. cinerea* n'aurait pas d'effets délétère sur le fonctionnement rénal, puisque l'urée et la créatinine restent les constantes biologiques usuelles pour l'évaluation de la fonction rénale (**Canaud, 2008**).

CONCLUSION

Les écorces de racines de *Dichrostachys cinerea* (L.) Wight et Arn. (Fabaceae) sont utilisées en médecine traditionnelle ivoirienne pour traiter l'asthme. Cette drogue végétale avait montré des effets de relaxation de la musculature lisse ainsi qu'un potentiel antalgique.

L'objectif de notre travail était d'évaluer les propriétés de cette partie de la plante sur l'autre type musculaire (le muscle squelettique) ainsi que sur la douleur.

Au terme de notre étude, l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* a induit un faible effet anticonvulsivant. En outre, le niveau de réduction de la mortalité par les convulsions pourrait être bénéfique en tant que traitement adjuvant de l'épilepsie. Cette propriété de *Dichrostachys cinerea* pourrait être utilisée comme nouvelle indication thérapeutique de cette plante en dehors de l'asthme. L'extrait n'a pas induit d'effet antalgique morphinique. Cependant, l'effet antalgique non-morphine développé par l'extrait pourrait présenter un intérêt dans la prise en charge thérapeutique de l'asthme dont le bronchospasme, par contraction du muscle lisse bronchique, est douloureux.

Pour la poursuite de ce travail de recherche, quelques perspectives se dégagent :

- Procéder à une formulation galénique simple vu les effets antispasmodique et antalgique intéressants, pour des tests *in vivo* ;
- Evaluer l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* sur *Plasmodium falciparum*, étant donné la possibilité de protonation *in vivo* de l'ammonium contenu dans la structure pyrrolidine des alcaloïdes présents dans cette drogue végétale, à l'instar de molécules antipaludiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Adepo AA (2018).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire et anti-oxydante de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* L. Wight et Arn. (Fabaceae) thèse de doctorat Abidjan, (Côte d'Ivoire), Université Félix Houphouët-Boigny
2. **Adjanohoun E, Ahji A, Aké-Assi L (1986).** Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo. Paris : ACTT ; 121-33.
3. **Adjanohoun E, Ake-Assi L (1979).** Contribution au recensement des plantes médicinales en Côte d'Ivoire (Contribution à l'identification des plantes médicinales en Côte d'Ivoire). Centre National de Floristique, Abidjan, 358.
4. **Amabeoku G, Green J, Kabatende I (2007).** Anticonvulsant activity of *Cotyledon orbiculata* L. (Crassulaceae) leaf extract in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 112(1), 101- 107.
5. **Awooret-Samseny R, Kaphé F, konaté K (2001).** *Dichrostachys cinerea* (L) wight et Arn (Mimosaceae) hydro-alcoholic extractation on the contractility of trachel smooth muscle isolated from guinea-pig. *BMC complementary and alternative medicine*, 11, 23.
6. **Baldy-Moulinier M, Crespel A, (2001).** Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. In *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 20(2) : 97-107
7. **Balin M (1995).** Le médecin, le patient et sa douleur, Masson, Paris.
8. **Banso A, Adeyemo S (2007).** Evaluation of antibacterial properties of tannins isolated from *Dichrostachys cinerea*. *African Journal of Biotechnology*, 6(15) : 1785-1787

9. **Barnes P (1998).** Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical science*, 94(6), 557-572.
10. **Bécamel C.** Régulation de la nociception, 98p.
11. **Berg A, Berkovic S, Brodiem J (2010).** Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ilae [international league against epilepsy] commission on classification and terminology, 2005–2009. *epilepsia* 51: 676–685.
12. **Bourin M, Pièvre M, Alain E (1993).** Cours de pharmacologie. Ed. 3 Ellipses, Paris, 315 P.
13. **Bousquet J, Jeffery P, Busse W, Johnson M, Vignola A (2000).** L'asthme de bronchoconstriction à l'inflammation des voies respiratoires et au remodelage. *Suisse Respir Critic Care Med* 161 : 1720-1745
14. **Bum F, Schmutz M, Meyer C, Rakotonirina A, Bopelet M (2001).** Propriétés anticonvulsivantes de l'extrait méthanolique de *Cyperus articulatus* (Cyperaceae). *J Ethnopharmacol* 76 (2) : 145-150
15. **Canaud B (2008).** Élévation de la créatininémie. Orientation diagnostique. *Rev Prat* ; 58 :1837-46.
16. **Clark J, Brancati F, Diehl A (2003).** The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* ; 98 : 960-967.
17. **Coyen Y (1990).** Les médiateurs chimiques de l'inflammation, in *Abrégé de pharmacologie*. Ed. 3 Masson, Paris, 333-350.
18. **Cohen Y (1997).** Les antiinflammatoires, in *Abrégé de pharmacologie*. Ed.4 Masson, Paris, 465 P.

19. **Collier H, Dinneen L, Jonhson C, Schneider C (1968).** La réponse de la constriction abdominale et sa suppression par des médicaments analgésiques chez la souris. Br J Pharmacol Chemother 32 : 295-310
20. **Corbinau J (2015).** Physiopathologie des douleurs. Soins palliatifs catho. ; 32p
21. **Dade J, Irié-N'Guessan G, Komlaga G, Saya M, Okpékon T, Boti J, Kablan B, Bamba E (2016).** Pyrrolidine alkaloids and their glycosylated derivatives from the root bark of *Dichrostachys cinerea* (L) Wight & Arn. (Fabaceae). Phytochemistry Letters, 16 : 268-276.
22. **Dichter M (2006).** Models of epileptogenesis in adult animals available for antiepileptogenesis drug screening. Epilepsy Res : 68, 31–35.
23. **Dubuisson D, Dennis S (1997).** The formalin test: A quantitative study injected limb, was determined at which the rat would give of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem a vocal response; 4: 161–77
24. **Elger C, Schmidt D, (2008).** Modern management of epilepsy: a practical approach. Epilepsy & Behavior, 12(4): 501-539.
25. **Escayc A., Mc-Donald B, Meisler M, Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkeli A (2000).** Mutation of SCN1A encoding a neuronal sodium channel in two families with GEFS+2. Nature Genetics, 24: 343-9.
26. **Estolosa, klawans H (1979).** Meige's disease: a clinical form of facial convulsion, bilateral and medial; archives of neurology; 36(10): 635-637.
27. **Fané S (2002).** Etude de la toxicité de certaines plantes vendues sur le marché du district de Bamako. Thèse pharmacie, Bamako, 130 P.

28. **Faure S** (2014). Médicaments antiépileptiques (1/2). Actualités pharmaceutiques. 53(541) : 57-60.
29. **Fournier V** (2008). Les antalgiques. Formation du CLUD : CHLVO; 30 P.
30. **Huberfeld G, Pallud J** (2015). L'épilepsie associée aux tumeurs cérébrales. Pratique Neurologique-FMC, 6(1) : 19-33.
31. **Ibinga E** (2015). Epilepsie de l'enfant au Gabon : Aspects socioculturels et thérapeutiques. Doctoral dissertation (Santé publique / Epidémiologie) l'Université de Limoges et de Libreville, 139 p.
32. **Irié-N'guessan A** (2013). Rôle des ions potassium et de l'épithélium dans la relaxation du muscle lisse trachéal : application à la propriété antispasmodique de cinq plantes antiasthmatiques issues de la pharmacopée ivoirienne. Thèse de Doctorat en Sciences pharmaceutiques, Côte d'Ivoire p.107
33. **Irié-N'guessan A, Kouakou S, Effo K, Adepo A, Kouakou-Siransy N**. (2017) Anti-inflammatory and antioxidant potential of *Dichrostachys cinerea* root bark, an Ivorian anti-asthmatic herbal. International Journal of Pharmacological Research 7(12) : 248-254.
34. **Irié-N'guessan G, Champy P, Kouakou-Siransy G, Koffi A, Kablan B, 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. Journal of Ethnopharmacology, 138(2) : 432-438
35. **Irié-N'guessan A, Kouakou S, Effo K, Adepo A, Kouakou-Siransy 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.
36. **Jagadeeshwar-Rao R, Tiwari A, Kumar U, Reddy S, Ali A, Rao J** (2003). Novel

3-O-acyl mesquitol analogues as free-radical scavengers and enzyme inhibitors: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 13(16) : 2777-2780.

37. **Jain R, Saxena U (2003)**. Aliphatics and triterpenoids from the heartwood of *Dichrostachys cinerea*. *Journal of the Indian Chemical Society*, 80(6) : 656-658.
38. **Janssen P, Niemegeers C, Dony J (1963)**. L'effet inhibiteur du fentanyl et d'autres analgésiques morphiniques sur le réflexe de retrait de la queue induit par l'eau chaude chez le rat. *Arzneimittelforschung*. 14 *Journal of Pharmacology & Clinical Research* (13) : 502-507
39. **Jiofack T, Fokunang C, Guedje N, Kemeuze V, Fongnzossie E, Nkongmeneck B, Mapongmetsem P, Tsabang N, (2010)**. Ethnobotanical uses of medicinal plants of two ethnoecological regions of Cameroon. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2(3) : 60-79.
40. **Koster R, Anderson M, de Beer EJ (1959)**. Acide acétique pour le dépistage des analgésiques. *Fed Proc* 18 : 412-418.
41. **Kouakou-Siransy G, Effo K, Irié-Nguessan G, Koua E (2017)**. Efficacité, qualité et innocuité analgésique de "Sarenta" : une préparation à base de plantes de la médecine traditionnelle ivoirienne. *Int J Pharmacol* 13 (3) : 257-265.
42. **Le Bars D, Willer J (2004)**. Physiologie de la douleur. In : *EMC Anesthésie-Réanimation* 1. Elsevier-Masson ; 227-266.
43. **Long C, Marcourt L, Raux R, David B, Gau C, Menendez C, Gao M, Laroche M, Schambel P, Delaude C, Ausseil F, Lavaud C, Massiot G (2009)**. Meroterpenes from *Dichrostachys cinerea* inhibit protein farnesyl transferase activity. *Journal of Natural Products*, 72(10): 1804-1815.

- 44.**Louhimies S (2002).** Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Alternatives to laboratory animals: *Atla*; 30: 217-9.
- 45.**Mann C (2007).** Neurophysiologie de la douleur. Centre antidouleur CHU de Montpellier ; 5.
- 46.**Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, Laxminarayan R (2016).** Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Epilepsia*, 57 (3): 464-474.
- 47.**Meldrum B (2000).** Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *The Journal of Nutrition*, 130 Suppl 4: 1007-1015.
- 48.**Moch C (2012)** Traitement de la douleur. Cours infirmier. France : 64p.
- 49.**Negus S, Vanderah T, Brandt M, Blisky E, Becerra L (2006).** Évaluation préclinique de médicaments analgésiques candidats : progrès récents et défis futurs. *J Pharmacol Exp Ther* 319 : 507-514.
- 50.**OCDE (2008).** Repeatead Dose Oral Toxicity Test Method. OCDE Guidelines for testing of chemicals. Organization for Economic Cooperation and Development, Paris, 327.
- 51.**Patteau G (2010)** convulsions du nourrisson, in abrégé d'urgences à l'attention des internes de garde en pédiatrie générale, editors, (13) : 502-507.
- 52.**Pieri F, Kirkiacharian S (1992).** Pharmacologie et thérapeutique. Ed. 2 Masson, Paris, 463 P.
- 53.**Pierre M (2012).** Physiologie de la nociception. SAR3 CHU DE BORDEAUX.

Reanesth : 27p

54. **Prince D, Jacobs K (1998)**. Inhibitory function of two models of chronic epileptogenesis. *Epilepsy Research*, 32: 83-92.
55. **Raza M, Shaheen F, Choudhary M, Suria A, Sombati S (2000)**. Activités anticonvulsivantes du Sous-fraction FS-1 isolée des racines de *Delphinium denudatum*. *Phytotherme Res* 15 : 426-430.
56. **Schousboe A, Waagepetersen H (2007)**. GABA : aspects homéostatiques et pharmacologiques. *Progress in Brain Res* 160 : 9-19.
57. **Sheneker B, Fountain N (2003)**. *Epilepsy. Disease-a-month*, 49(7): 426-478.
58. **Sherrington C (1906)**. The integrative action of the nervous system. *New Haven: Yale University press*: 411p.
59. **Silambujanaki P, Chitra V, Suman K, Sankari M, Raju D (2010)**. Activité anti-convulsivante de l'extrait méthanolique de feuilles de *Butea monosperma*. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 1 (2) : 431-435.
60. **Singh N, Charlier C, Stauffer D, DuPont B, Leach R, Melis R (1998)**. A novel potassium channel, KCNQ2 is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*; 18: 25-9.
61. **Sol J-C, Chaynes G, Lazorthé Y (2017)**. Chapitre 2-douleurs : bases anatomiques, physiologiques et Psychologiques 27 P. Disponible sur [www.medicineupstlse.fr/DECM2/Module6/arielle/ chapitre 02 PDF](http://www.medicineupstlse.fr/DECM2/Module6/arielle/chapitre 02 PDF).
62. **Souad S, Mohamed F, Lahcen Z, Allal D (2008)**. Etudes floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc). Laboratoire de Botanique et de Protection des Plantes, Faculté des Sciences, Université Ibn

Tofail, Kenitra.

63. **Souissi W, Klaa H, Rouissi A, Benrhouma H, Achour N, Kraoua I, Turki I, (2016).** Épilepsie dans les aberrations chromosomiques. *Revue Neurologique*, 172 suppl 1 : A21.
64. **Tjolsen A, Berge O, Hunskaar S, Rosland J, Hole K (1992).** Le test au formol : une évaluation de la méthode. *Pain* 4 : 161-174.
65. **Traoré F (1999).** Evaluation de l'activité antimalarique de *Glinus oppositifolius* (L.) A.D.C., *Nauclea latifolia* (SM.), *Mitragyna inermis* (WILLD.) O. KUNTZE, trois plantes utilisées en médecine traditionnelle au Mali. Thèse de doctorat, Marseille II, 199 P.
66. **Vasconcelos S, Lima N, Ventes G, Cunha G, Aguiar L (2007).** Activité anticonvulsivante de l'extraits hydroalcooliques d'*Erythrina velutina* et d'*Erythrina mulungu*. *J Ethnopharmacol* 110 (2): 271-274
67. **Vidal (2013).** Effets indésirables des antalgiques. Vidal 2014: Le Dictionnaire. 90e édition, Issy-les-Moulineaux : 3287p.
68. **Vogrig A (2012).** Synthèse et évaluation d'antalgiques originaux : les inhibiteurs de protéines à domaines PDZ. Thèse de chimie médicinale, Université de Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, Sciences agricoles ; 276p.
69. **Waagepetersen H, Sonnewald U, Schousboe A (2007).** 1 Glutamine, Glutamate, and GABA: Metabolic Aspects. In *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology*, Springer US: 1-21p
70. **Winter C, Risley E, Nuss G (1962).** Carrageenan-induced edema in hind paws of the rats as an assay of anti-inflammatory drugs. *Proceed Soc Exper Biol Med*; 3:

544-547.

71. **Wong R, Bianchi R, Taylor C, Merlin L (1999).** Role of metabotropic glutamate receptors in epilepsy. *Advances in Neurology*, Springer US, 79: 685-698.
72. **Yemitan O, Salahdeen H (2005).** Activités neurosédatives et myorelaxantes de la solution aqueuse extrait de *Bryophyllum pinnatum*. *Fitoterapy* 76 (2) : 187-193.

ANNEXES

VALEURS DES DOSAGES DE LA GLYCEMIE DE CHAQUE SOURIS

	GLY-J1	GLY-J15	GLY-3
L1M1-	1,11	0,8	1,69
L1M2	0,94	1,21	1,39
L1M3	0,93	0,9	1,75
L1M4	1,51	0,96	0,96
L1M5	1,08	1,06	1,05
L1F1	0,94	1,06	1,3
L1F2	1,08	1,12	1,37
L1F3	0,94	1,05	1,52
L1F4	0,92	0,81	1,22
L1F5	1,23	1,12	1,39

	GLY-J1	GLY-J15	GLY-29
L2M1	0,93	0,97	2,02
L2M2	1,22	1,13	1,62
L2M3	1,06	0,89	1,17
L2M4	0,04	1,02	1,3
L2M5	0,89	1,31	1,13
L2F1	1,13	0,74	1,37
L2F2	1,16	0,98	1,51
L2F3	1,33	1,19	0,08
L2F4	1,13	0,96	1,87
L2F5	0,59	0,78	0,39

	GLY-J1	GLY-J15	GLY-29
L3M1	0,84	0,65	1,25
L3M2	1,21	1	
L3M3	0,86	1	1,39
L3M4	1,26	1,03	
L3M5	1,3	1,12	1,00
L3F1	1,32	0,6	
L3F2	0,95	0,76	1,43
L3F3	1,02	1	1,23
L3F4	0,87	0,87	1,56
L3F5	0,99	0,82	

	GLY-J1	GLY-J15	GLY-29
L4M1	0,87	0,99	1,03
L4M2	1	1,14	1,07
L4M3	0,78	1,04	1,46
L4M4	1,02	0,83	1,13
L4M5	0,71	0,75	1,41
L4F1	1,08	1,12	1,41
L4F2	0,95	1,05	1,36
L4F3	0,93	1	1,1
L4F4	1,39	0,73	1,4
L4F5	1,22		

VALEURS DES DOSAGES DE L'UREE DE CHAQUE SOURIS PAR LOT

	UREE-J1	UREE-J15	UREE-J29
L1M1	0,18	0,14	0,33
L1M2	0,1	0,16	0,37
L1M3	0,2	0,15	0,35
L1M4	0,14	0,17	
L1M5	0,2		
L1F1	0,11	0,2	0,56
L1F2	0,14	0,13	0,38
L1F3	0,19	0,16	0,36
L1F4	0,14	0,13	0,33
L1F5	0,15	0,18	0,4

	UREE-J1	UREE-J15	UREE-J29
L2M1	0,15	0,14	0,4
L2M2	0,13	0,15	0,35
L2M3	0,12	0,13	0,38
L2M4	0,15	0,16	0,52
L2M5	0,15	0,17	0,45
L2F1	0,2	0,16	0,41
L2F2	0,15	0,24	0,52
L2F3	0,22	0,2	0,34
L2F4	0,17	0,05	0,46
L2F5	0,16	0,19	0,44

	UREE-J1	UREE-J15	UREE-J29
L3M1	0,26	0,2	0,43
L3M2	0,25	0,15	0,19
L3M3	0,1	0,15	0,32
L3M4	0,15	0,21	0,19
L3M5	0,13	0,23	0,20
L3F1	0,14	0,16	
L3F2	0,12	0,12	0,09
L3F3	0,21	0,2	0,01
L3F4	0,2	0,19	0,13
L3F5	0,15	0,15	0,18

	UREE-J1	UREE-J15	UREE-J29
L4M1	0,13	0,11	0,03
L4M2	0,14	0,15	0,17
L4M3	0,16	0,18	0,15
L4M4	0,1	0,17	0,16
L4M5	0,17	0,16	0,18
L4F1	0,14	0,15	0,17
L4F2	0,15	0,17	0,08
L4F3	0,17	0,16	0,13
L4F4	0,12	0,13	0,15
L4F5	0,17	0,17	

VALEURS DES DOSAGES DE LA CEATINEMIE DE CHAQUE SOURIS PAR LOT

	CREAT-J1	CREAT-J15	CREAT-J29
L1M1	4,9	4,5	7,6
L1M2	5,5	5,1	6,7
L1M3	5,3	5,4	7,9
L1M4	3,5	3,5	3,7
L1M5	7,6	7,6	5,5
L1F1	7,6	6,7	
L1F2	5,8	5,8	8,4
L1F3	4,6	5,8	9,2
L1F4	5,1	5,9	9,6
L1F5	6	6	9,3

	CREAT-J1	CREAT-J15	CREAT-J29
L2M1	5,9	5,8	8
L2M2	5,3	4,6	9,3
L2M3	5,2	4,9	7,7
L2M4	4,5	4,6	8
L2M5	4,4	4,6	7,3
L2F1	6,6	5,7	9,4
L2F2	6,4	5,3	8,9
L2F3	5,7	4,9	5
L2F4	6,8	5,5	9,8
L2F5	11,5	5,9	0,6

	CREAT-J1	CREAT-J15	CREAT-J29
L3M1	4,6	3,5	7,3
L3M2	4,7	5,21	8,3
L3M3	4,4	5,4	7,9
L3M4	5,2	4,9	8,4
L3M5	5	5,3	5,3
L3F1	6,6	4,1	
L3F2	7,5	5,2	9,3
L3F3	6,8	5,9	9,1
L3F4	6,4	7,4	8,4
L3F5	4,8	5	

	CREAT-J1	CREAT-J15	CREAT-J29
L4M1	5	5,1	0,2
L4M2	4,4	5,1	7,2
L4M3	4,9	4,1	7,9
L4M4	4,4	4,9	7,8
L4M5	6,1	4,8	8,1
L4F1	5,1	5,9	8,2
L4F2	5,8	6,5	8
L4F3	5,3	4,9	8,7
L4F4	5,9	6,5	9,5
L4F5	5,8	6,1	

VALEURS DES DOSAGES DE L'ACTIVITE TGO DE CHAQUE SOURIS PAR LOT

	TGO-J1	TGO-J15	TGO-J29
L1M1	106	254	182
L1M2	33	265	143
L1M3	8	50	129
L1M4	33	49	
L1M5	46	51	
L1F1	84	50	256
L1F2	70	78	217
L1F3	10	49	145
L1F4	66	259	171
L1F5	32	318	121

	TGO-J1	TGO-J15	TGO-J29
L2M1	89	336	85
L2M2	90	76	145
L2M3	77	39	207
L2M4	91	281	253
L2M5	81	668	229
L2F1	93	37	173
L2F2	79	332	114
L2F3	85	40	389
L2F4	92	74	153
L2F5	14	308	292

	TGO-J1	TGO-J15	TGO-J29
L3M1	86	328	200
L3M2	100	175	
L3M3	69	73	163
L3M4	109	404	
L3M5	84	90	91
L3F1	80	46	
L3F2	78	38	97
L3F3	83	96	610
L3F4	85	382	232
L3F5	100	33	90

	TGO-J1	TGO-J15	TGO-J29
L4M1	47	63	376
L4M2	86	347	212
L4M3	96	338	267
L4M4	69	57	209
L4M5	74	10	171
L4F1	64	78	156
L4F2	113	10	171
L4F3	27	54	246
L4F4	85	11	217
L4F5	90	70	

VALEURS DES DOSAGES DE L'ACTIVITE TGP DE CHAQUE SOURIS PAR LOT

	TGP-J1	TGP-J15	TGP-J29
L1M1	179	100	57
L1M2	64	85	59
L1M3	107	101	66
L1M4	40	127	90
L1M5	43	56	
L1F1	67	86	72
L1F2	51	85	58
L1F3	66	66	55
L1F4	38	48	48
L1F5	55	104	55

	TGP-J1	TGP-J15	TGP-J29
L2M1	134	110	85
L2M2	68	93	64
L2M3	80	98	60
L2M4	73	92	89
L2M5	111	154	89
L2F1	74	56	50
L2F2	44	89	66
L2F3	47	52	73
L2F4	42	47	46
L2F5	30	97	47

	TGP-J1	TGP-J15	TGP-J29
L3M1	69	111	68
L3M2	88		
L3M3	69	117	71
L3M4	65	100	71
L3M5	86	56	
L3F1	45	84	
L3F2	44	69	55
L3F3	52	93	99
L3F4	67	113	72
L3F5	72	70	71

	TGP-J1	TGP-J15	TGP-J29
L4M1	73	102	92
L4M2	60	97	74
L4M3	101	100	65
L4M4	49	79	70
L4M5	34	71	69
L4F1	65	65	54
L4F2	95	103	63
L4F3	57	37	58
L4F4	61	77	62
L4F5	57	57	62

Résultats des tests de contortion

Writhing test						
témoin NaCl 0,9%						
	Horaire de traitement	t=30	t=60	t=90	t=120	
Souris						
S11		2,61	3,05	2,37		
s12		1,63	3,28	2,59		
S13		3,72	4,14	3,4		
S14		1,95	3,34	2,99		
S15		1,15	4,28	1,96		
S16		1,07	1,9	3,25		
MORPHINE à 1mg /ml ou 10 mg/kg						
S21		15	15	15		
S22		15	15	15		
S23		15	15	15		
S24		15	15	15		
S25		15	15	15		
S26		15	15	15		
10 mg/kg						
S31		4,8	4,17	2,31		
S32		4,91	3,93	3,42		
S33		2,26	2,09	7,08		
S34		4,12	3,85	2,71		
S35		15	3,32	5,61		
S36		2,68	4,22	5,6		
100mg/kg						
S41		2,35	4,55	8,33		
S42		4,35	6,25	4,13		
S43		2,35	2,6	3,74		
S44		5,35	4,12	6,95		
S45		4,9	2,53	3,28		
S46		6,05	5,01	9,08		
1000 mg/kg						
S51		2,1	1,42	2		
S52		1,45	1,98	1,99		
S53		1,28	2,06	1,55		
S54		3,85	2,84	3,28		
S55		1,42	2,98	6,71		
S56		1,68	1,79	2,39		

test d'induction des convulsions par la pentylenetetrazole(PTZ)				
témoin NaCl à 9%				
	heure	temps d'apparition des crises	durée	heures du décès
Souris				
S11		82	19	M
S12		105	10	M
S13		58	14	
S14		103	19	M
S15		89	15	M
S16		86	25	M
CLOMAZEPAM 3mg/kg				
S21				
S22				
S23				
S24				
S25				
S26				
10 mg/kg				
S31		72	12	
S32		63	20	
S33		169	10	
S34		89	13	
S35		139	14	
S36		85	30	M
100 mg/kg				
S41		77	12	M
S42		80	12	
S43		115	16	
S44		90	21	
S45		66	14	M
S46		71	19	
1000 mg/kg				
S51		96	18	
S52		154	28	
S53		119	16	
S54		124	24	M
S55		83	25	M
S56		137	60	M

TEST D'INDUCTION DES CONVULSIONS PAR L'ISONIAZIDE (INH)					
	HEURE	TEMPS D'APPARITION (mn)	Durées(s)	DECES (mn)	NOMBRE DE CRISES
NaCl 0,9%					
Souris					
S11		25	21	50	2
S12		31	8	55	2
S13		50	11	108	2
S14		42	18	84	2
S15		34	15	55	2
S16		33	15	53	2
CLONAZEPAM 3 mg/kg					
S21					0
S22					0
S23					0
S24					0
S25					0
S26					0
EXTRAIT 10 mg/kg					
S31		60	31	119	4
S32		102	28		1
S33		49	54		3
S34		46	17		1
S35		43	18	75	4
S36					0
EXTRAIT 100 mg/kg					
S41		44	32		1
S42		40	41		1
S43		66	37	68	2
S44		53	27		1
S45		52	16		1
S46					
EXTRAIT 1000 mg/kg					
S51		72	10		3
S52		47	16		1
S53		79	16		1
S54		57	14		1
S55					0
S56					0

RESUME

Introduction

L'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* est d'usage antiasthmatique en médecine traditionnelle ivoirienne. Ses propriétés antispasmodiques et un potentiel antalgique ont été mis en évidence précédemment. Notre étude s'est proposé d'explorer aussi l'activité sur le muscle strié squelettique par l'étude d'une propriété anticonvulsivante, ainsi que son probable effet antalgique.

Matériel et méthodes

Des doses actives d'un extrait brut hydro-éthanolique de la drogue végétale ont été préparées et évaluées :

- Sur des convulsions induites par le pentylènetétrazole (PTZ) et l'isoniazide (INH) chez des souris Swiss ;
- Sur des contorsions abdominales induites par l'acide acétique 1%, et la douleur neurogène induite par l'eau tiède chez des souris Swiss ;
- En étude de toxicité subaiguë chez des rats Wistar.

Résultats

L'extrait, aux doses de 10, 100, et 1000 mg/kg pc a :

- Juste retardé l'apparition des crises convulsives induites par le PTZ de 15 s et protégé de la mortalité due aux convulsions induites par l'INH ;
- Significativement réduit les contorsions abdominales induites par l'acide acétique 1% ($p < 0,01$), mais n'a pas allongé le temps de déflexion de la queue de l'eau tiède ;
- Préservé les rats d'effets délétères sur le poids et la température corporels, ainsi que sur les paramètres biochimiques mesurés.

Conclusion

L'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *D. cinerea*, aux doses étudiées, est bien toléré et pourrait être d'intérêt comme traitement adjuvant de l'épilepsie. Par ailleurs, ses propriétés antalgiques non morphiniques seraient bénéfiques dans la prise en charge du bronchospasme douloureux de la crise d'asthme.

Mots-clés : plantes ; pentylènetétrazole ; isoniazide ; contorsions abdominales ; immersion dans l'eau tiède.