



N°1782 / 16

Année : 2015 – 2016

THESE

Présentée en vue de l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

M. KOUASSI BI ZERI MARIUS

**EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE ET TOXICITE
SUBAIGUE DE « SARENTA » UN REMEDE
TRADITIONNEL DE SANTE A BASE DE
PLANTES**

Soutenue publiquement le 04 Novembre 2016

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur ATINDEHOU EUGENE, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Madame KOUAKOU SIRANSY GISELE, Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs : Monsieur OUASSA TIMOTHEE, Maître de Conférences Agrégé
Madame FOFIE N'GUESSAN BRA YVETTE, Maître-assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR DES 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 †

II- ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
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

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie

MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	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
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

4-MAITRES ASSISTANTS

M ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie
Mmes AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie
AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique
M ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie - Mycologie
Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane Santé Publique
DALLY Laba Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie
Mme FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie
Mme IRIE N'GUESSAN Amenan Pharmacologie
M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie
Mmes KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie
KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie
M MANDA Pierre Toxicologie
Mmes POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques
SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique
SANGARE Mahawa Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

5-ASSISTANTS

MM. ADIKO Assi Aimé Cézaire	Immunologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
AYE YAYO Mireille	Hématologie
Mme BEDIAKON NEE GOKPEYA Kemontingni M.	Santé Publique
MM BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
CABLAN Mian N'Dedey Asher	Bactériologie-Virologie
COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
M DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes DONOU NEE N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
KOFFI Kouamé	Santé publique
KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie

KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
KOUAME Jérôme	Economie de la Santé
KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme KRIZO Gouhonnon Anne-Aymone	Bactériologie-Virologie
LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mmes N'GUESSAN NEE AMONKOU Anne Cinthia	Législation
N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
M N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mme N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
Mmes OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
SICA NEE DIAKITE Amelanh	Chimie Organique/ Thérapeutique
Mme TANOH NEE BEDIA Akoua Valérie	Parasitologie-Mycologie
M TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO Awa	Pharmacie Galénique
YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO NEE YAO Carine Mireille	Biochimie

1. 6- ATTACHES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
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 GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV- ENSEIGNANTS VACATAIRES

2. 1-PROFESSEURS

MM ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
ZOUZOU Michel	Cryptogamie

3. 2-MAITRES DE CONFERENCES

MM KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSI Daniel Ferdinand Secourisme
DEMPAH Anoh Joseph Zoologie
GOUEPO Evariste Techniques officinales
Mme KEI-BOGUINARD Isabelle Gestion
MM KOFFI ALEXIS Anglais
KOUA Amian Hygiène
KOUASSI Ambroise Management
N'GOZAN Marc Secourisme
KONAN Kouacou Diététique
Mme PAYNE Marie Santé Publique

**COMPOSITION DES LABORATOIRES ET
DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

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

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

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

**III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET
IMMUNOLOGIE**

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

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

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle Dominique YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire

Professeurs	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François	Maître-assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant
	SICA NEE DIAKITE Amelanh	Assistante

VI- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-assistante
	DJOHAN Vincent	Maître-assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-assistant

VANGA ABO Henriette	Maître-assistante
ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-assistant
KONATE Abibatou	Maître-assistante
TANO H NEE BEDIA Akoua Valérie	Assistante

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

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DALLY Laba Ismaël	Maître-assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant
	BOKA Paule Mireille épouse A.	Assistante
	N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
	TUO Awa Nakognon	Assistante
	N'GUESSAN NEE AMONKOU Anne Cinthia	Assistante

**VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE
VEGETALE, CRYPTO GAMIE,**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef du Département
Docteurs	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistante
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante

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

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître-assistante
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	BROU N'GUESSAN Aime	Assistant

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

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-assistante

XI- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef du département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
	MANDA Pierre	Maître-assistant
	SANGARE TIGORI B.	Maître-assistante
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître-assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant
	BEDIAKON NEE GOKPEYA Kemontingni Mariette	Assistante
	KOUAME Jérôme	Assistant

**A NOS MAITRES
ET JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur ATINDEHOU EUGENE

- Professeur titulaire de Chimie Analytique, Bromatologie, à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan
- Directeur à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan
- Chef du département de Chimie Analytique, Bromatologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan
- Membre de la Société des experts chimistes de France
- Chevalier de l'ordre des palmes académiques de France
- Chevalier de l'ordre de l'éducation de Côte d'Ivoire

Cher maître

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Recevez notre infinie reconnaissance.

Que ce travail soit le gage de notre profond respect et de notre grande admiration pour vos qualités humaines et pédagogiques exceptionnelles.

Que la paix de l'Eternel soit avec vous !

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur KOUAKOU SIRANSY GISELE

- *Professeur agrégé en pharmacologie ;*
- *Titulaire d'une thèse de doctorat unique en pharmacologie de l'université Félix Houphouët-Boigny ;*
- *Titulaire d'un DEA en physiologie animale ;*
- *Membre de la Société Française de la Pharmacologie et de la thérapeutique ;*
- *Pharmacien hospitalier au CHU de Cocody ;*
- *Ancien interne des hôpitaux ;*
- *Membre de la Société Française d'Ethnopharmacologie ;*
- *Membre de la Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina Faso ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie.*

Cher maître

Vos qualités professionnelles, votre amour pour le travail bien fait et votre disponibilité font de vous un modèle.

Vous nous avez fait confiance et avez mis tout en œuvre pour que ce travail se déroule dans de meilleures conditions.

En reconnaissance de tout ce que nous avons reçu de vous, nous vous prions de bien vouloir recevoir l'expression de notre gratitude et de notre grande admiration.

Que Dieu vous bénisse !

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur OUASSA TIMOTHEE

- *Maitre de conférences agrégé de Bactériologie-Virologie,*
- *Responsable des unités de Bactériologie et de mycobactériologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDRes),*
- *Membre de l’American Society for Microbiology (ASM),*
- *Membre de l’European Respiratory Society (ERS),*
- *Membre de l’Observatoire pour la Surveillance de la Resistance des Microorganismes en Cote d’Ivoire (ORMICI),*
- *Membre du Cote d’Ivoire’s Fulbright Alumni Association (CIFA),*
- *Ancien interne des hôpitaux d’Abidjan.*

Cher maître,

En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmer votre caractère d’humilité, de disponibilité et de simplicité. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon infini respect.

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

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur FOFIE N'GUESSAN BRA YVETTE

- *Ancienne interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire*
- *DEA de pharmacodynamie-Biochimique option substances naturelles*
- *Maitre-assistante de pharmacognosie à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques*
- *Pharmacienne pharmacognosiste au Laboratoire National de Santé Publique*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
- *Membre de la Société Africaine de Chimie (SOACHIM)*

Cher maître,

C'est avec joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Votre présence est pour nous un honneur, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATION.....	XXVIII
LISTE DES FIGURES	XXX
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXIII
INTRODUCTION.....	1
Première partie : GENERALITES.....	5
I- PLACE DE LA MEDECINE TRATIONNELLE DANS LES SYSTEMES DE SANTE.....	6
1- Définition de la médecine traditionnelle.....	6
2- Médecine traditionnelle dans le monde.....	6
3- Médecine traditionnelle en Côte d’ivoire.....	8
4- Evaluation des préparations traditionnelles de santé.....	9
II- INFLAMMATIONS ET MEDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES.....	12
1- Généralités sur l’inflammation.....	12
2- Déroulement général des différentes phases de la réaction inflammatoire.....	14
3- Généralités sur les médicaments anti-inflammatoires.....	18
4- Mise en évidence de l’effet anti-inflammatoire.....	21
III- TOXICITE SUBAIGUE DES REMEDES A BASE DE PLANTES.....	22
1- Notion de toxicité.....	22
2- Notion sur les principes directeurs d’évaluation de la toxicité subaiguë des remèdes à base de plantes.....	23

Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE.....	26
Chapitre I : MATERIEL ET METHODES.....	27
A- CADRE D'ETUDE.....	28
B- MATERIELS.....	29
I- LE REMEDE « SARENTA »	29
1- Présentation du remède « SARENTA »	29
2- Qualité microbiologique du remède « SARENTA»	31
3- Obtention de résidu sec du remède « SARENTA».....	32
4- Préparation des doses à administrer.....	34
II- LES ANIMAUX D'EXPERIENCES.....	37
1- Espèce, nombre et sexe des animaux.....	37
2- Encagement et alimentation.....	38
III- LES SOLVANTS, REACTIFS, SUBSTANCES DE REFERENCE ET APPAREILLAGE.....	41
1- Les solvants, réactifs et substances de référence.....	41
2- Appareillage et équipements	41
C- METHODES.....	43
I- RECHERCHE DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE.....	43
1- Principe du test de l'œdème à la carraghénine (Winter et <i>al.</i>)	43
2- Mode opératoire.....	43
3- Evaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	47
II- ETUDE DE LA TOXICITE SUBAIGUE.....	48
1- Principe de l'essai.....	48
2- Mode opératoire.....	48
3- Prélèvement sanguin.....	51

4- Analyses des paramètres biochimiques.....	55
5- Examen histopathologique.....	56
D- TRAITEMENT STATISTIQUE.....	57
Chapitre II : RESULTATS.....	58
I- QUALITE MICROBIOLOGIQUE DU REMEDE « SARENTA».....	59
II- RECHERCHE DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE.....	60
1- Taille de l'œdème de la patte.....	60
2- Pourcentage de l'augmentation de l'épaisseur de la patte.....	62
3- Pourcentage d'inhibition de l'inflammation.....	64
III- ETUDE DE LA TOXICITE SUBAIGUE.....	66
1- Effets du remède « SARENTA » sur l'évolution du poids corporel et signes clinique.....	66
2- Mortalité et histopathologie.....	68
3- Les paramètres biochimiques.....	75
Chapitre III : DISCUSSION.....	80
I- EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE.....	81
II- EVALUATION DE LA TOXICITE SUBAIGUE	85
CONCLUSION.....	88
PERSPECTIVES	91
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	93
ANNEXE.....	101

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

C : Concentration

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COX : Cyclo-oxygénase

CSENO : Concentration (maximale) Sans Effet Nocif Observé

DL50 : Dose Létale à 50%

DME : Dose Minimale sans Effet toxique

DML : Dose Minimale Létale

g : Gramme

GR : Récepteurs des Glucocorticoïdes

IgG, IgA, IgM : Immunoglobuline G, Immunoglobuline A, Immunoglobuline M

IL 1, IL 2, IL 6, IL 8 : Interleukine 1, Interleukine 2, Interleukine 6, Interleukine 8

INR: International Normalized Ratio

ISO : International Organization for Standardization

LNSP : Laboratoire National de la Santé Publique

mm : millimètre

mg/kg : milligramme par kilogramme

mg/ml : milligramme par millilitre

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF: Platelet Activating Factor

P.C: Poids Corporel

PGE2, I2, G2, H2, F1, D2: Prostaglandines E2, I2, G2, H2, F1, D2

PNB: Polynucléaire Basophile

PNN: Polynucléaire Neutrophile

PNPMT : Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle

SGH : Système Général Harmonisé

T : Température

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TP: Taux de Prothrombine

μ l : Microlitre

V : Volume

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Formation du transudat et d'exsudat	14
Figure 2 : Migration trans-endothéliale des leucocytes	15
Figure 3: Processus général des différentes étapes de la réaction inflammatoire.....	16
Figure 4 : Mécanisme d'action des AINS	18
Figure 5: Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	19
Figure 6: M. ADOU TANO ALBERT (tradipraticien) et son remède « SARENTA »...	29
Figure 7: Remède « SARENTA » en flacon de 500 ml.....	30
Figure 8: Extrait aqueux du remède « SARENTA» mis dans une étuve de type ECOCELL.....	32
Figure 9: Obtention de poudre sèche du remède « SARENTA».....	33
Figure 10: Rat (<i>Rattus norvegicus</i>) utilisé pour l'expérience.....	37
Figure 11: Rats marqués dans leurs cages.....	39
Figure 12: Rats nourris avec de l'eau potable et des granulés.....	40
Figure 13: Matériels ayant servis au cours de l'étude.....	42
Figure 14: Injection sous-plantaire de la patte arrière gauche de rat.....	44
Figure 15: Œdème de la patte postérieure gauche de rat.....	45
Figure 16: Un micromètre numérique.....	46

Figure 17: Un rat recevant de l'eau distillée par gavage.....	49
Figure 18: Prélèvement sanguin par ponction cardiaque.....	50
Figure 19: Ordre de prélèvement recommandé (conventionnel).....	53
Figure 20: Courbe comparative des activités anti-inflammatoires du remède « SARENTA » (10mg/kg et 50mg/kg P.C) versus l'indométacine (10mg/kg P.C).....	65
Figure 21 : Courbe d'évolution du poids des rats traités par le remède « SARENTA » à différentes doses pendant 28 jours par rapport au témoin.....	66
Figure 22 : Coupes histologiques du tissu hépatique des rats traités par le remède « SARENTA » (doses 67, 1000 et 2000 mg/kg) : (A)=kyste hépatique ; (B)=nécrose centrolobulaire ; (C)=foie congestif.....	72
Figure 23: Coupes histologiques du tissu rénal des rats traités par le remède « SARENTA » (doses 67, 1000 et 2000 mg/kg) : (A)=atrophie rénale ; (B)=glomérules ischémiques ; (C)=artériolosclérose rénale.....	73
Figure 24: Coupes histologiques du tissu pulmonaire des rats traités par le remède « SARENTA » (doses 67, 1000 et 2000 mg/kg) : (A)=bronchite chronique folliculaire ; (B)=abcès du poumon.....	74
Figure 25: Effet du remède « SARENTA » sur la glycémie chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale.....	75
Figure 26: Effet du remède « SARENTA » sur le cholestérol total sanguin chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale.....	76
Figure 27: Effet du remède « SARENTA » sur la créatinine plasmatique chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale.....	77

Figure 28: Effet du remède « SARENTA » sur l'urée plasmatique chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale.....	78
Figure 29: Effet du remède « SARENTA » sur les protéines totales sanguines chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale.....	79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Exemples de plantes médicinales douées d'activités anti-inflammatoires connues.....	20
Tableau II : Durée d'administration de remède à base de plantes au cours de l'étude toxicologique en fonction de la durée prévue de sa prise.....	24
Tableau III : Type de tube convenant à l'examen à réaliser selon les normes internationales (ISO).....	54
Tableau IV : Taille de l'œdème de la patte de rat après injection de la carraghénine.....	60
Tableau V : Pourcentage de l'augmentation de l'épaisseur de la patte de rat (œdème) induit par la carraghénine.....	62
Tableau VI : Variation du poids moyen des rats aux différentes doses (67, 1000 et 2000 mg/kg P.C) du remède « SARENTA ».....	67
Tableau VII : Bilan de la mortalité des rats.....	68



INTRODUCTION

INTRODUCTION

La médecine traditionnelle, retrouvée un peu partout dans le monde, participe encore de nos jours à la couverture des soins de santé. A priori, la nécessité de trouver un remède traditionnel qui puisse préserver la santé, prévenir, soulager ou traiter les maladies depuis les temps ancestraux est toujours d'actualité. En effet, L'OMS (2002) estime que 80 % de la population africaine a recours à la médecine traditionnelle pour ses besoins de santé primaire. Rappelons que les remèdes traditionnels sont pour la plupart des préparations à base d'espèces végétales utilisées seules ou en association, auxquelles s'ajoutent, très souvent, certaines substances organiques d'origine animale et minérale (comme les débris d'animaux, de termitières, etc.). Cette place considérable qu'occupe la médecine traditionnelle en Afrique est en partie liée aux mœurs. Aussi, il faut souligner l'accessibilité géographique et économique qui constitue un facteur fondamental de recours massif aux pratiques médicales traditionnelles. En Côte d'Ivoire, selon le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle) environ 80% des ivoiriens ont recours à la médecine traditionnelle [1].

En dépit de cet engouement en faveur de la médecine traditionnelle, il faut reconnaître qu'elle souffre également d'un certain nombre d'insuffisances [2] notamment l'existence de très peu de données scientifiques sur l'innocuité et l'efficacité des remèdes utilisés par la population. Afin de garantir la fiabilité de la consommation de ces préparations traditionnelles, un regain d'intérêt dans l'investigation sur leurs bénéfices thérapeutiques par la recherche de

leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques [3] ne saurait donc être écarté.

Au regard de ce qui précède, nous avons initié la présente étude dont le but est de déterminer l'activité anti-inflammatoire et la toxicité subaiguë d'un remède traditionnel de santé à base de plantes nommé « SARENTA » à travers l'évaluation de sa propriété anti-œdémateuse sur la patte de rat et de sa tolérance biologique. Le remède traditionnel de santé « SARENTA » est vendu en Côte d'Ivoire et dans la sous-région par Monsieur **ADOU Tano Albert**, tradipraticien connu du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique de Côte d'Ivoire (par le PNPM). Il figure parmi les 8500 tradipraticiens officiellement recensés en 2014 en Côte d'Ivoire [4]. Aussi, mentionnons que ce remède a fait l'objet d'une primo-investigation sur son activité analgésique et sur sa toxicité aiguë.

Il ressort clairement de ces travaux préliminaires que le remède « SARENTA » possède des vertus analgésiques, est dépourvu de substances de toxicité aiguë et possède une qualité microbiologique conforme aux normes de la pharmacopée européenne.

Hypothèse de recherche: Le remède « SARENTA » vendu en Côte d’Ivoire et au-delà des frontières ivoiriennes pourrait avoir un potentiel anti-inflammatoire et une tolérance biologique.

Démarche scientifique: Evaluations de la propriété anti-œdémateuse du remède « SARENTA » sur la patte de rat selon la méthode décrite par Winter et al,(1963) et de la tolérance biologique en conformité au procédé sur les essais de toxicité OCDE 407 orale subaiguë.

Objectifs de la thèse

Objectif général

Etudier les propriétés anti-inflammatoires et la toxicité subaiguë du remède « SARENTA » sur un modèle animal.

Objectifs spécifiques :

- ❖ Mesurer l’activité anti-œdémateuse du remède « SARENTA » ;
- ❖ Déterminer la toxicité subaiguë du remède « SARENTA ».

Le présent travail sera organisé autour d’un plan comportant deux grandes parties. La première partie consacrée aux généralités puis la seconde va concerner l’étude expérimentale développée en trois chapitres ; respectivement « Matériel et méthodes », « Résultats » et « Discussion » ; avant de conclure.

Première partie :
GENERALITES

I- PLACE DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE DANS LES SYSTEMES DE SANTE

1- Définition de la médecine traditionnelle

La médecine traditionnelle est une expression assez vague, désignant en général les pratiques de soins de santé anciennes et liées à une culture qui avaient cours avant l'application de la science aux questions de la santé par opposition à la médecine scientifique moderne officielle ou allopathie. Ceci est si bien illustré par la définition de la médecine traditionnelle selon l'OMS: **l'expression «médecine traditionnelle» se rapporte aux «pratiques, méthodes, savoirs et croyances en matière de santé qui impliquent l'usage à des fins médicales de plantes, de parties d'animaux et de minéraux, de thérapies spirituelles et d'exercices manuels séparément ou en association pour soigner, diagnostiquer et prévenir les maladies ou préserver la santé»[5].**

2- Médecine traditionnelle dans le monde

Pendant la dernière décennie, le recours à la médecine traditionnelle a connu un regain d'attention et d'intérêt dans le monde entier. Dans certains pays où la médecine traditionnelle n'a pas été intégrée dans le système de santé national, on parle souvent de médecine «complémentaire», «parallèle» ou «non conventionnelle». A l'instar de 80% de la population africaine qui est friand de la médecine traditionnelle, on note par exemple en Chine, 40% environ de l'ensemble des soins de santé relèvent de la médecine traditionnelle. En outre au Chili et en Colombie, 71% et 40% de la population, respectivement, ont recours à la médecine traditionnelle et, en Inde, 65 % de la

population rurale utilisent l'ayurveda et les plantes médicinales au niveau des soins de santé primaires. De même dans les pays développés, les médecines traditionnelle, complémentaire et parallèle connaissent un succès croissant. Ainsi, le pourcentage de la population ayant eu recours à ces médecines au moins une fois est de 48% en Australie, 31% en Belgique, 70% au Canada, 49% en France et 42% aux Etats-Unis d'Amérique[6].

Les pratiques de la médecine traditionnelle varient grandement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre, et sont influencées par des facteurs comme la culture, l'histoire, les attitudes et la philosophie personnelles. Dans bien des cas, les théories et applications de ces tradipraticiens sont très différentes de celles de la médecine conventionnelle. Cela dit, il devient urgent et même impératif d'encadrer les activités de la médecine traditionnelle. D'où l'appel déjà en 1978 de l'OMS aux différentes nations en ces termes: **«la santé pour tous en l'an 2000»** en encourageant les pays à élaborer des politiques officielles sur la médecine traditionnelle. **Rendre officiel, c'est tenir compte de la valeur, de l'importance, et du rôle de la médecine traditionnelle dans la société. Cette officialisation passe nécessairement par l'élaboration de textes législatifs, l'adoption de lois et décrets d'applications claires et précis qui encadreront l'activité médicale traditionnelle. Mais à côté de cela il est important de donner des garanties au tradipraticiens en protégeant leurs droits de propriété intellectuelle sur leurs découvertes, ce qui aura pour conséquence d'ouvrir la médecine traditionnelle à la médecine moderne et évitera les conflits entre pratiquants des deux ordres[7].**

3- Médecine traditionnelle en Côte d'ivoire

La Côte d'ivoire ne reste pas en marge de cette réalité mondiale puisqu'elle abonde de tradipraticiens (environ 8500 tradipraticiens reconnus). En 2001, elle va mettre en place le Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle (PNPMT) afin de valoriser, organiser et surtout réglementer le secteur. De plus, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique a pu établir en 2014 une réelle collaboration entre la médecine traditionnelle et la médecine conventionnelle. Cette connexion s'est symbolisée par l'ouverture d'une unité de soin de la médecine traditionnelle au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Treichville (Abidjan) où les tradipraticiens et les médecins coopèrent et d'une vitrine dans les locaux de l'OMS à Abidjan. Vraisemblablement, la reconnaissance de la valeur clinique, pharmaceutique et économique des remèdes traditionnels continue de croître[8]. Cependant, légiférer sur la médecine traditionnelle n'est pas un exercice facile. C'est certainement la cause du retard mis par les autorités ivoiriennes. Toutefois, notons leur remarquable effort de rapprochement entre médecine traditionnelle et conventionnelle ces dernières années pour satisfaire aux exigences de l'OMS. En effet, l'OMS préconise l'intégration des médecines traditionnelles au système de santé. Toutefois, l'immense difficulté à laquelle doit faire face la Côte d'ivoire est relative à la garantie de la fiabilité de ces remèdes aux consommateurs. Par conséquent, il est indispensable pour les pouvoirs publics, les autorités chargées de la planification des systèmes de santé et les professionnels de santé de s'investir davantage dans des études scientifiques. Ce qui permettra de doter chaque préparation traditionnelle de

données scientifiques et cliniques sûres et fiables pouvant certifier leur qualité, efficacité et sécurité d'emploi.

4- Evaluation des préparations traditionnelles de santé

En réalité, malgré l'utilisation de remèdes à base de plantes pendant de nombreux siècles, seul un nombre relativement petit d'espèces de plantes ont été étudiées pour d'éventuelles applications médicales. Les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité sont disponibles pour un nombre encore plus restreint de plantes, leurs extraits et principes actifs et les préparations qui les contiennent [9]. En effet, une approche ethnopharmacologie est en mesure de proposer des médicaments traditionnels ayant satisfait aux exigences de qualité, de non toxicité et d'efficacité.

Ainsi, la recherche et l'évaluation à ces fins doivent se faire dans le respect des connaissances et de l'expérience acquises au travers de pratiques établies de longue date. Pour y arriver, différents modèles animaux expérimentaux ont été utilisés pour évaluer la toxicité des médicaments à base de plantes, mettant ainsi en relief les paramètres biologiques qui sont des indicateurs importants de l'état physiologique et pathologique des animaux ou des êtres humains [10]. Ceci pour sélectionner une dose sûre pour la consommation humaine sans risque [11]. Dès lors, l'évaluation des plantes qui entrent en ligne de compte comme médicaments se penche sur leur **qualité**, **innocuité** et **efficacité**.

a- La qualité

La qualité de la préparation doit être bien décrite en ce qui concerne les parties de la plante, séchées ou fraîches, utilisées. On vérifie également la façon dont ces parties de plante ont été traitées, par exemple si elles ont été pulvérisées ou réduites en poudre après le séchage, ou extraites dans un solvant (eau, solvants organiques ou mélanges des deux). Lorsque la plante ou la préparation en question a été bien décrite dans la Pharmacopée quant à sa qualité, cela deviendra la référence qualitative. Les normes de qualité de la Pharmacopée sont également utilisées pour déterminer la durée de conservation. Lorsqu'il n'est pas (encore) possible de renvoyer à la Pharmacopée, des monographies rédigées par le fabricant, peuvent être utilisées comme référence [12].

b- Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité du produit, on doit disposer de suffisamment de données de pharmacovigilance. Pour l'usage bien établi, les principes actifs doivent être disponibles comme médicament enregistré depuis au moins 10 ans dans au moins un pays de l'Union européenne. L'innocuité doit être étayée par des données bibliographiques. Pour l'utilisation traditionnelle, le produit doit être disponible (pas nécessairement comme médicament enregistré) pour un usage médical depuis au moins 30 ans.

La réglementation européenne estime donc que, pour l'utilisation traditionnelle, un usage suffisamment long sans rapports de toxicité est un gage d'innocuité. Lorsque les données de pharmacovigilance sont favorables, une monographie peut être rédigée [12].

c- Efficacité

L'étude de l'**efficacité** consiste quant à elle, à évaluer la valeur des tests cliniques disponibles [12].

- S'il existe des études contrôlées publiées qui confirment l'efficacité et l'innocuité, on conclut qu'il s'agit d'un usage bien établi dans les indications étayées par les études.
- Si les preuves cliniques dont on dispose sont insuffisantes ou inexistantes, on parle de l'utilisation traditionnelle: les indications proposées se limitent alors aux symptômes que le patient peut traiter sans trop de risques; il n'y a donc pas d'indications spécifiques (tableau clinique ou facteurs de risque).

II- INFLAMMATIONS ET MEDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

1- Généralités sur l'inflammation

a- Définition de l'inflammation

L'inflammation est une réaction des êtres vivants à une lésion ou une stimulation cellulaire excessive ou normale due à une agression tissulaire d'origine: mécanique ou physique (radiations, électricité, froid, chaleur, pique, coupure, contusion), chimique (acide, base, substances minérales diverses) et immunologique ou biologiques (virus, bactéries, parasite, champignon et les antigènes)[13].

b- Les causes de l'inflammation

Les causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation. Elles sont multiples, Ce sont les agents pathogènes : infections (micro-organismes), agents physiques (traumatisme, chaleur...), agents chimiques (caustiques...), corps étrangers (exogène et endogène), défaut de vascularisation (nécrose par ischémie), agression dysimmunitaire (allergies, auto-immunité...).

c- Les réactions inflammatoires

La réaction inflammatoire est la réponse normale de l'organisme à des agressions d'origine immunitaire ou non. C'est aussi une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux [14]. Le déclenchement et le déroulement de l'inflammation sont gouvernés par des réflexes nerveux et surtout par des médiateurs chimiques endogènes[15].Ainsi, en réponse à une perturbation physique ou chimique, il se produit une activation de la phospholipase A2 qui

hydrolyse les liaisons esters des phospholipides membranaires et libère des dérivés de l'acide arachidonique, ce dernier à son tour est métabolisé selon deux voies possibles: la voie de la lipoxigénase qui le transforme en leucotriène et la voie de la cyclo-oxygénase qui le transforme principalement en prostaglandine.

- Les leucotriènes augmentent la perméabilité capillaire et exercent une chimio-attractivité sur les polynucléaires.
- Les prostaglandines produisent une vasodilatation locale, favorisent l'œdème et l'afflux leucocytaire, en outre, ils dépriment certains mécanismes immunitaires et potentialisent les effets algogènes de la bradykinine.
- Les thromboxanes stimulent les mécanismes de l'agrégation plaquettaire.

Aussi, notons qu'il existe deux types d'inflammations. Les inflammations primaires et les inflammations secondaires :

- Les inflammations primaires ont une cause immédiate, localisée.
- Les inflammations secondaires sont des réactions systémiques qui se développent à distance. L'inflammation secondaire est due à une réaction immunitaire [16].

2- Déroulement général des différentes phases de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant une suite coordonnée d'événements : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation et cicatrisation.

a- Les phases de l'inflammation

➤ La phase précoce ou phase vasculaire

Lorsqu'un tissu subit une agression, des cellules spécialisées, les mastocytes, libèrent de l'histamine et de la sérotonine qui stimulent la vasodilatation dans la partie affectée ce qui provoque rougeur et chaleur. Les capillaires (surchargés) laissent échapper du liquide qui s'infiltré dans les tissus, y entraînant un gonflement et causant une sensation douloureuse.

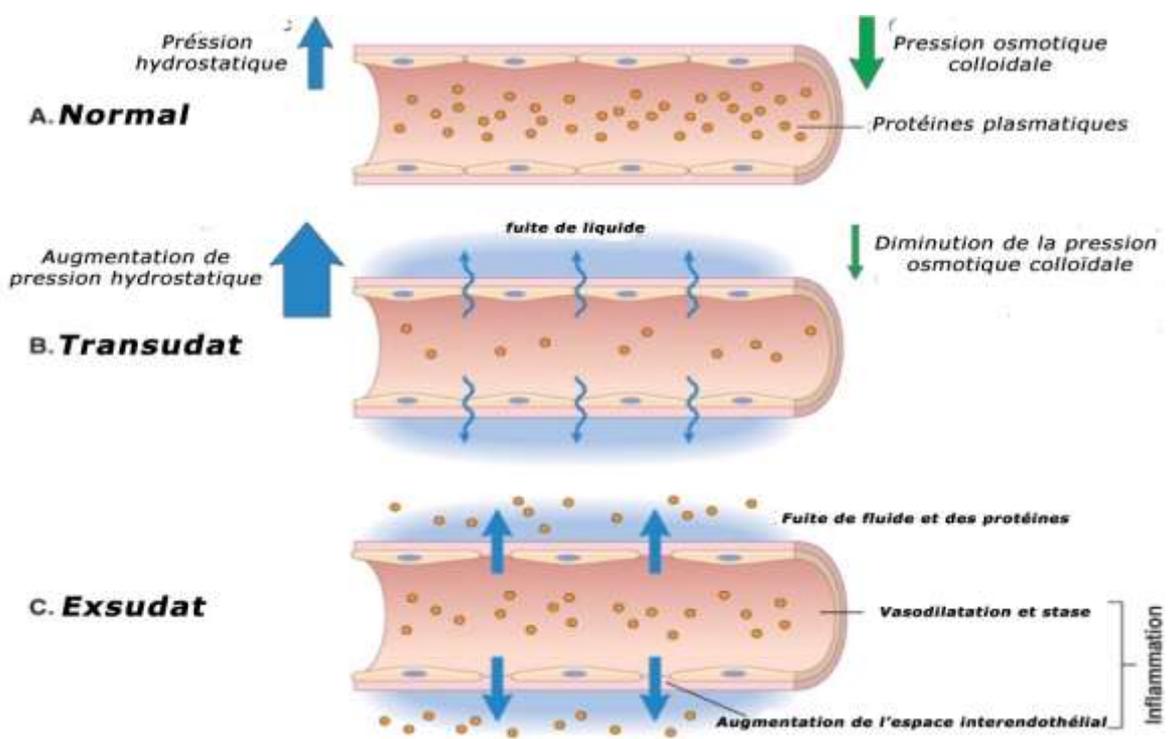


Figure 1: Formation du transudat et d'exsudat [17].

➤ La phase secondaire ou phase cellulaire

La migration extra vasculaire (diapédèse) des leucocytes et la libération de cytokine qui sont à l'origine de l'activation cellulaire et de la libération de médiateurs. Il se forme alors des tissus de granulation: granulome. Dès lors une succession d'évènements au sein de la lésion inflammatoire entraîne :

- La phagocytose d'agents extérieurs
- La captation et la présentation d'antigènes
- La production de radicaux libres

Les cytokines en outre agissent au niveau systémique pour augmenter la défense de l'hôte sous forme de fièvre.

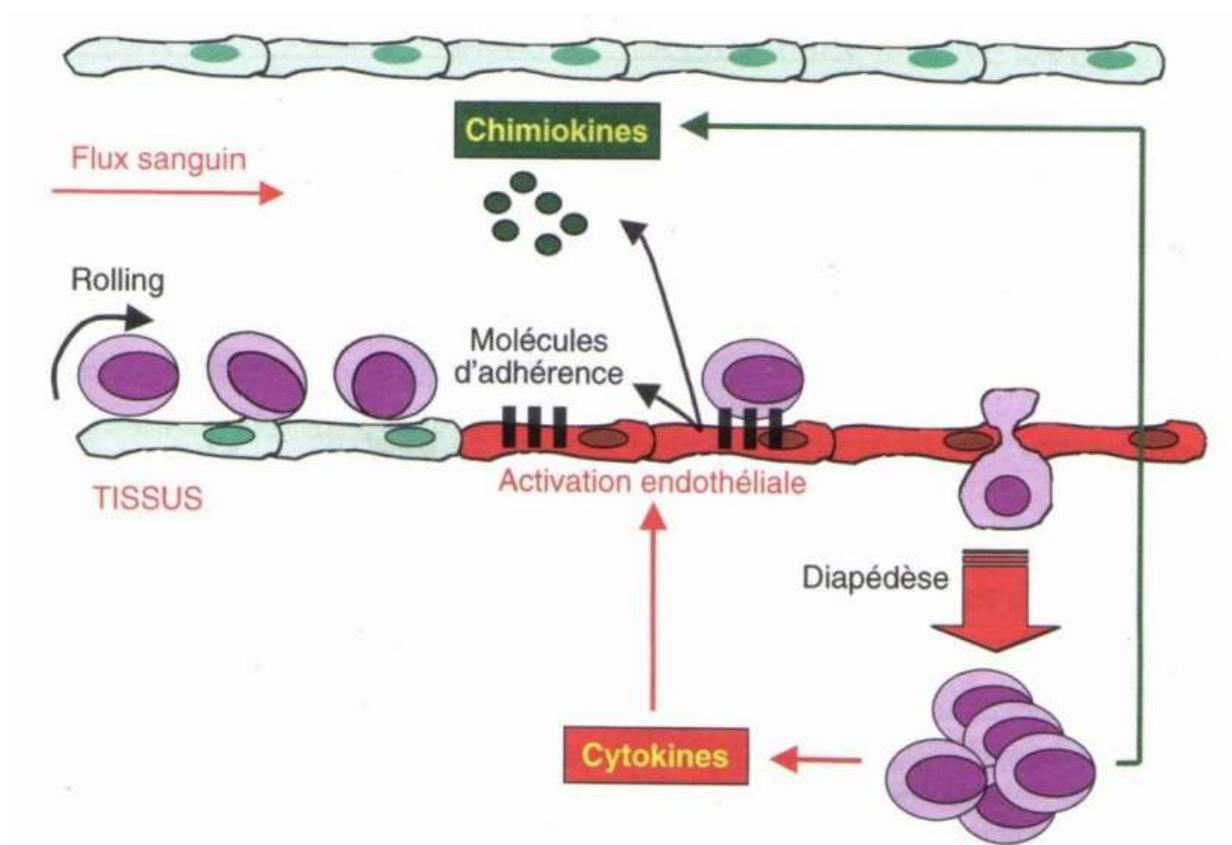


Figure 2 : Migration trans-endothéliale des leucocytes[18].

➤ La phase terminale ou phase de régénérescence

Cette phase correspond à la sclérose du tissu par élimination des débris cellulaires et tissulaires par un mécanisme de phagocytose et de pinocytose[19].

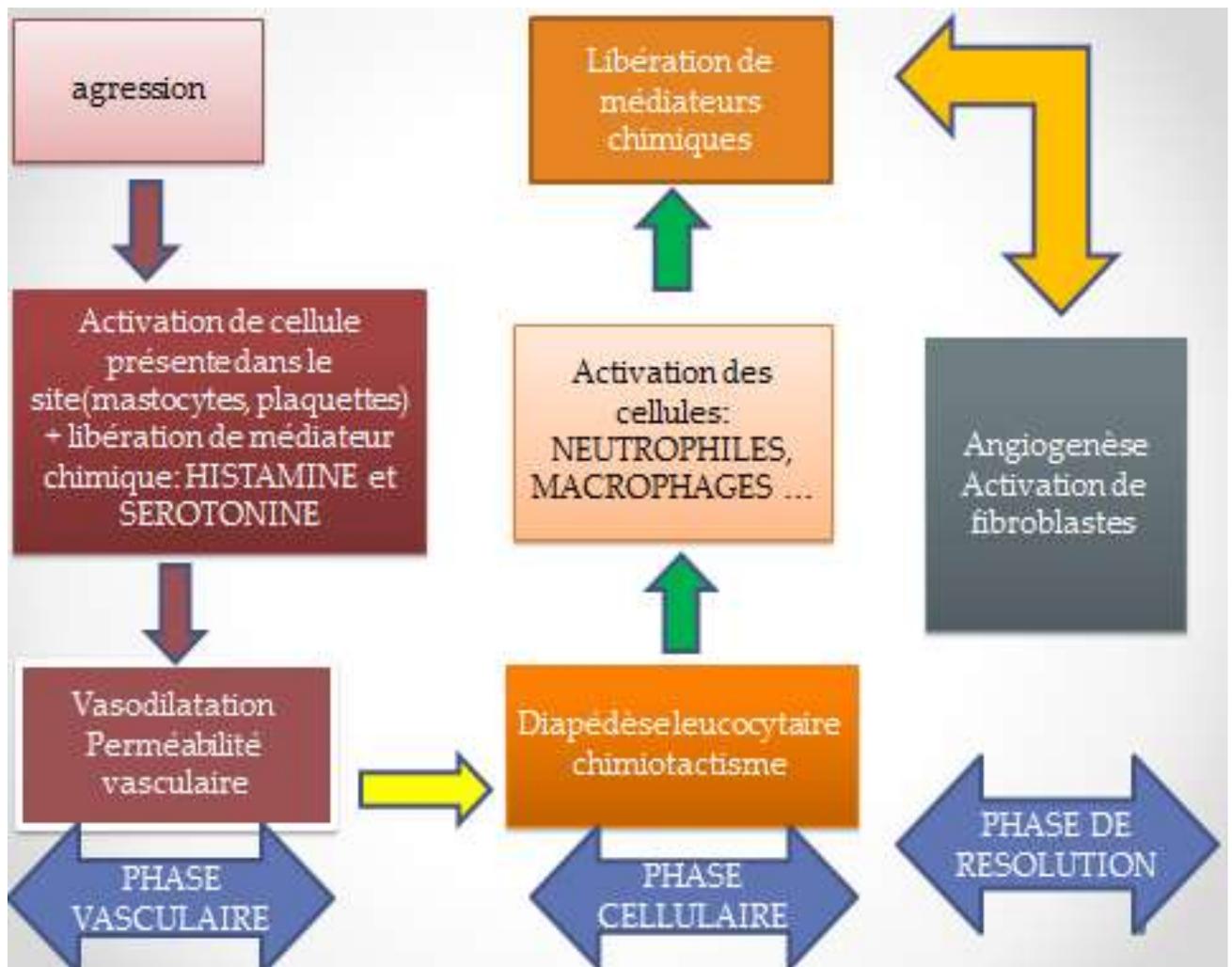


Figure 3 : Processus général des différentes étapes de la réaction inflammatoire[20].

b- Les médiateurs chimiques de l'inflammation

De multiples médiateurs chimiques, provenant des cellules ou du plasma, déclenchent et interviennent à tous les stades de l'inflammation. Il s'agit des:

- Médiateurs cellulaires (les amines vaso-actives) :
 - La sérotonine : stockée dans les plaquettes sanguines et dans les cellules chromaffines de la muqueuse intestinale.
 - L'histamine : issue des mastocytes, les phagocytes (PNN, PNB et macrophage), les cellules sanguines (plaquettes, hématies)...
 - Les éicosanoïdes : Ce sont les leucotriènes, prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes.
 - Les cytokines : il s'agit des monokines et lymphokines.
 - Les cytokines pro-inflammatoires : on note l'interleukine 1 (IL1), IL2, IL6, IL8, TNF α ...
 - Le PAFacether: phosphoglycérider issu de la dégradation des phospholipides membranaires.
- Médiateurs plasmatiques :
 - les kinines : la plus active est la bradykinine
 - le système du complément : favorise la phagocytose par opsonisation et intensifie la réaction immunitaire et inflammatoire
 - Les facteurs de la coagulation : entraînent l'activation de la fibrinogénèse.

3- Généralités sur les médicaments anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments capables d'atténuer ou de supprimer le processus inflammatoire. On distingue :

a- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS)

C'est une classe pharmaceutique qui possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti inflammatoires. On retrouve sur le plan biochimique plusieurs familles d'AINS: les dérivés salicylés (l'aspirine), les pyrazolés (phénylbutazone), les propioniques (ibuprofène, kétoprofène), les oxicam (le piroxicam), les indoliques (indométacine), les fénamates (acide niflumique). Les AINS ont une similitude dans leurs effets thérapeutiques liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines en bloquant la synthèse de la cyclo-oxygénase (COX) qui catalyse la formation des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique [21]. Ils entraînent une diminution de la migration cellulaire et des actions des tissus conjonctifs (glycoprotéine, collagène).

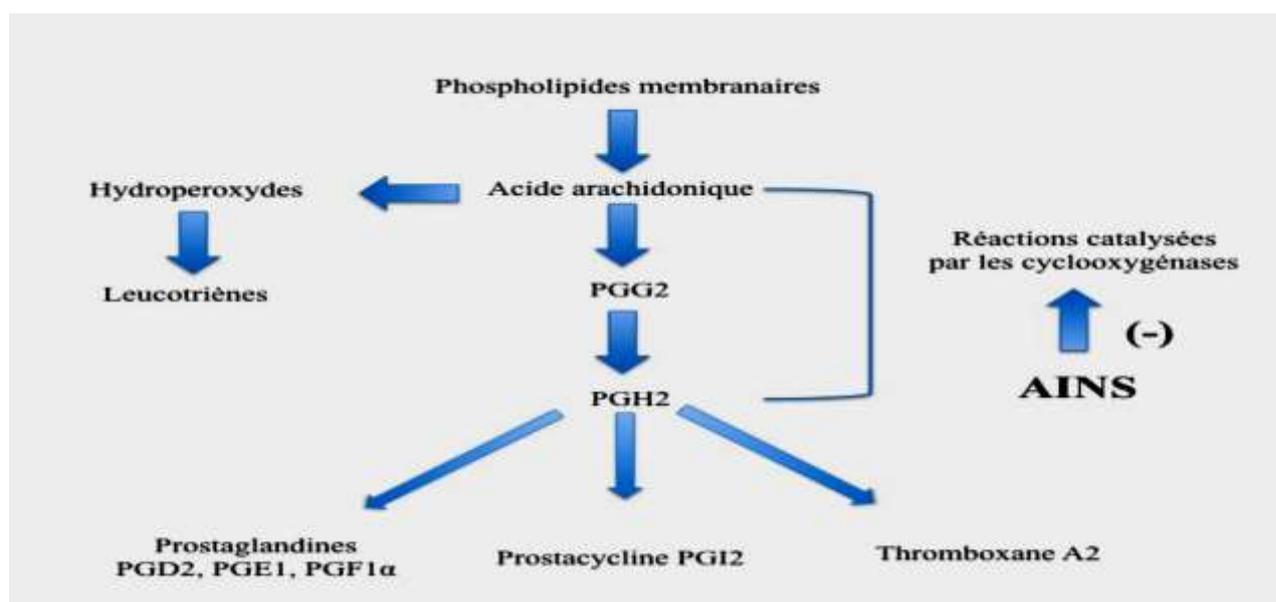


Figure 4: Mécanisme d'action des AINS [22].

b- Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes constituent une classe thérapeutique qui a des propriétés anti inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives. Ils sont représentés par la cortisone et l'hydrocortisone qui sont des produits naturels sécrétés par la corticosurrénale et les produits synthétiques. Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la formation de glycéro-phospholipides membranaires en acides arachidoniques par la production d'enzyme lipocortine. Ils diminuent la migration des polynucléaires, monocytes, macrophages vers les sites de l'inflammation et la production de médiateurs comme la sérotonine, histamine les cytokines.

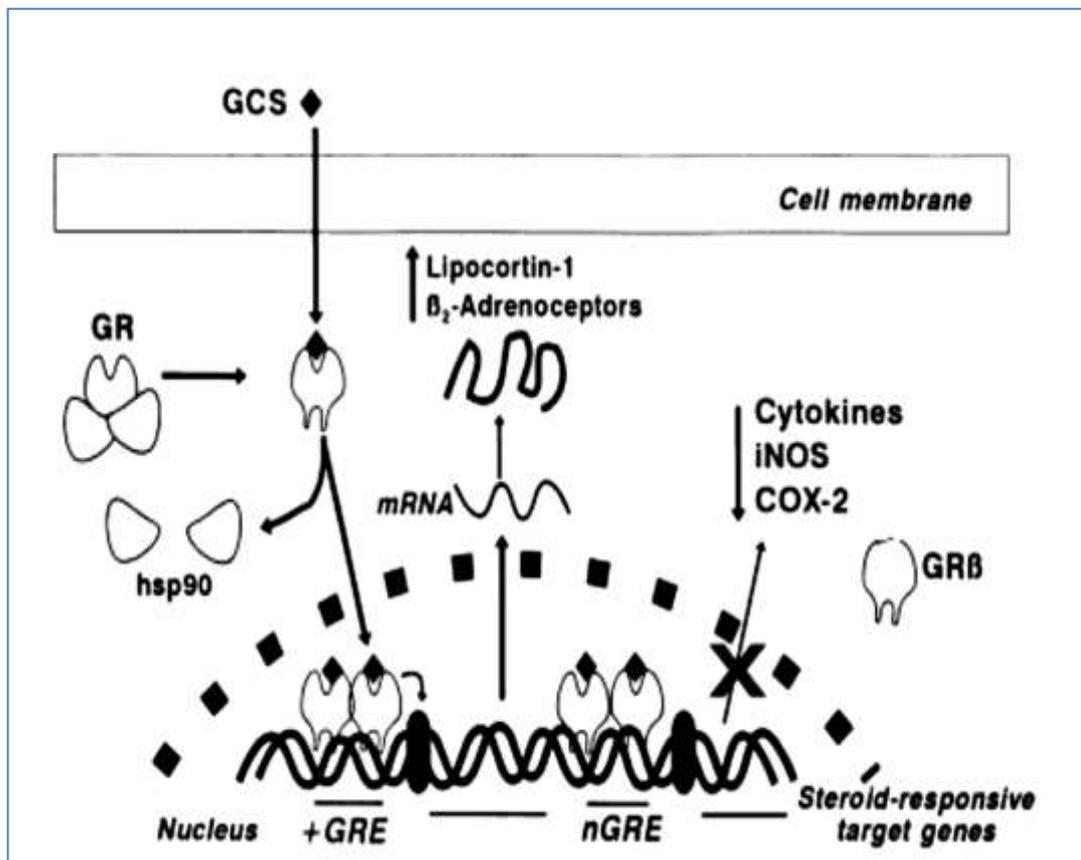


Figure 5 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes [23].

c- Anti-inflammatoires d'origine végétale

Sont inscrites à la Pharmacopée bon nombre de plantes anti-inflammatoires. La plupart sont présumées contenir des composés phytochimiques qui agissent en bloquant les voies de la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes.

Quelques exemples de plantes douées d'activités anti-inflammatoires sont cités dans le **tableau I** ci-dessous :

Tableau I : Exemples de plantes médicinales douées d'activités anti-inflammatoires connues

Nom scientifique	Famille	Nom commun	Partie utilisée
<i>Annona senegalensis Pers.</i>	Annonaceae	Pomme cannelle du Sénégal	Racines, feuilles
<i>Curcuma longa</i>	Zingiberaceae	Curcuma	Rhizome
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Pédaliacées	Griffe du diable	Tubercule
<i>Juglans regia L.</i>	Juglandaceae	Noyer commun	Feuilles, fruits
<i>Laurocerasus officinalis R.</i>	Rosaceae	Laurier	Feuilles
<i>Nerium oleander L.</i>	Apocynaceae	Laurier rose	Fleurs
<i>Oenothera biennis</i>	Onagraceae	Onagre bisannuelle	Graines
<i>Rhododendron ponticum L.</i>	Ericaceae	Rhododendron pontique	Feuilles
<i>Ribes nigrum L.</i>	Grossulariaceae	Cassis	Feuilles
<i>Tamarindus indica L.</i>	Caesalpiniaceae	Tamarinier	Rameaux feuillés
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Ortie	Feuilles, Racines
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Gingembre	Rhizome

4- Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire

Pour la mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire divers tests existent dans la littérature:

➤ ***Œdème à la carraghénine sur rats surrénalectomisés***

Principe : Contrôler si l'action anti-inflammatoire des substances non stéroïdiques est bien due à une activité propre et non à une sécrétion de corticoïdes à partir des surrénales.

➤ ***Tourniquet positif***

Principe : Réduire l'œdème provoqué chez le rat, par ligature de l'articulation tibio-tarsienne, par les anti-inflammatoires.

➤ ***Arthrite à adjuvant de FREUND***

Principe : Réduire l'arthrite chronique provoquée au niveau de la patte du rat, par l'injection de *Mycobacterium butyricum* par certaines substances anti-inflammatoires.

➤ ***L'inflammation locale de l'oreille***

Principe : L'inflammation de l'oreille de rat, provoquée par l'application locale d'huile de croton peut être réduite par l'application locale de substances anti-inflammatoires.

➤ ***Œdème à la carraghénine***

Principe : Réduire, par des substances anti-inflammatoires, l'œdème provoqué chez les rats (ou souris) par l'injection intra-plantaire de la carraghénine.

III- TOXICITE SUBAIGUE DES REMEDES A BASE DE PLANTES

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 [24]. 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.

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 l'administration du produit[25]. L'étude de la toxicité aiguë permet d'exprimer la dose qui tue 50% des animaux d'expérience (DL50) ainsi que la dose minimale létale (DML) la plus petite dose qui tue un animal, ou encore la dose minimale sans effet toxique (DME) c'est à dire la dose la plus élevée pour laquelle aucun effet toxique n'est relevé par rapport au lot témoin [26]. Il est à signaler que des effets néfastes liés à la toxicité se manifestent souvent après une longue imprégnation de l'organisme.

Des essais de toxicité par administration répétée chez l'animal sont toujours effectués lorsqu'une molécule présente un éventuel intérêt thérapeutique. En effet, la toxicité subaiguë se réfère aux effets néfastes cumulatifs résultant d'une administration de la substance, de préférence par voie orale, dans une période de temps limitée (15-30 jours) [27]. Certains risques thérapeutiques qui apparaissent que dans des conditions particulières,

font l'objet d'essais spéciaux à savoir l'évaluation des effets tératogènes, cancérigènes et mutagènes [28].

2- Notion sur les principes directeurs d'évaluation de la toxicité subaiguë des remèdes à base de plantes

Les activités de recherche et d'évaluation concernant les médicaments à base de plantes dont on ne peut établir l'utilisation prolongée ou qui n'ont pas encore fait l'objet de recherches doivent se conformer aux principes directeurs concernant la recherche pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des médicaments à base de plantes de l'OMS [29].

En effet, les études de toxicité à long terme nécessitent l'observation des principes directeurs de l'OMS:

- Espèces animales : 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. La durée dans le cadre de l'étude de toxicité variera d'un pays à l'autre, selon la réglementation en vigueur.

Le tableau ci-dessous (**tableau II**) met en évidence les durées d'administration les plus fréquentes :

Tableau II : Durée d'administration de remède à base de plantes au cours de l'étude toxicologique en fonction de la durée prévue de sa prise

Durée prévue	Durée d'administration aux fins de l'utilisation clinique de l'étude de toxicité
Prise unique ou répétée pendant moins d'une semaine	2 semaines à 1 mois
Prise répétée pendant une à quatre semaines	4 semaines à 3 mois
Prise répétée pendant un à six mois	3 à 6 mois
Prise répétée pendant plus de six mois	9 à 12 mois

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.

- Niveaux de dose : Il faut prévoir des groupes pour au moins trois niveaux de dose différents. Un niveau ne doit pas causer d'effets toxicologiques (dose sans effet) et un autre doit produire des effets toxicologiques manifestes. Dans cette fourchette, l'adjonction d'au moins un autre niveau de dose augmente la possibilité d'observer une relation dose-réaction. Toutes les études doivent inclure un groupe témoin d'animaux d'expérience chez lequel on n'administre que le véhicule.
- Observations et examens : Les signes généraux des animaux d'expérience doivent être observés tous les jours et au besoin, on procédera à un examen histopathologique des organes ou tissus présentant des changements macroscopiques à l'autopsie.

Deuxième partie :
ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

A- CADRE DE L'ETUDE

Notre étude s'est déroulée à Abidjan dans plusieurs endroits notamment :

- A l'unité de formation et de recherche des sciences pharmaceutiques et biologiques (UFR SPB) de l'Université Félix Houphouët Boigny de Cocody précisément au laboratoire de pharmacologie sise à Cocody pour la réalisation des tests pharmacologiques.
- Au laboratoire National de la santé publique (LNSP) précisément au service de biologie médicale et de microbiologie industrielle sis à Treichville pour le contrôle qualité microbiologique.
- Au laboratoire d'analyses et de biologie médicale du Longchamp d'Abidjan Plateau pour la réalisation des analyses biochimiques.
- Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Cocody précisément au service d'anatomie-pathologie pour le volet histopathologique.

Il s'agissait d'une étude Ethnopharmacologique qui s'est réalisée sur une période de douze (12) mois environ.

B- MATERIELS

I- LE REMEDE « SARENTA »

1- Présentation du remède « SARENTA »

Le remède « SARENTA » est un remède traditionnel de santé à base de plantes, consommé aussi bien à Abidjan que dans la sous-région.

Le remède « SARENTA » est la propriété intellectuelle de M. **ADOU Tano Albert** tradipraticien ivoirien qui figure dans la base de données du ministère en charge de la santé en Côte d'Ivoire conformément au volet consacré à la médecine traditionnelle (Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle).



Figure 6: M. ADOU Tano Albert (Tradipraticien) et son remède « SARENTA »

En effet le remède « SARENTA » est élaboré à partir d'un cocktail de plantes médicinales parmi lesquelles *Ocimum gratissimum*, *Cassia occidentalis* et *Aloe vera* sont retrouvées. Il se présente sous forme de suspension aqueuse de couleur brunâtre, à odeur caractéristique et à goût amer. Pour la commercialisation, le remède « SARENTA » est conditionné dans un flacon plastique de 500ml. Selon l'auteur et promoteur de ce remède ; « SARENTA » est vendu depuis plus de vingt ans et est indiqué dans des affections et maux multiples et variés tels que : le paludisme, les maladies virales, les douleurs, la fièvre, l'immunodéficience ...



Figure 7: Remède « SARENTA » en flacon de 500 ml

2- Qualité microbiologique du remède « SARENTA»

Le contrôle qualité microbiologique est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies par le référentiel et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche.

Afin de nous assurer que le remède « SARENTA » soumis à notre étude répond aux exigences de la qualité microbiologique, il a été immédiatement transité au laboratoire national de la santé publique (LNSP) d'Abidjan pour une analyse microbiologique, dès son acquisition.

3- Obtention de résidu sec du remède « SARENTA»

L'extrait aqueux du remède « SARENTA» est mis dans des assiettes en porcelaine préalablement stérilisées. En outre, les assiettes contenant notre préparation ont été étuvées pendant 72 heures à 60°C dans une étuve de type ECOCELL.



Figure 8: Extrait aqueux du remède « SARENTA» mis dans une étuve de type ECOCELL

La phase aqueuse s'étant dissipée après que les 72 heures soient écoulées, il ne reste que la phase anhydre. Cette phase est recueillie après grattage du contenu des assiettes. Puis la matière obtenue est triturée afin d'avoir le résidu sec du remède « SARENTA » sous forme de poudre homogène. Enfin, cette poudre sèche est mise dans un flacon afin d'une meilleure conservation en l'état.

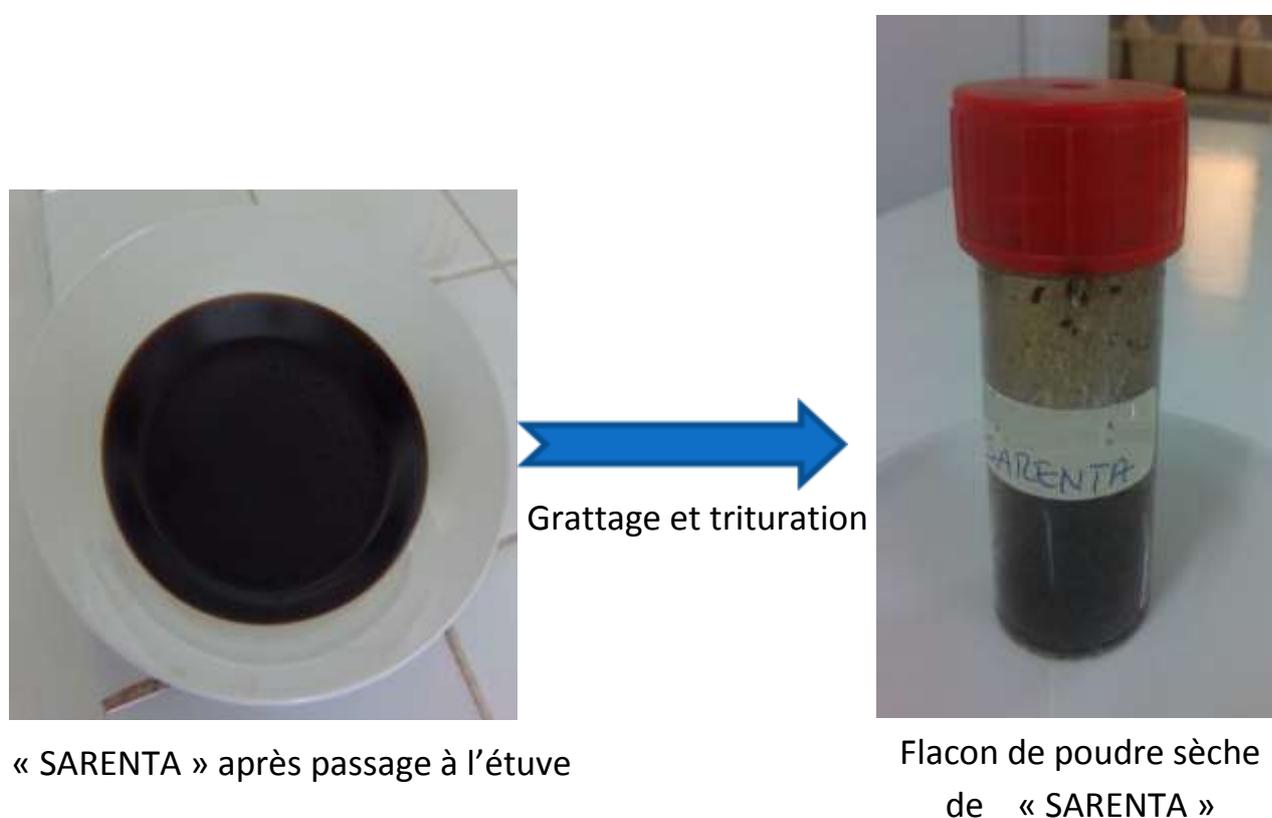


Figure 9: Obtention de poudre sèche du remède « SARENTA »

4- Préparation des doses à administrer

La substance d'essai à administrer par gavage est dose-poids dépendant. Subséquemment nous avons déterminé le volume d'eau distillée à administrer au lot témoin d'animaux d'essai sachant toutefois que ce volume est de 1ml / 100g de poids corporel.

Exemple du volume d'eau distillée à administrer à un rat pesant 162g de poids corporel :

1ml d'eau distillée	—————>	100g de poids corporel
V d'eau distillée	—————>	162g de poids corporel

La règle de trois nous donne : $V = (162 \times 1) / 100 = 1,62$ ml d'eau distillée à administrer à ce rat.

Quant au second groupe d'animaux, le volume de l'extrait aqueux du remède « SARENTA » à administrera également été déterminé. Aussi nous avons apprécié la dose en matière sèche du remède « SARENTA » selon le procédé suivant :

- Prélever 10ml du remède « SARENTA », l'introduire dans un bécher préalablement pesé
- Mettre le bécher à l'étuve pour séchage à 100°C pendant 1 heure
- Après séchage, peser le bécher contenant le résidu sec
- la masse du résidu sec contenu dans 10 ml du remède est obtenu en faisant la différence de masse du bécher après séchage au bécher vide
- La concentration est le rapport masse résidu sur le volume :

$$C = \text{Masse résidu} / \text{Volume séché}$$

Masse bécher=138,350g

Masse bécher après séchage=138,417g

Masse résidu sec=138,417-138,350=0,067g

D'où $C=0,067/10=0,0067\text{g/ml}$ soit 6,7 mg/ml

Sachant que : Dose= Concentration x Volume

Et un volume de 1ml / 100g de P.C équivaut à 10ml/kg de P.C

On obtient ainsi :

Dose du remède « SARENTA » = 6,7mg/ml x 10ml/kg = 67mg/kg

En outre, le troisième groupe d'animaux a reçu une dose de 1000mg/kg de poids corporel du résidu sec du remède « SARENTA», que nous avons préparé dans un volume de 1ml / 100g de P.C d'eau distillée.

Enfin, compte tenu de la forte consommation du remède « SARENTA », la dose de 2000mg/kg de poids corporel du résidu sec du remède « SARENTA» a également fait l'objet d'étude afin de mieux apprécier la marge de tolérance.

Par ailleurs, la posologie prescrite par l'auteur du remède « SARENTA » est :

- Enfant de 0 à 10 ans : une cuillère à café tous les deux jours
- Enfant de 10 à 15 ans : une cuillère à café deux fois par jour
- Adultes : deux cuillères à soupe ou deux cuillères à café deux fois par jour selon la pathologie traitée
- Adultes : à titre préventif, une cuillère à soupe tous les deux à trois jours.

Cette posologie correspond ainsi pour un adulte de 70kg à une dose maximale de quatre cuillères à soupe (quatre fois 15 ml) par jour soit 60 ml par jour sachant que le remède a une concentration de 6,7 mg/ml (voir le précédent calcul), ce qui nous donne après une règle de trois :

$$1 \text{ ml} \longrightarrow 6,7 \text{ mg}$$

$$60 \text{ ml} \longrightarrow P$$

$$\text{D'où : } P = 60 \times 6,7 / 1 = 402 \text{ mg}$$

Soit une dose maximale de 402 mg /70 kg autrement dit 5,7 mg/kg

On en déduit alors que la dose maximale par prise selon le thérapeute est de **5,7 mg/kg** de résidu sec du remède.

II- LES ANIMAUX D'EXPERIENCES

1- Espèce, nombre et sexe des animaux

Le rat blanc (*Rattus norvegicus* ou norvégien) encore appelé Wistar est une espèce génétiquement sélectionnée, issue par croisement, de race albinos [30]. C'est un rongeur nocturne, omnivore et coprophage. Le pelage du jeune rat blanc est soyeux mais devient progressivement rugueux et décoloré avec l'âge. Il possède une large tête, de petites oreilles des yeux rouges globuleux et une petite queue. Son intelligence et sa mémoire en font un animal de compagnie très facile à dresser et la richesse de son répertoire comportemental le rend particulièrement intéressant et attachant donc animal docile et facile à manipuler.



Figure 10:Rat (*Rattus norvegicus*) utilisé pour l'expérience

Dans le cadre de l'étude de la toxicité subaiguë, nous avons utilisé 40 rats Wistar pesant entre 146 grammes et 207 grammes, de sexe mâle et femelle. Ces animaux ont été répartis de façon homogène (poids et sexe) en quatre lots de 10. Le premier lot de 10 rats constitue le groupe témoin tandis que les deuxième, troisième et quatrième lots (de même composition que le premier) constituent les groupes traités respectivement aux doses de 67mg/kg, 1000mg/kg et 2000mg/kg P.C. De même, pour la recherche de l'activité anti-inflammatoire des lots homogènes de 6 rats ont été établis (voir le point IV-2).

En outre, une identification de chaque rat a été faite par marquage au niveau de la queue, la patte, la tête et/ou du dos. Aussi, les femelles étaient nullipares et non gravidiques.

2- Encagement et alimentation

Au laboratoire de pharmacologie des sciences pharmaceutiques et biologiques d'Abidjan, les rats sont placés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable, munies de biberons. Une épaisse couche de sciure de bois est déposée au fond des cages. Cette couche est renouvelée tous les 2 à 3 jours et plus souvent pour les animaux expérimentés. Aussi, la température et l'humidité au sein du laboratoire respectent les normes des locaux d'expérience ($T = 22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ et 50-60% d'humidité) selon le procédé OCDE 407 (2008)[31]. Egalement, pour l'éclairage nous avons utilisé la lumière artificielle et respecté la séquence de 12 heures d'éclairage et 12 heures d'obscurité.

Pour l'encagement chaque lot est divisé en deux groupes de même sexe (5 animaux par groupe), comme il a été recommandé par le procédé utilisé (ne pas dépasser 5 animaux par cage).



Figure 11: Rats marqués dans leurs cages

Pour les besoins nutritionnels : d'après ROGERS [32], les quantités d'éléments nutritifs devant entrer dans la composition du régime alimentaire des rats sont :

- Un taux adéquat de protéines et d'acides aminés $\approx 12\%$ chez les jeunes rats et moindre chez les adultes.
- Une quantité minimale de graisse $\geq 5\%$ quoique les rations contiennent jusqu'à 15% .
- Un taux d'acides linoléiques d'au moins $0,3\%$ par poids corporel utilisé tel quel ou converti en acide arachidonique qui est un acide aminé essentiel des membranes cellulaires et important précurseur des prostaglandines [32].
- Les micro-éléments : vitamines et minéraux.

Le régime alimentaire choisi, a été le régime classique de laboratoire où les rats sont nourris quotidiennement aux granulés et de l'eau potable à

satiété. Les granulés sont composés de grains et sous-produits de céréales, produits et sous-produits de graines oléagineuses, produits de poissons, minéraux, huile, lysine, méthionine et des additifs en vitamines (A, B, D3, E).



Figure 12: Rats nourris avec de l'eau potable et des granulés

De plus, la nourriture a été régulièrement analysée macroscopiquement à la recherche de contaminants. Aussi, l'ensemble des animaux a fait l'objet d'un constat de morbidité et de mortalité par un examen clinique général au moins une fois par jour, de préférence aux mêmes heures.

III- LES SOLVANTS, REACTIFS, SUBSTANCES DE REFERENCE ET APPAREILLAGE

1- Les solvants, réactifs et substances de référence

Pour mener à bien notre étude nous avons eu besoin de différents solvants, réactifs et substances de référence :

- Eau distillée
- Ether
- Formol à 1%
- Le remède « SARENTA»
- Résidu sec du remède « SARENTA»
- INDOCID® (Indométacine) comprimé
- THIOPIENTAL® solution injectable

2- Appareillage et équipements

- Etuve de marque ECOCELL
- Une balance de marque Schimedzu AUX-320
- Micromètre numérique
- Assiettes en porcelaine
- Spatules
- Béchers
- Pissette
- Pipette graduée 10ml
- Mortier et pilon

- Seringues à insuline 1 ml
- Seringues de 5ml
- Seringues 2 ml
- Gants propres
- Marqueurs
- Tubes gris et rouge
- Verre de montre



Figure 13: Matériels ayant servis au cours de l'étude

C- METHODES

I- RECHERCHE DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

L'activité anti-inflammatoire du remède « SARENTA » a été déterminée par le test de l'œdème induit par la carraghénine dans la patte postérieure de rat selon la méthode de WINTER C. A. et *al.*[33].

1- Principe du test de l'œdème à la carraghénine (Winter et *al.*)

Il est basé sur l'œdème à la carraghénine selon la méthode de Winter et Porter. L'injection d'une substance étrangère de référence, la carraghénine, sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure d'un rat entraîne l'apparition d'un œdème de la région métatarsienne. L'intensité de cet œdème peut être évaluée par l'augmentation du volume de la patte en pourcentage par rapport au volume initial. L'administration préventive per os d'un produit anti-inflammatoire réduit de façon significative le développement de l'œdème.

2- Mode opératoire

Des rats Wistar de poids compris entre 150 et 200g sont mis à jeun de nourriture 24 heures avant le début de l'expérience ; ils ont uniquement eu droit à l'eau de boisson.

Les rats sont répartis en quatre lots homogènes de six rats. Puis chaque groupe a été traité :

- Lot témoin : avec une solution saline normale (5 ml/kg, de poids corporel, par voie orale),

- Lot de référence : à l'indométacine (10 mg/kg, de poids corporel, par voie orale).
- Lot testé 1 : le remède « SARENTA» (10 mg/kg, de poids corporel, par voie orale)
- Lot testé 2 : le remède « SARENTA» (50 mg/kg, de poids corporel, par voie orale)

Puis une heure après l'administration, l'œdème (figure 15) a été induit par injection sous-plantaire de 20 µl d'une suspension fraîchement préparée de carraghénine (figure 14).



Figure 14: Injection sous-plantaire de la patte arrière gauche de rat



Figure 15: Œdème de la patte postérieure gauche de rat

Ensuite l'épaisseur de la patte a été mesurée à 0, 1, 2, 3, 4 et 5 heure(s) après l'injection à l'aide d'un micromètre numérique et le pourcentage d'inhibition a été déterminé.



Figure 16: Un micromètre numérique

3- Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'augmentation de l'épaisseur de la patte, c'est-à-dire l'inflammation (%) a été calculée selon l'équation donnée par Delporte et al [34]:

$$\%I = (T_t - T_o) / T_o \times 100$$

où T_o et T_t sont l'épaisseur initiale et finale de chaque animal, respectivement.

En outre, l'effet anti-inflammatoire (% A) a été calculé pour chaque groupe de rats traités par rapport au lot témoin selon la formule donnée ci-dessous par Delporte et al. (2005):

$$\%A = (\%I_c - \%I_e) / \%I_c \times 100$$

Où % I_c et % I_e sont les valeurs moyennes de l'inflammation atteinte en contrôle et groupes expérimentaux, respectivement.

Selon que le pourcentage d'inhibition de l'œdème est positif ou négatif on a une activité anti-inflammatoire démontrée ou non. Si le pourcentage d'inhibition est positif, selon qu'il est très bas ou très élevé, l'activité anti-inflammatoire sera faible ou importante. L'effet est comparé à celui obtenu avec la substance de référence (l'indométacine).

II- ETUDE DE LA TOXICITE SUBAIGUE

Vu que des études antérieures ont été faites sur la toxicité aiguë du remède « SARENTA », nous allons nous limiter qu'à la détermination de la toxicité subaiguë par voie orale conformément aux lignes directives de l'OCDE 407 (2008)[31].

1- Principe de l'essai

La substance à tester est administrée quotidiennement par voie orale à différents niveaux de dose à plusieurs groupes d'animaux, à raison d'un niveau de dose par groupe, pendant une période de 28 jours. Chaque jour au cours de cette période, les animaux sont examinés soigneusement afin de déceler tout signe de toxicité. 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.

2- Mode opératoire

Dans le cadre de cette étude 40 rats Wistar de sexe mâle et femelle ont servi d'animaux d'expérience. Les animaux (rats) ont été repartis en 4 lots de 10 animaux par lot comportant un nombre égal de mâles et de femelles :

- Lot 1 : recevait de l'eau distillée 1ml/100g de poids corporel.
- Lot 2 : recevait une dose de 67mg/kg de poids corporel du remède « SARENTA» (soit 11 fois la dose du thérapeute).
- Lot 3 : recevait une dose de 1000 mg/kg de poids corporel du remède « SARENTA» (soit 175 fois la dose du thérapeute).
- Lot 4 : recevait une dose de 2000 mg/kg de poids corporel du remède « SARENTA» (soit 350 fois la dose du thérapeute).

Après avoir été pesés, les animaux recevaient leurs doses par gavage chaque matin 7 jours sur 7 pendant 28 jours.



Figure 17: Un rat recevant de l'eau distillée par gavage

Ensuite, après administration, ils ont fait l'objet d'un examen clinique général au moins une fois par jour aux mêmes heures. Et cela tout en prenant en considération la période où les effets prévus devraient être les plus marqués. En plus, au moins deux fois par jour, l'ensemble des animaux a fait l'objet d'un constat de morbidité et de mortalité.

Les animaux ont été mis à jeun durant la nuit du 28^{ème} jour de l'essai (16h de jeun). Puis au terme de la période d'essai des échantillons de sang ont été prélevés le matin par ponction cardiaque, et stockés dans des conditions appropriées avant d'être transportés au laboratoire Longchamp d'Abidjan plateau pour des analyses biologiques.



Figure 18: Prélèvement sanguin par ponction cardiaque

3- Prélèvement sanguin

De très nombreuses techniques de prélèvement sanguin sont décrites chez le rat. Le choix d'une technique par rapport à une autre dépend des différents critères à prendre en compte:

- Le volume de sang requis.
- La fréquence des prélèvements à effectuer sur un même animal et donc également la nécessité ou pas de le garder en vie.
- La possibilité ou non d'anesthésier l'animal.
- La nature du sang désiré : artériel, veineux ou mélangé.
- La stérilité éventuelle du prélèvement et de l'échantillon.
- Les effets potentiels de la méthode utilisée sur les paramètres sanguins étudiés.

Parmi toutes les techniques décrites, certaines sont terminales telles que les ponctions cardiaques, les ponctions de la veine cave, de l'aorte, des vaisseaux brachiaux, de l'artère carotide, de l'artère rénale ou encore telles que la plus connue, la décapitation. D'autres techniques peuvent être renouvelées sur un même animal. Parmi celles-ci on peut citer les ponctions ou cathétérisation des veines ou artères, jugulaires, sublinguales, saphènes, fémorales latérales, métatarsiennes dorsales, tarsiennes, caudales, de l'artère pénienne ou bien encore l'amputation d'un doigt de pied, de la queue ou la ponction du plexus orbitaire.

Nous avons opté pour la technique de la ponction cardiaque car la plus couramment pratiquée et répondant à nos besoins.

a- Déroulement de l'acte de prélèvement : **la technique de la ponction cardiaque**

C'est une méthode de routine qui nécessite une anesthésie et qui est en général suivie d'une euthanasie car même avec des techniciens expérimentés, la mortalité et la morbidité dues aux complications telles que la tamponnade cardiaque sont très importantes.

L'animal anesthésié est placé en décubitus dorsal, les poils sont tondu ou coupés du côté gauche, entre la quatrième et la sixième côte, c'est-à-dire là où les battements cardiaques sont les plus perceptibles à la palpation. La peau est désinfectée, puis on introduit une aiguille montée dans la paroi thoracique selon un angle de 45° avec l'axe horizontal et l'axe vertical de l'animal. L'extrémité de l'aiguille transmet les battements cardiaques et il faut alors exercer une légère pression supplémentaire afin de pénétrer dans le ventricule gauche. Si la ponction est bonne, le sang doit affluer en jets dans la seringue. Si le flux sanguin n'est pas très puissant ou s'il n'y a que très peu de sang, c'est que l'on a perforé soit le ventricule droit soit le myocarde soit l'atrium gauche, ou que l'on a complètement traversé le cœur. Il faut alors retirer doucement l'aiguille et la repositionner pour ponctionner le ventricule gauche.

Par cette technique, il est possible de recueillir 2 à 5 ml de sang sur de jeunes adultes, en vingt secondes à une minute.

b- Critères de conformité des échantillons

- Pour les études toxicologiques ne nécessitant qu'un seul prélèvement sur la journée par animal, celui-ci est toujours réalisé le matin entre 9 et 11

heures pour ne pas introduire de facteur nyctéméral comme paramètre de variation

- La paillasse de prélèvement et le matériel doivent bénéficier une asepsie absolue.
- Chaque tube doit être identifié sans équivoque
- Il est impératif d'utiliser les tubes dans un ordre défini lors des prélèvements, afin d'éviter des interférences par transfert des additifs entre les tubes via l'aiguille ou le bouchon. Puis homogénéiser les tubes par retournements lents (agitateur).



Figure 19: Ordre de prélèvement recommandé (conventionnel)

- Utiliser le tube convenant à l'examen à réaliser.

Tableau III: Type de tube convenant à l'examen à réaliser selon les normes internationales (ISO).

Type de tube	Examens
	Biochimie : Urée, créatinine, protides Bilan lipidique : cholestérol
	Glucose

- Il est conseillé de conserver le prélèvement au frais. Archer et Jeffcott[35] recommandent de ne pas dépasser un temps de stockage maximum afin de réaliser des analyses satisfaisantes chez les animaux de laboratoire. Ce temps varie selon l'examen à faire et correspond à un stockage entre 15 et 20°C. Ces valeurs limites peuvent être rallongées d'environ 12 heures si le prélèvement est conservé au frais à 4°C. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être analysés aussi rapidement que possible.

4- Analyses des paramètres biochimiques

Les analyses de biochimie clinique destinées à étudier les principaux effets toxiques sur les tissus (en particulier sur le rein) ont été pratiquées sur les prélèvements au Laboratoire d'analyses et de biologie médicale du Longchamp ; laboratoire certifié : ISO 9001 : 2008.

Les analyses ont porté sur les paramètres suivants :

- le glucose : la glycémie permet le diagnostic et le suivi du diabète.
- le cholestérol total : le dosage du cholestérol total entre dans l'évaluation du risque lipidique cardiovasculaire et dans l'exploration hépatique.
- les protéines totales : interviennent dans le maintien de l'équilibre acido-basique et en tant que composant de la pression osmotique sanguine. Elles servent également au transport de nombreuses substances dans le sang (hormones thyroïdiennes, calcium et médicaments) d'où une hypoprotéinémie peut entraîner certaines interactions médicamenteuses.
- l'urée et la créatinine : le dosage isolé de l'urée permet d'explorer le métabolisme des protéines. Et le dosage conjoint urée-créatininémie permet d'évaluer la fonction rénale.

5- Examen histopathologique

Tous les animaux utilisés dans l'étude ont fait l'objet d'une autopsie générale, complète, et détaillée, qui comporte un examen approfondi de la surface externe du corps, de tous les orifices et cavités.

Cette autopsie a été soutenue par un examen histopathologique complet pratiqué sur les organes tels que les reins, le foie, les poumons et le cœur des animaux du groupe témoin et des groupes traités dès lors qu'on a observé des modifications liées au traitement [36] ou encore quand les rats sont retrouvés morts .

Par ailleurs, compte tenu de son coût onéreux l'examen histopathologique n'a pas été réalisé sur l'ensemble des autres rats qui n'a présenté aucune anomalie anatomique ou trouble de comportement.

D- TRAITEMENT STATISTIQUE

L'ensemble des résultats est analysé statistiquement à l'aide du logiciel SPSS 18.0.

Le test non paramétrique de Wilcoxon au risque 5% a été retenu pour la comparaison des moyennes. La différence a été considérée statistiquement significative pour un niveau de probabilité p inférieur à 0,05 ($p < 0,05$).

CHAPITRE II :

RESULTATS

I- QUALITE MICROBIOLOGIQUE DU REMEDE « SARENTA»

Le contrôle de la contamination microbienne du remède « SARENTA » a donné un résultat satisfaisant pour la suite de notre étude car notre préparation à base de plantes analysée est conforme aux normes microbiologiques de la pharmacopée française Xème édition relatives aux préparations pour administration orale contenant des matières premières d'origine naturelle (Annexe V).

II- RECHERCHE DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

1- Taille de l'œdème de la patte

TABLEAU IV : Taille de l'œdème de la patte de rat après injection de la carraghénine

TRAITEMENT	DOSES (mg/kg de P.C)	EVOLUTION DE L'ÉPAISSEUR DE LA PATTE (en mm)					
		Avant traitement	1H	2H	3H	4H	5H
SOLUTION SALINE (NaCl)	9 ‰	3,63 ± 0,25	4,54 ± 0,41	4,56 ± 0,40	4,55 ± 0,52	4,57 ± 0,65	4,55 ± 0,51
SARENTA	10	3,62 ± 0,18	3,77 ± 0,19	3,94 ± 0,15	3,91 ± 0,27	3,85 ± 0,23	3,79 ± 0,21
	50	3,67 ± 0,15	3,98 ± 0,21	3,98 ± 0,22	3,99 ± 0,16	3,90 ± 0,16	3,79 ± 0,25
INDOMETACINE	10	3,40 ± 0,11	3,98 ± 0,50	3,91 ± 0,38	3,79 ± 0,37	3,69 ± 0,35	3,77 ± 0,34

Les valeurs données sont en Moyenne ± écart type et indiquent l'épaisseur moyenne de la patte de rat ; n= 6 pour chaque groupe

Le tableau IV met en évidence l'effet du remède « SARENTA » (10mg/kg et 50 mg/kg P.C) et de l'indométacine (10 mg/kg P.C) sur l'évolution de la taille de l'œdème (mm) induit par la carraghénine sur la patte de rat par rapport au témoin (NaCl 9 ‰).

Nous constatons que l'épaisseur de la patte augmente dans tous les groupes 1 heure après le traitement, puis :

- ❖ **Dans le groupe témoin** : la taille de l'œdème de la patte demeure quasiment constante jusqu'à la fin de l'expérience.
- ❖ **Dans le groupe ayant reçu le remède « SARENTA » 10mg/kg** : l'augmentation de l'épaisseur de la patte à peine perceptible à la première heure devient ostensible 2 heures après le traitement avant de décroître progressivement de la troisième à la cinquième heure du test.
- ❖ **Dans le groupe traité par le remède « SARENTA » 50mg/kg** : la patte a atteint un pic de grossissement à la troisième avant de refluer jusqu'à la dernière heure de l'expérience.
- ❖ **Dans le groupe traité par l'indométacine (10mg/kg)** : on a observé une régression de l'épaisseur de la patte à partir de la troisième heure avant de se dilater légèrement de nouveau à la cinquième heure.

2- Pourcentage de l'augmentation de l'épaisseur de la patte

TABLEAU V : Pourcentage de l'augmentation de l'épaisseur de la patte de rat (œdème) induit par la carraghénine.

TRAITEMENT	DOSES (mg/kg de P.C)	POURCENTAGE D'AUGMENTATION DE L'ÉPAISSEUR DE LA PATTE (%)				
		1H	2H	3H	4H	5H
SOLUTION SALINE (NaCl)	9 ‰	25,72 ± 13,99	25,72 ± 7,84	25,30 ± 11,94	25,98 ± 17,78	25,85 ± 15,48
SARENTA	10	4,67 ± 10,23	9,39 ± 8,81	8,71 ± 11,84	6,90 ± 11,09	5,31 ± 10,43
	50	8,49 ± 7,85	8,64 ± 9,01	8,88 ± 7,49	6,31 ± 5,99	3,10 ± 6,43
INDOMETACINE	10	16,79 ± 12,56	15,00 ± 9,78	11,46 ± 9,35	8,36 ± 9,38	10,75 ± 7,47

Les données indiquent le pourcentage moyen d'augmentation de l'épaisseur de la patte (%) ± écart type ; n=6 pour chaque groupe

Le tableau V matérialise le pourcentage de l'augmentation de la taille de l'œdème (%) induit par la carraghénine sur la patte de rat du remède « SARENTA » (10mg/kg et 50 mg/kg P.C) et de l'indométacine (10 mg/kg P.C) par rapport au témoin (NaCl 9 ‰).

On a enregistré en présence :

- ❖ Du remède « SARENTA » à la dose de 10mg/kg P.C un pourcentage de l'augmentation du diamètre de la patte décroissant de la deuxième à la cinquième heure, tandis qu'on relevait le plus bas pourcentage à la première heure (**4,67 ± 10,23%**).
- ❖ Du remède « SARENTA » à la dose de 50mg/kg P.C un pourcentage de l'augmentation du diamètre de la patte croissant jusqu'à son pic à la troisième heure avant d'atteindre son minimum à la cinquième heure (**3,10 ± 6,43%**).
- ❖ De l'indométacine à la dose de 10 mg/kg P.C un pourcentage de l'augmentation du diamètre de la patte décroissant de la première à la quatrième heure, puis remonter à la dernière heure de l'expérience. le pourcentage de l'augmentation de la taille de l'œdème de la patte le plus faible a été mesuré à la quatrième heure (**8,36 ± 9,38%**).

3- Pourcentage d'inhibition de l'inflammation

La figure 20 ci-après, qui illustre les résultats consignés dans le tableau V donne le profil de l'activité anti-inflammatoire obtenue avec le remède « SARENTA » aux doses de 10mg/kg et 50 mg/kg P.C et du témoin (l'indométacine).

Une nette prédominance de l'effet anti-inflammatoire est marquée pour le remède notamment à la première heure à la dose de 10mg/kg P.C puis à partir de la quatrième heure à la dose de 50mg/kg P.C.

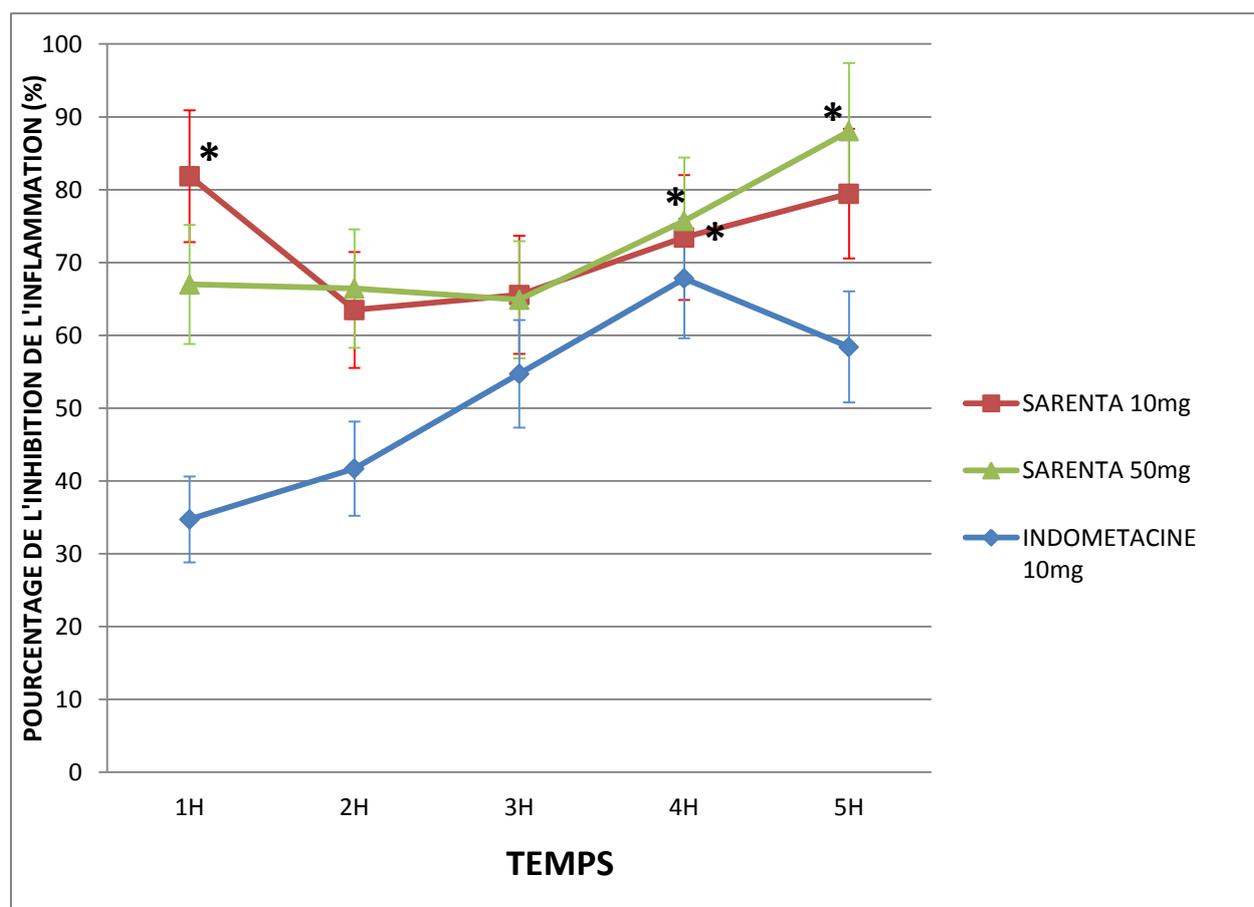


Figure 20: Courbe comparative des activités anti-inflammatoires du remède « SARENTA » (10mg/kg et 50mg/kg P.C) versus l'indométacine (10mg/kg P.C).

*Les données indiquent le pourcentage moyen d'inhibition de l'œdème (%) ± écart type ; n= 6 pour chaque groupe ; *p< 0,05 = différence statistique significative par rapport au groupe traité par indométacine (Test de wilcoxon).*

III- ETUDE DE LA TOXICITE SUBAIGUE

1- Effets du remède « SARENTA » sur l'évolution du poids corporel et signes cliniques

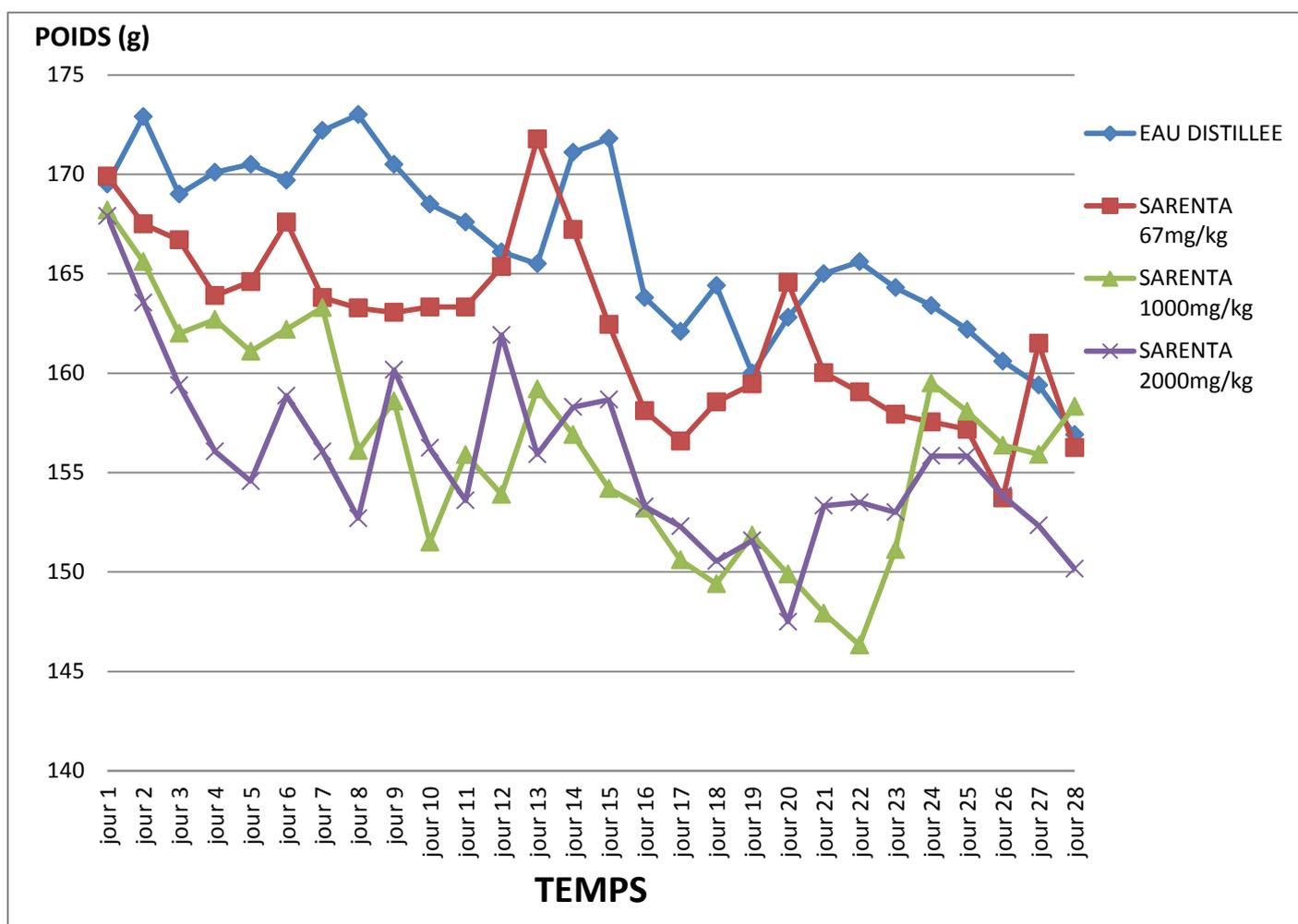


Figure 21 : Courbe d'évolution du poids des rats traités par le remède « SARENTA » à différentes doses pendant 28 jours par rapport au témoin

Les données indiquent la moyenne pondérale \pm écart type ; $n= 10$ pour chaque groupe ; $*p < 0,05$ = différence statistique significative par rapport au groupe témoin (Test de Student).

Nous avons observé une évolution de poids de chaque groupe qui présentait une courbe quasi similaire l'une à l'autre (figure 21). En outre, une insignifiante perte de poids est constatée en fin d'étude dans tous les groupes (tableau VI).

Aussi, pendant toute la période de l'expérience aucun cas de trouble comportemental ni de signe clinique visible n'a été enregistré après l'administration du remède « SARENTA » à différentes doses (67mg/kg, 1000mg/kg et 2000mg/kg P.C), excepté le cas de ramollissements des selles en fin de la première semaine de traitement avec le remède, qui toutefois se normalisent par la suite.

Tableau VI : Variation du poids moyen des rats aux différentes doses (67, 1000 et 2000 mg/kg P.C) du remède « SARENTA »

Produits administrés		Poids moyen à J1 (g)	Poids moyen à J28 (g)	Variation du poids	Test de Student
Eau distillée (témoin)		169,5	156,9	-12,6	
Sarenta	67 mg/kg	169,9	156,3	-13,6	P=0,82
	1000 mg/kg	168,2	158,3	-9,9	P=0,44
	2000 mg/kg	167,9	150,2	-17,7	P=0,31

*Les données indiquent la moyenne pondérale \pm écart type ; n= 10 pour chaque groupe ; *p< 0,05 = différence statistique significative par rapport au groupe témoin (Test de Student).*

2- Mortalité et histopathologie

a- Mortalité

Le bilan de la mortalité au cours de cette expérience est établi dans le tableau VII ci-dessous :

TABLEAU VII : Bilan de la mortalité des rats

TRAITEMENT	DOSES (mg/kg de P.C)	NOMBRE DE RATS PAR GROUPE	NOMBRE DE RATS MORTS	JOURS DE CONSTATATION DE RATS MORTS (J)	POURCENTAGE DE MORTALITE (%)
EAU DISTILLEE		10	0	NEANT	0
SARENTA	67	10	2	8 ; 27	20
	1000	10	3	19 ; 23 ; 24	30
	2000	10	4	2 ; 4 ; 12 ; 21	40

b- Analyses histopathologiques

L'analyse histopathologique a été effectuée uniquement chez les rats morts. Il s'agit notamment, des groupes de rats auxquels le remède « SARENTA » a été administré à différentes doses :

- **LOT 2 (dose de 67mg/kg)** : Les deux pertes de rats observées pourraient être liées aux anomalies révélées au cours de l'analyse histopathologique.
- **Premier mort à Jour 8** : au niveau du FOIE, on observe une hépatite aiguë à subaiguë et on note aussi une malformation osseuse au niveau des pattes plus ou moins prononcée.
- **Deuxième mort à Jour 27** : le FOIE d'architecture molle présente un kyste à contenu signant un kyste hépatique (Figure 22 A). Au niveau des POUMONS, on note une inflammation lymphoplasmocytaire et une alvéolite chronique avec suffusion hémorragique puis une nécrose fibrinoïde. Il s'agit une bronchite lymphoplasmocytaire avec alvéolite hémorragique (Figure 24 A). Aussi, l'architecture du CŒUR est conservée et le REIN est atrophié (Figure 23 A).
- **LOT 3 (dose de 1000mg/kg)** : Les trois morts de rat constatés pourraient être sûrement justifiés par les anomalies exposées par les examens histopathologiques.
- **Premier mort à Jour 19** : au niveau du FOIE, on note la présence de vers *Echinococcus granulosus* cerné par une réaction inflammatoire importante parfois granuleuse. On conclure alors qu'il pourrait s'agit d'une hépatite chronique à *Echinococcus granulosus*. Au niveau du CŒUR, les

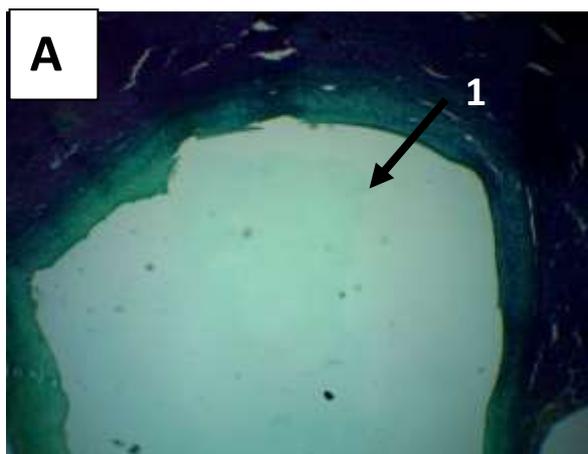
fibres musculaires sont sans particularité. Au niveau des POUMONS siège une réaction inflammatoire lymphoplasmocytaire avec présence de granulome sans lésion spécifique, aussi on relève une artériosclérose et artériolosclérose des vaisseaux. On observe encore une atrophie au niveau du REIN.

- **Deuxième mort à Jour 23** : on constate un FOIE peu congestif. Le CŒUR a une architecture normale et les POUMONS présentent des alvéoles œdémateuses avec suffusions hémorragiques et un léger infiltrat lymphocytaire (Figure 24 A).
 - **Troisième mort à Jour 24** : on décrit un FOIE congestif (Figure 22 C). Le CŒUR a une architecture fibrosée avec présence de follicules lymphoïdes. Les POUMONS présentent un infiltrat inflammatoire purulent avec plus ou moins de polynucléaires neutrophiles (Figure 24 B).
- **LOT 4 (dose de 2000mg/kg)** : Les quatre pertes de rat seraient manifestement attribuables à ces anomalies histopathologies rapportées par l'autopsie.
- **Premier mort à Jour 2** : au niveau du FOIE, il y a une désorganisation architecturale importante, on a aussi observé des travées peu distinctes, une nécrose hépatocytaire avec quelques cellules ballonnées, des capillaires sinusoidaux (Figure 22 B) plus des hématies, les veines centrolobulaires dilatées et congestives, les veines portes présentent des infiltrats inflammatoires minimes et des septa fibreux de taille variable. On notifie une Hépatite aiguë fulminante. Au niveau du REIN, on décrit des glomérules ischémiques, des nécroses tubulaires aiguës sévères, une

artériosclérose et artériolosclérose, les tubes sont dilatés réguliers d'aspect pseudothyroïde avec un infiltrat inflammatoire interstitiel et monocytaire. On rapporte une Néphrite tubo-interstitiel chronique associée à une nécrose ischémique.

- **Deuxième mort à Jour 4 :** au niveau du FOIE, on constate une désorganisation architecturale importante, également une dilatation des capillaires sinusoïdaux, cependant il n'y a pas de stéatose. On note en outre des veines centrolobulaires dilatées et congestives et des veines portes dilatées. Cela signe donc une Hépatite fulminante. Au niveau du REIN, on observe des glomérules ischémiques (Figure 23 B), une nécrose tubulaire aiguë modérée et un épaissement intimal minime des artères.

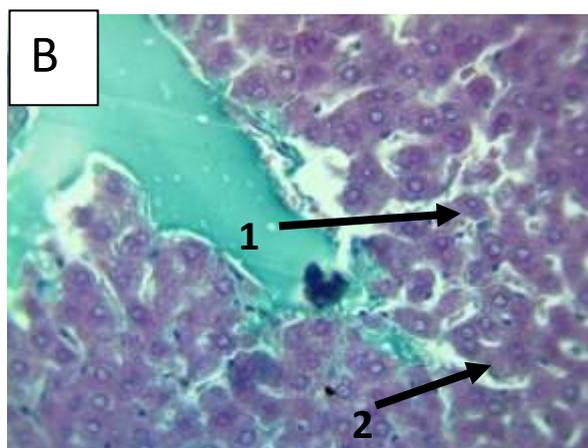
L'analyse histopathologie n'a pas été réalisée pour les deux autres rats car retrouvés morts dévorés.



1 : cavité hépatique

Coloration : Trichrome de Masson

Grossissement : (x 10)

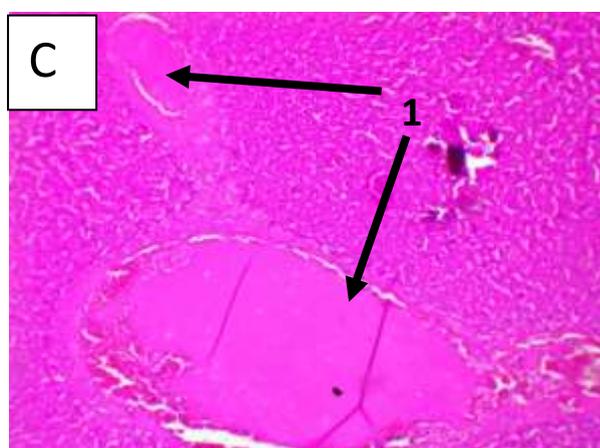


1 : nécrose centrolobulaire

2 : dilatation péliotique des capillaires
sinusoïdes

Coloration : Trichrome de Masson

Grossissement : (x 25)

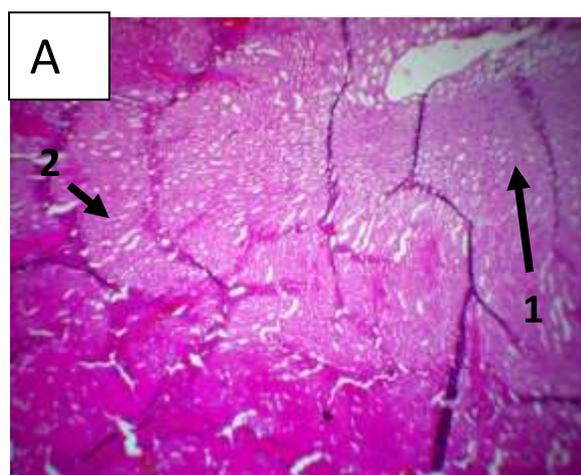


1 : capillaires dilatés et congestifs

Coloration : Hématoxyline + Eosine

Grossissement : (x 10)

Figure 22 : Coupes histologiques du tissu hépatique des rats traités par le remède « SARENTA » (doses 67, 1000 et 2000 mg/kg) : (A)=kyste hépatique ; (B)=nécrose centrolobulaire ; (C)=foie congestif

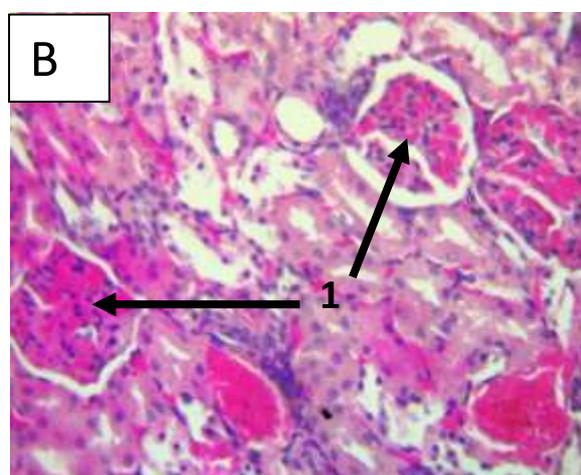


1 : raréfaction des structures glomérulaires et tubulaires

2 : fibrose corticale

Coloration : Hématoxyline + Eosine

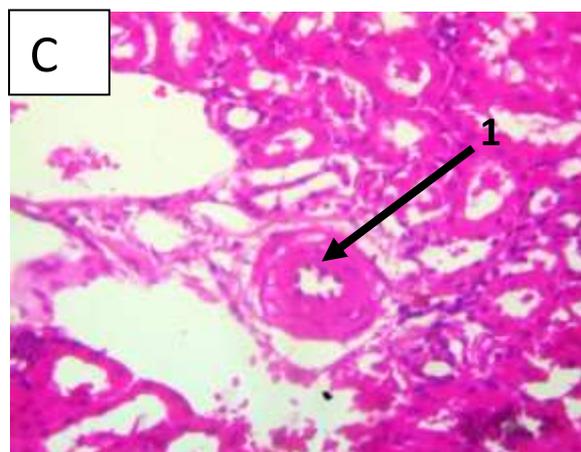
Grossissement : (x 10)



1 : glomérules rétractés et peu perméables

Coloration : Hématoxyline + Eosine

Grossissement : (x 25)

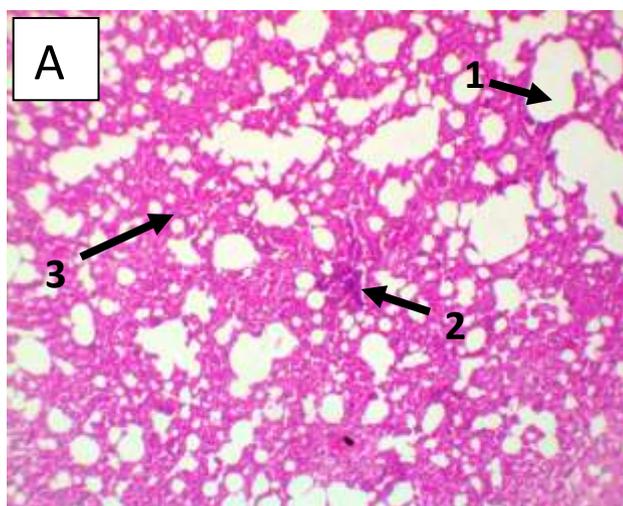


1 : hyalinose artériolaire

Coloration : Hématoxyline + Eosine

Grossissement : (x 25)

Figure 23 : Coupes histologiques du tissu rénal des rats traités par le remède « SARENTA » (doses 67, 1000 et 2000 mg/kg) : (A)=atrophie rénale ; (B)=glomérules ischémiques ; (C)=artériolosclérose rénale



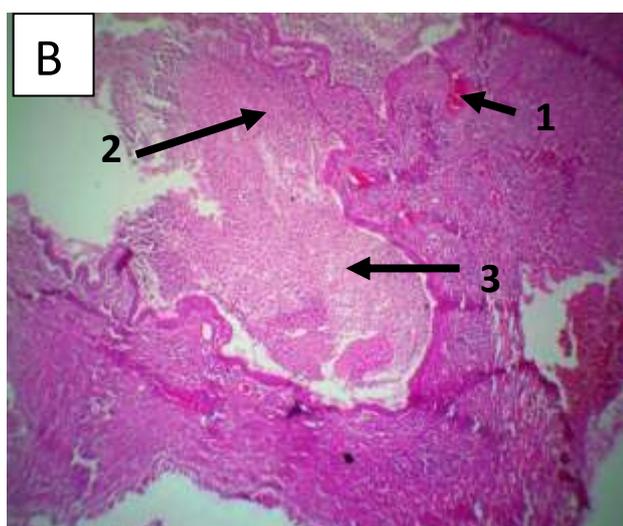
1 : alvéole

2 : follicule lymphoïde

3 : infiltrat inflammatoire lymphocytaire et plasmocytaire

Coloration : Hématoxyline + Eosine

Grossissement : (x 25)



1 : congestion vasculaire

2 : abcès

3 : infiltrat inflammatoire riche en PNN

Coloration : Hématoxyline + Eosine

Grossissement : (x 10)

Figure 24 : Coupes histologiques du tissu pulmonaire des rats traités par le remède « SARENTA » (doses 67, 1000 et 2000 mg/kg) : (A)=bronchite chronique folliculaire ; (B)=abcès du poumon

3- Les paramètres biochimiques

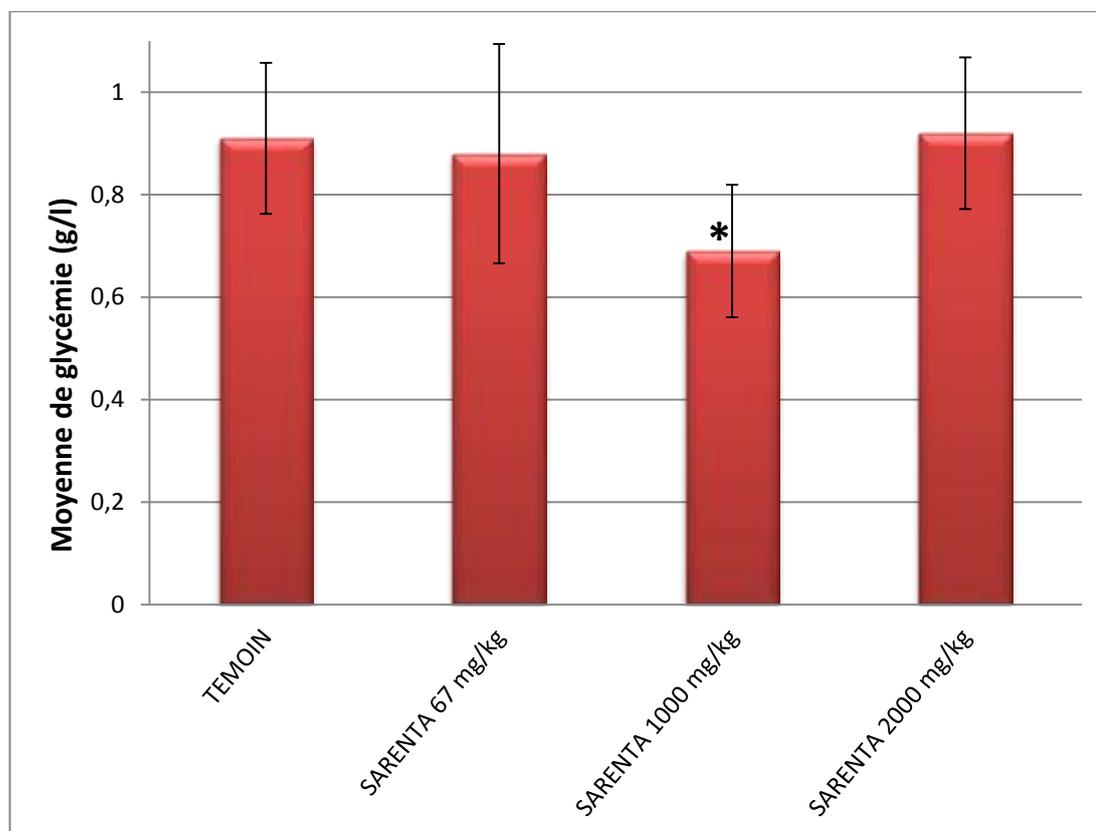


Figure 25: Effet du remède « SARENTA » sur la glycémie chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type; $n= 10$ pour chaque groupe ; les groupes sont comparés au le groupe témoin (eau distillée) par le test de wilcoxon.

* $p < 0.05$ = différence statistique significative par rapport au groupe témoin.

Les résultats obtenus révèlent :

- ❖ Un effet hypoglycémiant à la dose de 1000 mg/kg P.C du remède« SARENTA » comparativement au groupe témoin.
- ❖ Aucun effet sur la glycémie aux doses de 67 et 2000 mg/kg P.C du remède « SARENTA » tout comme le groupe témoin.

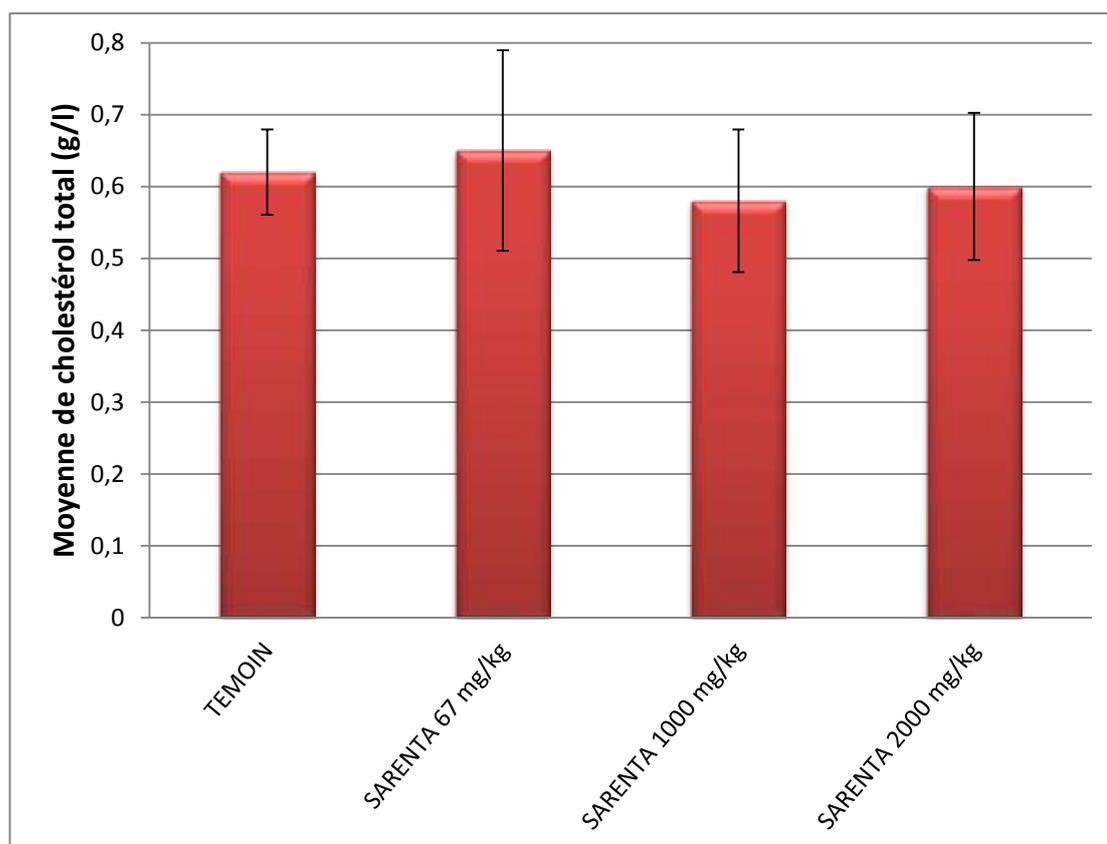


Figure 26: Effet du remède « SARENTA » sur le cholestérol total sanguin chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type; $n= 10$ pour chaque groupe ; les groupes sont comparés au le groupe témoin (eau distillée) par le test de wilcoxon.

* $p < 0.05$ = différence statistique significative par rapport au groupe témoin.

Selon les résultats des moyennes de cholestérol total, tous les groupes testés et le groupe témoin ne présentent aucune différence significative.

Le cholestérol total sanguin n'est donc pas perturbé au cours de cette expérience aux différentes doses du remède « SARENTA » évaluées.

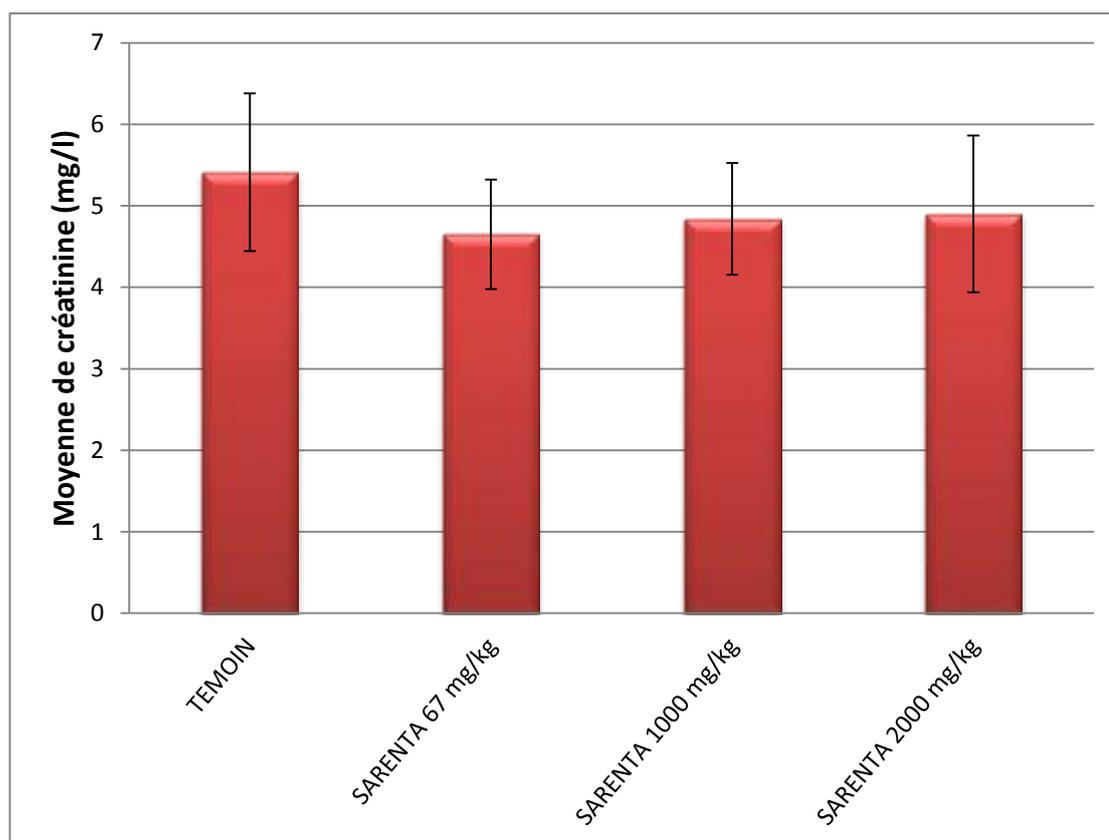


Figure 27: Effet du remède « SARENTA » sur la créatinine plasmatique chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type; $n= 10$ pour chaque groupe ; les groupes sont comparés au le groupe témoin (eau distillée) par le test de wilcoxon.

* $p < 0.05$ = différence statistique significative par rapport au groupe témoin.

Il ressort des résultats que les moyennes de créatinine des lots auxquels le remède« SARENTA » a été administré aux doses 67, 1000 et 2000 mg/kg P.C sont non significativement différents du lot témoin.

On peut ainsi se rendre compte que le remède « SARENTA » ne présente pas d'effets sur la créatininémie aux doses expérimentées chez les rats.

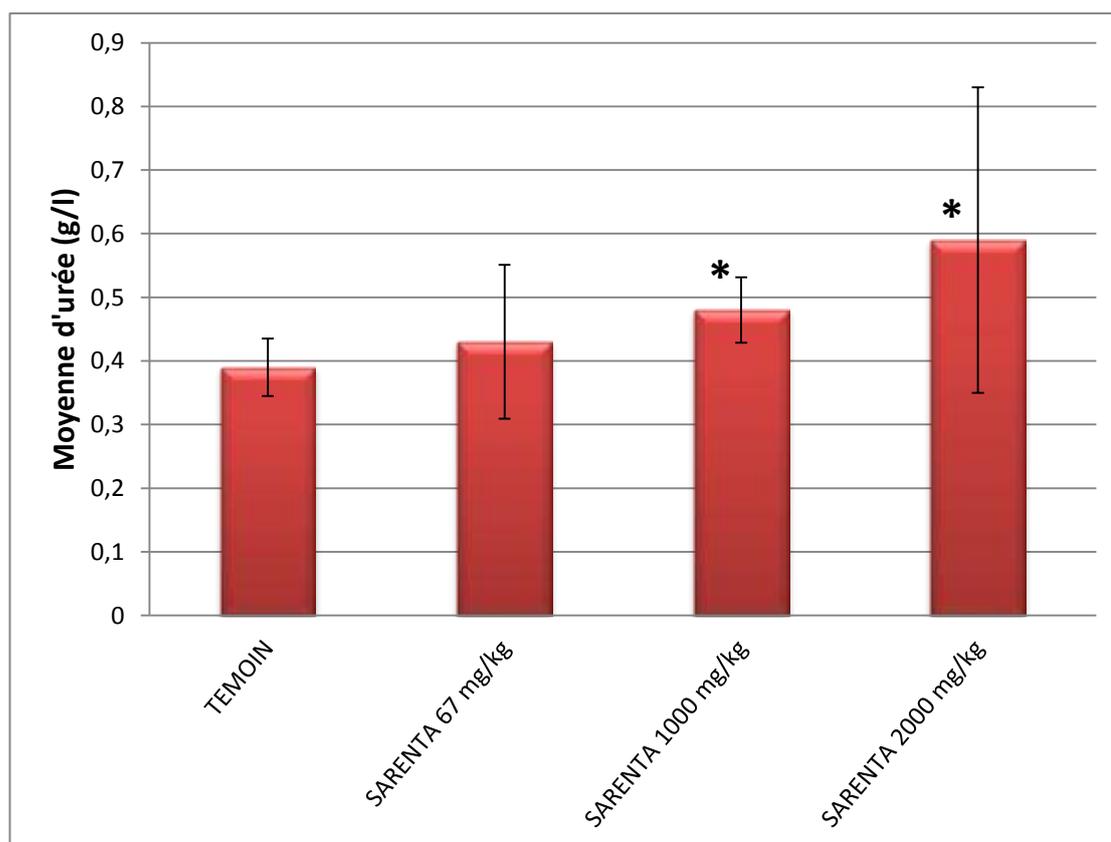


Figure 28: Effet du remède « SARENTA » sur l'urée plasmatique chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type; $n = 10$ pour chaque groupe ; les groupes sont comparés au le groupe témoin (eau distillée) par le test de wilcoxon.

* $p < 0.05$ = différence statistique significative par rapport au groupe témoin.

Les résultats des moyennes de l'urée obtenus au cours de cette étude mettent en évidence :

- ❖ Une élévation de l'urémie par le remède « SARENTA » à 1000 et 2000mg/kg P.C par comparaison au groupe témoin
- ❖ Aucun effet sur l'urémie lorsque le remède « SARENTA » est administré à la dose de 67mg/kg P.C.

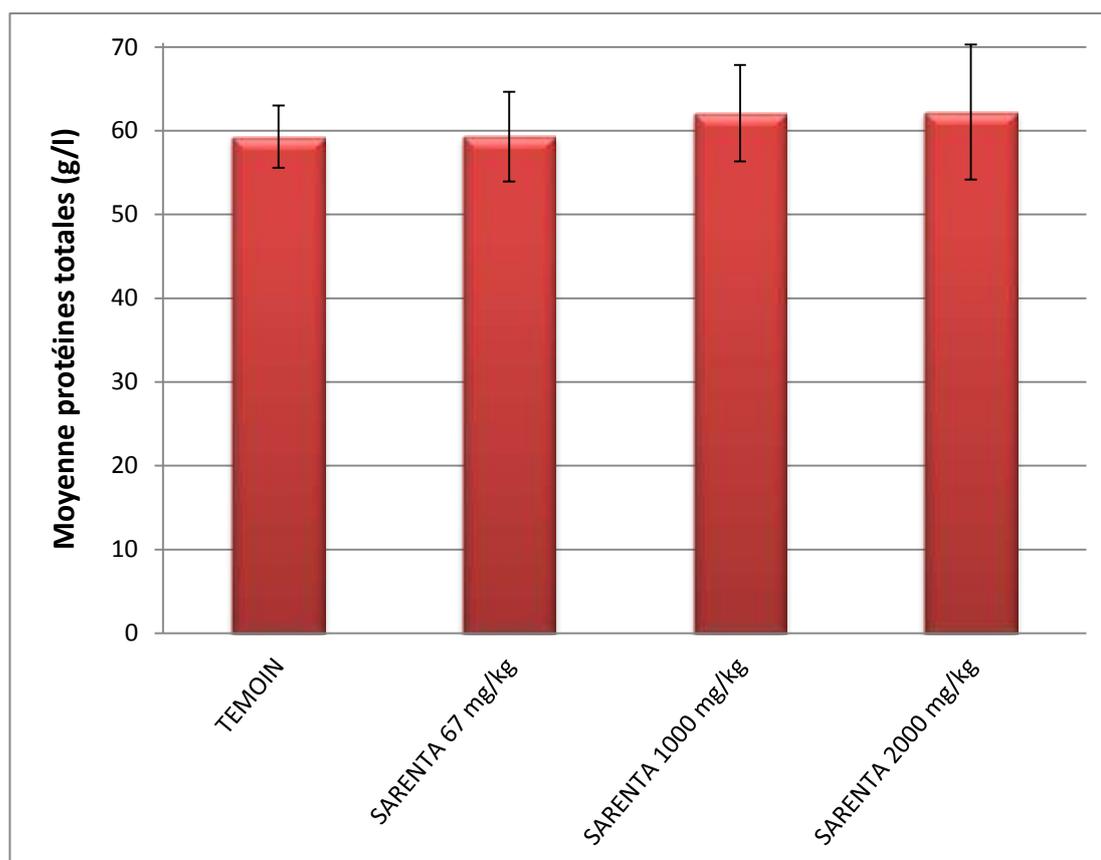


Figure 29: Effet du remède « SARENTA » sur les protéines totales sanguines chez les rats après 28 jours d'administration par voie orale

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type; $n= 10$ pour chaque groupe ; les groupes sont comparés au le groupe témoin (eau distillée) par le test de wilcoxon.

* $p < 0.05$ = différence statistique significative par rapport au groupe témoin.

Les résultats des moyennes des protéines totales montrent qu'il n'y a pas de différence statistique entre les groupes ayant reçu le remède « SARENTA » aux doses 67, 1000 et 2000 mg/kg P.C et le groupe témoin.

On constate que le remède « SARENTA » ne trouble pas le taux de protéines totales sanguines chez les rats aux différentes doses testées.

CHAPITRE III : DISCUSSION

I- EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

L'inflammation aiguë est caractérisée par des symptômes classiques, tels que la chaleur, la rougeur, l'œdème et la douleur. Dans notre étude, c'est la mesure de l'œdème qui a été utilisée pour la quantification de l'inflammation. Les agents phlogogènes telle que la carraghénine permettent d'induire cet œdème[37]. Pour évaluer l'effet anti-œdémateux du remède « SARENTA », la méthode de Winter C. A. et *al.* (largement utilisée) a été retenue. Ainsi, cette méthode nous a permis d'apprécier l'effet anti- inflammatoire aux doses de 10 et 50 mg/kg P.C du remède « SARENTA ». En effet, les travaux réalisés par KOUA EBI [38] ont mis en évidence le potentiel analgésique (par l'inhibition de la phase inflammatoire de la douleur) du remède « SARENTA ». Partant, l'effet attendu du remède « SARENTA » dans notre étude est de prévenir l'apparition de l'inflammation.

Quand au processus inflammatoire, selon Carey et *al.* [39], l'injection de carraghénine provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques. Cette réponse inflammation est biphasique. Elle est constituée d'une phase initiale et d'une phase tardive.

❖ Analyse des résultats à la phase initiale ou primaire (de 0 à 2,5h) :

Dans notre expérience, nous avons évalué l'activité anti-inflammatoire à 1 et 2 heures. Les investigations de Panthong et *al.* [40] prouvent que la phase initiale est associée à la libération de plusieurs médiateurs comme l'histamine, la sérotonine (à la 1,5h env.) et les kinines principalement la bradykinine (à la 2,5h env.), ainsi que les lymphokines (TNF, IL-2, IL-6, IFN γ ...). Ces médiateurs sont d'origine soit cellulaire (par dégranulation) soit

plasmatique (par protéolyse) exerçant tous une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire [41] conduisant à l'œdème.

A la première et deuxième heure, nos résultats révèlent que le remède « SARENTA » à 10 et 50 mg/kg P.C possède un important effet anti-œdémateux, supérieur à 50% (allant de $63,48 \pm 7,97\%$ à $81,85 \pm 9,05\%$). Ceci pourrait présager que le remède contient des composés pouvant inhiber la libération de ces médiateurs (histamine, sérotonine, bradykinine et les lymphokines). Quant à l'indométacine à 10 mg/kg P.C, elle reste peu active avec un pourcentage d'inhibition de l'œdème inférieur à 50% (allant de $34,72 \pm 5,89\%$ à $41,69 \pm 6,46\%$). Ces résultats obtenus avec l'indométacine concordent avec ceux de Jung Chao et *al.* [42] dans des études similaires qui confirment que la phase initiale est faiblement inhibée par les AINS telles que l'indométacine et l'aspirine. Ainsi, à dose égale (10mg/kg) le remède « SARENTA » exerce une activité anti-inflammatoire deux fois plus élevée que l'indométacine à la première heure. Nous avons relevé encore à la première heure, qu'à la dose de 10 mg/kg le remède « SARENTA » jouit d'un potentiel anti-œdémateux ($81,85 \pm 9,05\%$) plus élevé qu'à la dose 50mg/kg ($66,99 \pm 8,18\%$). La dose inversement proportionnelle à l'effet constatée pourrait s'expliquer par le fait que, plus la concentration en matière sèche d'un extrait de plantes est importante (formant un complexe) plus les molécules actives sont piégées (difficilement isolables). Par conséquent, les molécules actives lentement libérées exercent leur effet bien plus tardivement. Cet état de fait a été aussi mentionné par d'autres auteurs [43] notamment avec l'extrait aqueux des racines de *Dorstenia psilurus*.

Contrairement à la première heure, il a été observé à la deuxième heure, un effet anti-inflammatoire d'intensité quasi identique aux deux doses du remède ($63,48 \pm 7,97\%$ pour 10 mg/kg et $66,42 \pm 8,15\%$ pour 50 mg/kg).

❖ Analyse des résultats à la phase tardive ou secondaire (de 2,5 à 5h) :

Dans notre travail, nous avons apprécié l'effet anti-inflammatoire à la troisième, quatrième et cinquième heure. Il est bien établi que la phase tardive est corrélée à l'activation de cyclo-oxygénase inductible (COX-2) et à la surproduction de prostaglandines [44], ainsi que des radicaux libres dérivés de l'oxygène [45]. Au cours de cette phase tardive, nos résultats ont montré que le remède « SARENTA » à 10 et 50 mg/kg P.C possède un important effet anti-œdémateux car supérieur à 50% de l'inhibition de l'œdème (allant de $64,88 \pm 8,06\%$ à $88,01 \pm 9,38\%$). Ce remède posséderait donc des principes actifs qui s'opposent à la formation des agents pro-inflammatoires (COX-2) se traduisant par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ainsi qu'à la formation des radicaux libres au niveau de la zone inflammatoire. En effet, des auteurs ont mis en évidence l'effet anti-inflammatoire de *Cassia occidentalis* [46] ainsi que celui de *Ocimum gratissimum* [47] qui sont des plantes entrant dans la préparation du remède « SARENTA ».

En outre, comparativement à l'indométacine (à dose égale), l'effet anti-inflammatoire observé avec le remède « SARENTA » est supérieur ou égal de la troisième à la cinquième heure.

Quant à l'évolution de l'activité anti-inflammatoire dans le temps (de 3 à 5h), on observe un effet croissant du remède (passant de $65,56 \pm 8,10\%$ à $79,45 \pm 8,91\%$ pour 10 mg/kg et de $64,88 \pm 8,06\%$ à $88,01 \pm 9,38\%$ pour 50mg/kg) ce qui n'est pas le cas pour l'indométacine dont l'effet baisse à la cinquième heure.

De ce fait le remède « SARENTA » tout comme l'indométacine pourrait présenter un intérêt en thérapeutique.

Tandis qu'à la troisième et quatrième heure les deux doses du remède ont pratiquement la même intensité d'effet, plus tardivement c'est à dire à la cinquième heure l'intensité de l'effet à 50mg/kg supplante celui obtenu à 10mg/kg. Comme mentionné plus haut, ceci pourrait s'expliquer par le fait que, plus la concentration en matière sèche d'un extrait de plantes est importante plus les principes actifs sont piégés alors leur libération se fait plus lente et l'effet tardif.

En somme, selon les résultats de notre investigation, nous pouvons aisément affirmer que le remède « SARENTA » à 10 et 50 mg/kg P.C agit aussi bien sur la phase initiale que tardive de la réponse inflammatoire induite par la carraghénine. Ainsi, considérant les résultats des travaux de KOUA EBI mettant en relief un effet analgésique et nos résultats démontrant un effet anti-inflammatoire, ce remède pourrait s'inscrire parmi les remèdes à activités analgésique - anti-inflammatoire tout comme l'indométacine un AINS donc doté de propriétés analgésique - anti-inflammatoire. Bien plus, vu l'intensité de son effet plus important que celui de l'indométacine, nous pouvons conclure que le remède « SARENTA » pourrait être un candidat phytomédicament de la gamme des analgésiques - anti-inflammatoires.

II- EVALUATION DE LA TOXICITE SUBAIGUE

Dans la présente étude, nous avons évalué la toxicité subaiguë du remède « SARENTA » aux doses de 67, 1000 et 2000 mg/kg après une administration orale quotidienne pendant 28 jours consécutifs selon le procédé OCDE 407 (2008). Ces doses ont été sélectionnées sur la base des résultats de l'étude de toxicité aiguë de KOUA EBI où, le remède « SARENTA » à la dose de 5000 mg/kg P.C n'a pas révélé de manifestations toxiques aiguës chez l'animal. Par ailleurs, selon système général harmonisé (SGH) de classification et d'étiquetage des produits chimiques ce remède ne contiendrait pas de substances ni mortelles, ni toxiques, ni nocives ni pouvant être nocives. La dose de 67 mg/kg correspond à la concentration en matière sèche de la préparation « SARENTA » (6,7 mg/ml) telle que conditionnée par le tradipraticien.

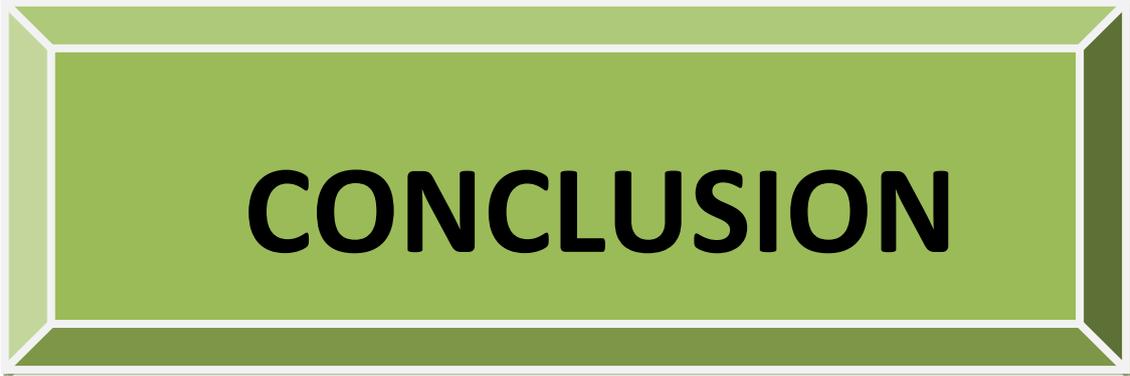
Lors de notre investigation, nous nous sommes d'abord rassurés que le remède est conforme aux normes microbiologiques. Cependant, après son administration, des morts de rats ont été enregistrés dans tous les groupes traités aux différentes doses du remède « SARENTA » sélectionnées. Par conséquent, nous pouvons affirmer que la dose maximale sans effet nocif observé est inférieure de 67mg/kg. Conformément au protocole OCDE 407, en plus de la létalité, l'appréciation des effets toxiques a également porté sur l'examen du comportement, de la croissance pondérale, des paramètres biologiques et de l'analyse histopathologique.

Dans notre étude, l'examen histopathologique a été fait uniquement sur les organes des rats morts et l'examen biologique a concerné les paramètres biochimiques suivants la glycémie, l'urémie, la créatininémie, la protéinémie et la cholestérolémie.

Premièrement, sur le plan biologique une anomalie a été retrouvée uniquement pour l'urémie aux doses de 1000 mg/kg et 2000 mg/kg P.C du remède. Une hyperurémie peut être le reflet d'une perturbation pré-rénale (décompensation cardiaque, pertes hydriques, augmentation du catabolisme protéique), d'un trouble rénal en général ou d'une anomalie post-rénale (calculs, hypertrophie prostatique, tumeur de la vessie) [48]. Parallèlement, l'examen histopathologique a mis en évidence une atteinte rénale de type atrophie rénale et glomérules ischémiques. Dès lors, le remède aux trois doses de 67, 1000 et 2000 (la dose au moins 11 fois supérieure à la dose recommandée par le tradipraticien) a montré une toxicité sur les reins. Aussi, le remède « SARENTA » présente un effet normoglycémiant à tendance hypoglycémiant (à 1000 mg/kg) pouvant s'expliquer par le fait que *Cassia occidentalis* et *Ocimum gratissimum* sont employés comme antidiabétique selon d'autres travaux [49].

Ensuite, sur le plan histopathologique, en plus d'une atteinte rénale (mentionnée plus haut), une atteinte du foie et des poumons a été relevée, ainsi le remède pourrait être à l'origine d'une toxicité hépatique et pulmonaire à fortes doses (au moins 11 fois supérieures à la dose recommandée). En effet, les travaux de Barbosa-Ferreira [50] ont évoqué le caractère très toxique de *Cassia occidentalis*. De plus, un dysfonctionnement rénal, une néphrite et une insuffisance rénale chronique ont été imputés à la consommation d'*Aloe vera* selon d'autres études [51].

Enfin, sur le plan comportemental, il a été noté des ramollissements des selles dûs aux dérivés anthracéniques contenus dans le remède « SARENTA » mis en évidence par les travaux de KOUA EBI. Ces cas de ramollissements des selles rapportés pendant la première semaine (se normalisant par la suite) ont été signalés par l’auteur du remède qui justement préconise une réduction de la dose comme mesure palliative.



CONCLUSION

Le remède traditionnel de santé à base de plantes « SARENTA » jouissant d'un usage assez diversifié en médecine traditionnelle notamment en Gastro-entérologie, Rhumatologie, Maladies infectieuses et dans diverses pathologies à composante inflammatoire, cette étude a apporté une contribution pour une meilleure connaissance sur son activité anti-inflammatoire à l'instar de son potentiel analgésique connu, mais encore sur sa toxicité subaiguë.

Du point de vue pharmacologique, le remède a justifié son emploi dans les pathologies à composante inflammatoire vu que les résultats obtenus au terme de nos travaux montrent que le remède « SARENTA » à 10mg/kg P.C et 50mg /kg P.C possède une activité anti-inflammatoire aussi bien sur la phase précoce que secondaire de la réponse inflammatoire. En effet, cette propriété anti-inflammatoire serait liée à la présence dans ce remède de composés anti-sérotoninergiques, anti-histaminergiques et inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. Bien plus, comparativement à l'indométacine (à dose égale de 10 mg/kg), le remède « SARENTA » est doué d'un effet anti-inflammatoire d'intensité relativement plus importante. Ainsi, le remède traditionnel à base de plantes nommé « SARENTA » pourrait être éligible en tant que phytomédicament s'inscrivant dans la gamme des remèdes à activités analgésiques - anti-inflammatoires.

Dans la deuxième partie de nos travaux, au regard des résultats obtenus nous pouvons déduire que sur le plan comportemental le remède « SARENTA » n'entraîne pas de prise de poids mais serait susceptible d'entraîner un ramollissement des selles pendant la première semaine d'administration. En outre, de très fortes doses du remède (au moins 11 fois supérieures à la dose recommandée) ont signé une atteinte rénale et pourraient être également à

l'origine d'une toxicité hépatique et pulmonaire. Subséquemment, la dose maximale sans effet nocif observé du remède se situerait en dessous de 67 mg/kg P.C (soit moins de 11 fois la dose recommandée par le tradipraticien). Ainsi, le remède traditionnel de santé à base de plantes « SARENTA » est pourvu de substances de toxicité subaiguë aux différentes doses évaluées (67, 1000, et 2000 mg/kg P.C).



**PERSPECTIVES
ET
RECOMMANDATIONS**

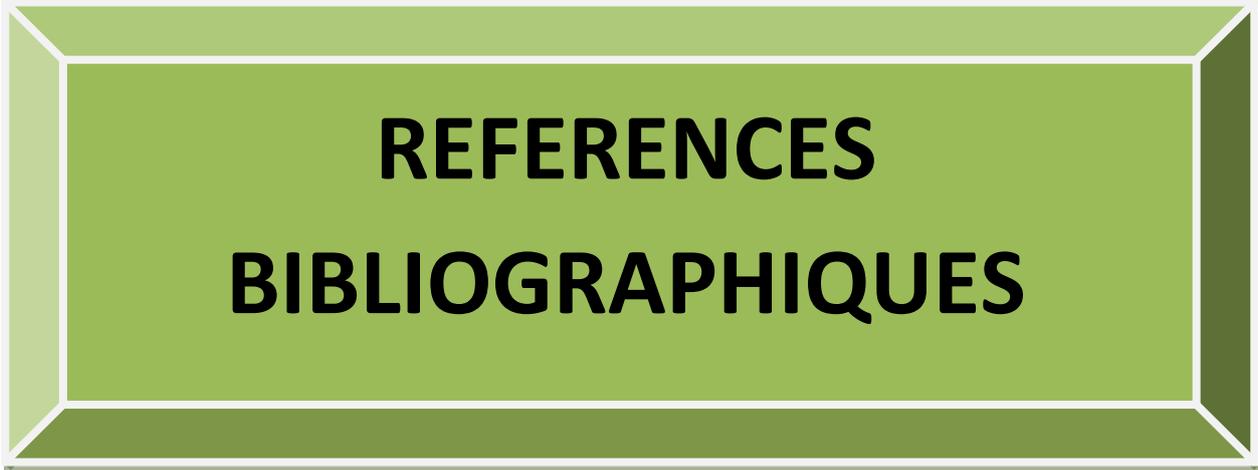
➤ PERSPECTIVES

Les résultats obtenus lors de nos investigations sont intéressants, mais cette étude mérite d'être complétée par d'autres travaux:

- Sur d'autres espèces animales et modèles expérimentaux d'inflammation.
- En réalisant l'examen histopathologique chez tous les animaux (morts et vivants).
- En étendant l'étude de la tolérance biologique par l'analyse d'autres paramètres biologiques et à d'autres doses du remède.
- En évaluant les autres activités mentionnées par l'auteur du remède (activité anti-ulcéreuse par exemple).

➤ RECOMMANDATION

- **Aux autorités chargées de la planification des systèmes de santé et aux professionnels de santé :** Afin de promouvoir la santé de la population de Côte d'Ivoire, il serait souhaitable d'intégrer réellement et d'accorder une place de choix à la médecine traditionnelle dans le système de santé ivoirien. Indubitablement cela sera possible en encourageant et en multipliant ce genre d'étude afin d'avoir une base de données scientifiques sur les remèdes traditionnels car la Côte d'Ivoire regorge de nombreuses plantes ayant des vertus thérapeutiques exploitées tant bien que mal par nos tradipraticiens.
- **Aux tradipraticiens :** Il est fortement recommandé d'attendre la fin de toutes investigations scientifiques avant de tirer une conclusion sur la qualité, l'efficacité et l'innocuité de vos différents remèdes.



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

[1] **Afriquinfos**(2013). Côte d'Ivoire : 80% de la population ont recours à la médecine traditionnelle pour leurs soins [internet]. Disponible sur :<http://www.afriquinfos.com/2013/08/30/cote-divoire-population-recours-medecine-traditionnelle-pour-leurs-soins-229610.php>

[2] **Ministère de la santé et de l'hygiène publique** (2007). Recensement des tradithérapeutes, des pratiques et des plantes médicinales de Côte d'Ivoire. Région du Moyen Comoé et du Sud Bandama, Tome 1. En collaboration avec la médecine traditionnelle et intégration des tradithérapeutes dans le système de santé ivoirien, Abidjan, p.71.

[3] **Mabona U., Van Vuuren S.F.**(2013).Southern African medicinal plants used to treat skin diseases. South African Journal of Botany 87,p.175-193. / **Saidou, Y., Bilbis L.S., Lawal M., Isezuo S.A., Hassan S.W., Abbas A.Y.** (2007).Acute and subchronic toxicity of crude aqueous extract of Albizziachevalieri Harms (Leguminosae). Asian J. Biochem.2, p.224-236.

[4] **Roger ADZAFO** (2014). Africatopsucces/santé : la médecine traditionnelle ivoirienne, un modèle pour la sous-région [internet]. Disponible sur :<http://www.africatopsuccess.com/2014/04/06/sante-la-medecine-traditionnelle-ivoirienne-un-modele-pour-la-sous-region/>

[5] **OMS** (2003).Médecine traditionnelle, aide-mémoire N°134, révisé mai. Réglementation des médicaments à base de plantes. Genève. WHO/TRM/98.1

[6] **OMS**(2003).Médecine traditionnelle, rapport du secrétariat : CINQUANTE-SIXIEME ASSEMBLEE MONDIALE DE LA SANTE, A56/18,Point 14.10 de l'ordre du jour provisoire. 5p.

- [7] **OMS** (1978). Les soins de santé primaires. Déclaration d'Alma-Ata. 90p.
- [8] **Jayasuriya DC** (1990). A review of legislation concerning medicinal plants. Unpublished Report.
- [9] **Heide L** (1991). Traditionelle Arzneipflanzen in der Gesundheitsversorgung der dritten Weltmöglichkeiten und Grenzen. Zeitschrift für Phytotherapie; 12: p.1-8.
- [10] **Etim, NseAbasi N., Williams, Mary E., Akpabio U., Offiong, Edem E.A.** (2014). Haematological parameters and factors affecting their values. J. Agric. Sci. 2, p.37-47
- [11] **Rhiouania H., El-Hilaly J., Israili Z.H., Lyoussi B.** (2008). Acute and sub-chronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Herniaria glabra* in rodents. Journal of Ethnopharmacology 118, p.378-386.
- [12] **OMS** (1993). Research guidelines for the evaluation of the safety and efficacy of herbal medicines [Lignes directrices de la recherche pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes], Manille, Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental.
- [13] **Schorderet M.** (1992). Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Editions FRISON-ROCHE. (PARIS) et SLATKINE (GENEVE). 2^{ème} édition, p.932.
- [14] **Touitou Y.** (1997). Pharmacologie Diplôme d'état d'infirmier, Professionnel. 8^{ème} édition, Masson, Paris, 388.
- [15] **Grünfeed J.** (1994). Dictionnaire de Médecine. Flammarion. 5^{ème} édition, Paris, p.1010.

- [16] **Bourin M., Lèvre M., Herv A.** (1993). Cours de pharmacologie. Ellipses, 3^{ème} édition, Paris, p.351.
- [17] **Kumar V, Abul K. A., Nelson F. and Richard M.** (2007). Robbins Basic Pathology, 8th Edition, p.20-60.
- [18] **Weill B., Batteux F.** (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Bruxelles : De Boeck.
- [19] **Cohen Y.** (1981). Les anti-inflammatoires, in Abrégé de pharmacologie. 4^{ème} édition Masson, Paris, 355, 465.
- [20] **Andonirina Ratsilefitra** (2013). Etude de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait NNI 0413 F1. Medicinal plant pharmacology. P.6.
- [21] **Fattorusso W., Ritter O.**(2001). Vademecum cliniques, Du diagnostique au traitement. 16^{ème} édition Masson, Italie, 1915
- [22] **Nicolas J-F, Florence C. et Jean T.**(2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. John LibbeyEurotext, p.55-58.
- [23] **Barnes Peter J.**(1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids : molecularmechanisms. Clinical Science, 94, p.557-572.
- [24] **Timbo Binta**(2003). Etude phytochimique et des activités biologiques de *Trichiliaemeticavahl* (Meliaceae), Thèse de Pharmacie, Bamako.
- [25] **Fané S.**(2002). Etude de la toxicité de certaines plantes vendues sur les marchés du District de Bamako. Thèse de Pharmacie, Bamako, p.25.

[26] **Traoré F.**(1999). Evaluation de l'activité antimalarique de *Glinusoppositofolius*, *Nauclea latifolia*, *Mitragyna inermis*, *O.kuntze*, trois plantes utilisées en médecine traditionnelle au Mali. Thèse de doctorat, Marseille II, 199p.

[27] **Steuer J., Björck M., Mayer D., Wanhainen A., Pfammatter T., Lachat M.** (2013). Distinction between acute and chronic type B aortic dissection: is there a subacute phase? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 45, p.627-631.

[28] **Aouissaltiann W. R.**(2002). Etude des activités biologiques et de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux des feuilles de *Mangifera indica.L.* Thèse de Pharmacie, Bamako, p.30.

[29] **OMS**(2000).Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. Genève, Suisse. 87p.

[30] **FESTING M.F.W.** (1979). Suitability of the Rat for Different Investigations. In: *Inbred and Genetically Defined Strains of Laboratory Animals, Part I, Mouse and Rat* (P.L Altman, D.D. Katz, eds.). Fed. Am. Soc. Exper. Biol. Bethesda, MD. p. 237-238.

[31] **OCDE**(2008). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques : étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. OCDE 407.14p.

[32] **ROGERS H.E.**,(1979). Nutrition. In: *The Laboratory Rat, Vol. I, Biology and Diseases* (H.J. Baker, J.R. Lindsay, S.H. Weisbroth, eds.). Academic Press, New York, NY. p. 123-152.

- [33] **Winter C.A, Risley B.A, Nuss G.W.**(1962). Carrageenan-induced edema in hind-paw of rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Journal of Phamacology and experimental Therapeutics.* ; 141; p.69-73.
- [34] **Delporte C., Backhouse N., Erazo S., Negrete R., Vidal P., Silva X., Lopez-Perez J.L., San Feliciano A., Munoz O.,** 2005. Analgesic — anti-inflammatory properties of *Proustia pyrifolia*. *Journal of Ethnopharmacology* 99, p.119–124.
- [35] **ARCHER R.K. et JEFFCOTT L.B.,** 1977. *Comparative Clinical Hematology-* Blacwell Scientific, Chap 14, p.537-609.
- [36] **Nana M.**(2007). Contribution à l'étude de la toxicité et de l'activité anti-oxydante de *Lannea acid* (A.Rich), de *Lannea microcarpa* (Engl et K.krause) et de *Phyllanthus amarus* (Schum et Thonn). Thèse de Pharmacie. p.7-10
- [37] **Garcia Leme J., Hamamura L., Leite M.P., Rocha et Silva M.** (1973). Pharmacological analysis of the acute inflammatory process induced in the rat's paw by local injection of carrageenin and by heating. *British Journal of Pharmacology* 48,p.88–96.
- [38] **KOUA EBI E. J.**(2014). Efficacité, Qualité et Tolérance d'un remède traditionnel indiqué comme Analgésique. Thèse de pharmacie N°1761, Abidjan.117p.
- [39] **Carey M.W., Rao N.V., Kumar B.R., Mohan G.K.**(2010). Anti-inflammatory and analgesic activities of methanolic extract of *Kigelia pinnata* DC flower. *Journal of Ethnopharmacology* 130, p.179–182.

- [40] **Panthong A., Supraditaporn W., Kanjanapothi D., Taesotikul T., Reutrakul V.**(2007). Analgesic, anti-inflammatory and venotonic effects of *Cissus quadrangularis* Linn. Journal of Ethnopharmacology 110, p.264–270.
- [41] **Yonathan M., Asres K., Assefa A., Bucar F.**(2006). In vivo anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Cheilanthes farinose*. Journal of Ethnopharmacology 108, p.462–470.
- [42] **Jung Chao, Tsung-Chun L, Jiunn-Wang L, Tai-Hung H, Meng-Shiou L, Hao-Yuan C, Li-Kang H, Chao-Lin K, Wen-Huang P.**(2009). Analgesic and anti-inflammatory activities of ethanol root extract of *Mahonia wakensis* in mice. Journal of Ethnopharmacology 125, p.302
- [43] **KamguiaGuifo HF., Fokunang C., Ngameni B., NjinkioNono B., Tembe-Fokunang E.**(2011). Effet cytoprotecteur de l'extrait aqueux des racines de *Dorsteniapsilurus* sur l'ulcère gastrique chez les rats mâles de la souche wistar. Health Sci. Dis: Vol 12 (4).
- [44] **Mequanint, W., Makonnen, E., Urga, K.** (2011). In vivo anti-inflammatory activities of leaf extracts of *Ocimum lamiifolium* in mice model. Journal of Ethnopharmacology 134, 32–36.
- [45] **Panthong A., Kanjanapothi D., Taesotikul T., Phankummoon A., PanthongK., Reutrakul V.**(2004). Anti-inflammatory activity of methanolic extracts from *Ventilago harmandiana* Pierre. Journal of Ethnopharmacology 91, p.237–242.
- [46] **Patel D. M., Tank H. M., Urvisha V., Bangoriya, Tank P. H.** (2016). Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research. 6(1):157-161

- [47] **FamurewaAJ.** (2003). Ph D thesis, Obafemi Awolowo University (Ile-Ife, Nigeria) / **OnajobiFD., AjayiJB., NwakoloVN.**(1986). Nigerian Journal of Biochemistry, 3: 65-73.
- [48] **KutzingMK and FiresteinBL.**(2007). *J.Pharmacol. Exp. Therap.*, 324, 1.
- [49] **Neuwinger HD**(1996). African Ethnobotany. Poisons and drugs. Chemistry, Pharmacology, Toxicology. Ed. Champman and Hall, Bundesrepublik Deutschland; 942. / **OrafidiyaOO, OyedeleAO,ShittuAO,ElujobaAA** (2004). Phytomedicine, 11(2-3): 249-254.
- [50] **Barbosa-Ferreira M, Dagli MLZ, Maiorka PC,Górniak SL.** (2005). Sub-acute intoxication by *Senna occidentalis* seeds in rats. Food Chem. Toxicol., 43: 497–503. C.I.T. 1989.
- [51] **Luyckx V.A., Ballantine R., Claeys M.** (2002). Herbal remedy-associated acute renal failure secondary to Cape aloes. Am J Kidney Dis. 39:E13.

ANNEXE

Annexe I : Organigramme d'administration et suivi du lot témoin

Tableau I : lot témoin mâle

IDENTIFIANT		T D bleu		T rouge		D bleu		Q vert		T D Q rouge		OBSERVATION
		P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	
1	LUN 17 NOV	187	1,9	188	1,9	179	1,8	199	2,0	207	2,1	
2	MAR 18 NOV	180	1,8	181	1,8	179	1,8	187	1,9	204	2,0	
3	MER 19 NOV	175	1,8	169	1,7	170	1,7	179	1,8	192	1,9	
4	JEU 20 NOV	176	1,8	173	1,7	164	1,6	180	1,8	197	2,0	
5	VEN 21 NOV	170	1,7	175	1,8	166	1,7	175	1,8	197	2,0	
6	SAM 22 NOV	171	1,7	173	1,7	170	1,7	171	1,7	197	2,0	
7	DIM 23 NOV	173	1,7	175	1,8	173	1,7	176	1,8	192	1,9	
8	LUN 24 NOV	183	1,8	181	1,8	177	1,8	171	1,7	199	2,0	
9	MAR 25 NOV	175	1,8	178	1,8	175	1,8	174	1,7	196	2,0	
10	MER 26 NOV	171	1,7	170	1,7	176	1,8	173	1,7	193	1,9	
11	JEU 27 NOV	170	1,7	175	1,8	174	1,7	170	1,7	190	1,9	
12	VEN 28 NOV	170	1,7	174	1,7	171	1,7	165	1,7	189	1,9	
13	SAM 29 NOV	170	1,7	175	1,8	177	1,8	166	1,7	190	1,9	
14	DIM 30 NOV	165	1,7	171	1,7	170	1,7	166	1,7	192	1,9	
15	LUN 01 DEC	167	1,7	183	1,8	174	1,7	174	1,7	203	2,0	
16	MAR 02 DEC	162	1,6	173	1,7	162	1,6	170	1,7	189	1,9	
17	MER 03 DEC	152	1,5	165	1,7	147	1,5	156	1,6	186	1,9	
18	JEU 04 DEC	156	1,6	179	1,8	161	1,6	168	1,7	194	1,9	
19	VEN 05 DEC	152	1,5	168	1,7	154	1,5	165	1,7	189	1,9	
20	SAM 06 DEC	159	1,6	175	1,8	168	1,7	166	1,7	192	1,9	
21	DIM 07 DEC	159	1,6	170	1,7	167	1,7	165	1,7	185	1,9	
22	LUN 08 DEC	164	1,6	174	1,7	166	1,7	164	1,6	193	1,9	
23	MAR 09 DEC	162	1,6	170	1,7	171	1,7	164	1,6	185	1,9	
24	MER 10 DEC	157	1,6	170	1,7	165	1,7	166	1,7	191	1,9	
25	JEU 11 DEC	160	1,6	166	1,7	169	1,7	161	1,6	189	1,9	
26	VEN 12 DEC	156	1,6	170	1,7	166	1,7	158	1,6	183	1,8	
27	SAM 13 DEC	156	1,6	163	1,6	165	1,7	160	1,6	187	1,9	
28	DIM 14 DEC	151	1,5	158	1,6	159	1,6	154	1,5	183	1,8	
29	LUN 15 DEC	PRELEVEMENT										TRANSPORT A LONGCHAMP

Tableau II : lot témoin femelle

ADMINISTRATION DE L'EAU DISTILLEE AU LOT 1 FEMELLE												
JOUR	IDENTIFIANT DOSE	D Q vert		P Arr D orange		D Q bleu		T Q vert		P Arr D bleu		OBSERVATION
		P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	
1	MAR 18 NOV	179	1,8	178	1,8	178	1,8	157	1,6	143	1,4	
2	MER 19 NOV	171	1,7	168	1,7	168	1,7	151	1,5	140	1,4	
3	JEU 20 NOV	176	1,8	166	1,7	170	1,7	156	1,6	137	1,4	
4	VEN 21 NOV	179	1,8	168	1,7	173	1,7	155	1,6	136	1,4	
5	SAM 22 NOV	179	1,8	170	1,7	176	1,8	160	1,6	137	1,4	
6	DIM 23 NOV	179	1,8	168	1,7	174	1,7	158	1,6	136	1,4	
7	LUN 24 NOV	181	1,8	168	1,7	179	1,8	162	1,6	143	1,4	
8	MAR 25 NOV	178	1,8	166	1,7	178	1,8	162	1,6	135	1,4	
9	MER 26 NOV	179	1,8	166	1,7	173	1,7	156	1,6	133	1,3	
10	JEU 27 NOV	176	1,8	164	1,6	174	1,7	156	1,6	132	1,3	
11	VEN 28 NOV	175	1,8	161	1,6	174	1,7	156	1,6	131	1,3	
12	SAM 29 NOV	171	1,7	161	1,6	172	1,7	160	1,6	128	1,3	
13	DIM 30 NOV	167	1,7	156	1,6	168	1,7	161	1,6	125	1,3	
14	LUN 01 DEC	183	1,8	170	1,7	182	1,8	172	1,7	140	1,4	
15	MAR 02 DEC	175	1,8	170	1,7	178	1,8	157	1,6	137	1,4	
16	MER 03 DEC	171	1,7	157	1,6	171	1,7	153	1,5	130	1,3	
17	JEU 04 DEC	180	1,8	160	1,6	178	1,8	160	1,6	137	1,4	
18	VEN 05 DEC	173	1,7	156	1,6	169	1,7	156	1,6	132	1,3	
19	SAM 06 DEC	167	1,7	154	1,5	166	1,7	156	1,6	129	1,3	
20	DIM 07 DEC	166	1,7	156	1,6	166	1,7	151	1,5	129	1,3	
21	LUN 08 DEC	173	1,7	161	1,6	174	1,7	161	1,6	135	1,4	
22	MAR 09 DEC	174	1,7	156	1,6	172	1,7	160	1,6	133	1,3	
23	MER 10 DEC	167	1,7	152	1,5	177	1,8	157	1,6	138	1,4	
24	JEU 11 DEC	165	1,7	152	1,5	170	1,7	164	1,6	134	1,3	
25	VEN 12 DEC	166	1,7	150	1,5	171	1,7	160	1,6	130	1,3	
26	SAM 13 DEC	166	1,7	149	1,5	172	1,7	156	1,6	130	1,3	
27	DIM 14 DEC	167	1,7	150	1,5	166	1,7	151	1,5	129	1,3	
28	LUN 15 DEC	165	1,7	148	1,5	167	1,7	153	1,5	131	1,3	
29	MAR 16 DEC	PRELEVEMENT									TRANSPORT A LONGCHAMP	

Annexe II : Organigramme d'administration et suivi du lot gavé à 67mg/kg P.C
de « SARENTA »

Tableau I : lot 2 mâle

ADMINISTRATION DE SARENTA (67mg/kg) AU LOT 2 MALE												
JOUR	IDENTIFIANT	P Arr D vert		D orange		T D orange		T Q rouge		P Av D bleu		OBSERVATION
		P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	
1	MER 19 NOV	173	1,7	198	2,0	174	1,7	193	1,9	159	1,6	
2	JEU 20 NOV	170	1,7	195	2,0	172	1,7	176	1,8	165	1,7	
3	VEN 21 NOV	170	1,7	193	1,9	165	1,7	181	1,8	162	1,6	
4	SAM 22 NOV	170	1,7	192	1,9	167	1,7	172	1,7	156	1,6	
5	DIM 23 NOV	175	1,8	192	1,9	164	1,6	168	1,7	158	1,6	
6	LUN 24 NOV	173	1,7	197	2,0	169	1,7	166	1,7	169	1,7	selles ramolies(TDO)
7	MAR 25 NOV	169	1,7	197	2,0	166	1,7	155	1,6	170	1,7	tumeur au coude(TQO) P Av D lgrmt absorbée
8	MER 26 NOV	171	1,7	189	1,9	166	1,7			157	1,6	selles ramolies (+), tumeur perçée, rat mourrant(TQO)
9	JEU 27 NOV	173	1,7	194	1,9	163	1,6			160	1,6	
10	VEN 28 NOV	166	1,7	189	1,9	162	1,6			168	1,7	
11	SAM 29 NOV	173	1,7	189	1,9	166	1,7			173	1,7	
12	DIM 30 NOV	169	1,7	184	1,8	163	1,6			174	1,7	
13	LUN 01 DEC	185	1,9	196	2,0	184	1,8			190	1,9	
14	MAR 02 DEC	165	1,7	202	2,0	184	1,8			190	1,9	
15	MER 03 DEC	156	1,6	191	1,9	175	1,8			180	1,8	
16	JEU 04 DEC	147	1,5	171	1,7	179	1,8			187	1,9	
17	VEN 05 DEC	149	1,5	178	1,8	174	1,7			166	1,7	
18	SAM 06 DEC	154	1,5	181	1,8	173	1,7			174	1,7	
19	DIM 07 DEC	152	1,5	181	1,8	173	1,7			168	1,7	
20	LUN 08 DEC	161	1,6	192	1,9	180	1,8			182	1,8	
21	MAR 09 DEC	157	1,6	184	1,8	181	1,8			175	1,8	
22	MER 10 DEC	157	1,6	189	1,9	170	1,7			174	1,7	
23	JEU 11 DEC	152	1,5	177	1,8	173	1,7			175	1,8	
24	VEN 12 DEC	156	1,6	184	1,8	168	1,7			170	1,7	
25	SAM 13 DEC	155	1,6	187	1,9	174	1,7			175	1,8	
26	DIM 14 DEC	156	1,6	177	1,8	169	1,7			163	1,6	
27	LUN 15 DEC	153	1,5	181	1,8	170	1,7			162	1,6	
28	MAR 16 DEC	150	1,5	172	1,7	163	1,6			171	1,7	
29	MER 17 DEC	PRELEVEMENT										TRANSPORT A LONGCHAMP

Tableau II : lot 2 femelle

ADMINISTRATION DE SARENTA (67mg/kg) AU LOT 2 FEMELLE												
JOUR	IDENTIFIANT	P Ar G orange		P Ar D rouge		D rouge		Q orange		T D rouge		OBSERVATION
		P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	
1	JEU 20 NOV	150	1,5	148	1,5	198	2,0	171	1,7	135	1,4	
2	VEN 21 NOV	151	1,5	149	1,5	196	2,0	168	1,7	133	1,3	
3	SAM 22 NOV	152	1,5	148	1,5	198	2,0	169	1,7	129	1,3	
4	DIM 23 NOV	148	1,5	143	1,4	195	2,0	169	1,7	127	1,3	
5	LUN 24 NOV	153	1,5	149	1,5	205	2,1	158	1,6	124	1,2	
6	MAR 25 NOV	139	1,4	155	1,6	216	2,2	165	1,7	127	1,3	
7	MER 26 NOV	141	1,4	150	1,5	201	2,0	161	1,6	128	1,3	
8	JEU 27 NOV	146	1,5	148	1,5	202	2,0	161	1,6	122	1,2	
9	VEN 28 NOV	145	1,5	145	1,5	196	2,0	165	1,7	117	1,2	
10	SAM 29 NOV	144	1,4	148	1,5	200	2,0	166	1,7	119	1,2	
11	DIM 30 NOV	143	1,4	143	1,4	195	2,0	159	1,6	117	1,2	
12	LUN 01 DEC	146	1,5	146	1,5	206	2,1	169	1,7	124	1,2	
13	MAR 02 DEC	142	1,4	146	1,5	206	2,1	158	1,6	122	1,2	
14	MER 03 DEC	139	1,4	139	1,4	196	2,0	154	1,5	118	1,2	
15	JEU 04 DEC	135	1,4	132	1,3	204	2,0	160	1,6	116	1,2	
16	VEN 05 DEC	130	1,3	132	1,3	193	1,9	154	1,5	117	1,2	
17	SAM 06 DEC	133	1,3	130	1,3	193	1,9	157	1,6	119	1,2	
18	DIM 07 DEC	136	1,4	132	1,3	187	1,9	159	1,6	119	1,2	
19	LUN 08 DEC	137	1,4	130	1,3	198	2,0	164	1,6	123	1,2	
20	MAR 09 DEC	138	1,4	133	1,3	202	2,0	159	1,6	120	1,2	
21	MER 10 DEC	140	1,4	124	1,2	192	1,9	157	1,6	116	1,2	
22	JEU 11 DEC	133	1,3	119	1,2	199	2,0	161	1,6	116	1,2	
23	VEN 12 DEC	137	1,4	116	1,2	200	2,0	163	1,6	117	1,2	
24	SAM 13 DEC	138	1,4	121	1,2	194	1,9	161	1,6	114	1,1	
25	DIM 14 DEC	137	1,4	112	1,1	189	1,9	161	1,6	109	1,1	
26	LUN 15 DEC	139	1,4	101	1,0	190	1,9	166	1,7	110	1,1	
27	MAR 16 DEC	144	1,4		0,0	204	2,0	164	1,6	114	1,1	Mort de P Ar D rouge
28	MER 17 DEC	134	1,3		0,0	190	1,9	160	1,6	110	1,1	
29	JEU 18 DEC	PRELEVEMENT										TRANSPORT A LONGCHAMP

Annexe III : Organigramme d'administration et suivi du lot gavé à 1000 mg/kg
P.C de « SARENТА »

Tableau I : lot 3 mâle

ADMINISTRATION DE L'EXTRAIT DE SARENТА (1000mg/kg) AU LOT 3 MALE												
JOUR	IDENTIFIANT DQSE	P Ar G bleu		D Q orange		T bleu		T D vert		D vert		OBSERVATION
		P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	
1	MER 26 NOV	151	1,5	172	1,7	164	1,6	194	1,9	197	2,0	
2	JEU 27 NOV	152	1,5	173	1,7	151	1,5	192	1,9	192	1,9	
3	VEN 28 NOV	145	1,5	167	1,7	162	1,6	185	1,9	186	1,9	
4	SAM 29 NOV	147	1,5	167	1,7	152	1,5	185	1,9	180	1,8	
5	DIM 30 NOV	145	1,5	162	1,6	155	1,6	184	1,8	178	1,8	
6	LUN 01 DEC	152	1,5	175	1,8	156	1,6	191	1,9	186	1,9	
7	MAR 02 DEC	150	1,5	164	1,6	158	1,6	190	1,9	182	1,8	
8	MER 03 DEC	144	1,4	155	1,6	147	1,5	182	1,8	181	1,8	
9	JEU 04 DEC	138	1,4	165	1,7	146	1,5	186	1,9	179	1,8	selles ramolis
10	VEN 05 DEC	130	1,3	149	1,5	141	1,4	175	1,8	163	1,6	
11	SAM 06 DEC	141	1,4	163	1,6	147	1,5	179	1,8	173	1,7	
12	DIM 07 DEC	138	1,4	156	1,6	150	1,5	175	1,8	170	1,7	
13	LUN 08 DEC	145	1,5	166	1,7	152	1,5	178	1,8	179	1,8	
14	MAR 09 DEC	143	1,4	161	1,6	150	1,5	166	1,7	177	1,8	
15	MER 10 DEC	138	1,4	159	1,6	145	1,5	170	1,7	172	1,7	
16	JEU 11 DEC	138	1,4	163	1,6	148	1,5	170	1,7	169	1,7	
17	VEN 12 DEC	134	1,3	162	1,6	151	1,5	167	1,7	173	1,7	
18	SAM 13 DEC	132	1,3	157	1,6	150	1,5	164	1,6	165	1,7	
19	DIM 14 DEC	125	1,3	153	1,5	143	1,4	159	1,6	166	1,7	
20	LUN 15 DEC	123	1,2	154	1,5	141	1,4	148	1,5	168	1,7	
21	MAR 16 DEC	112	1,1	150	1,5	131	1,3	139	1,4	156	1,6	
22	MER 17 DEC	106	1,1	147	1,5	134	1,3	130	1,3	160	1,6	
23	JEU 18 DEC	107	1,1	170	1,7	146	1,5			174	1,7	TDV trouvé mort
24	VEN 19 DEC			167	1,7	152	1,5			173	1,7	Parr GB trouvé mort
25	SAM 20 DEC			171	1,7	156	1,6			170	1,7	
26	DIM 21 DEC			164	1,6	148	1,5			171	1,7	
27	LUN 22 DEC			155	1,6	148	1,5			175	1,8	
28	MAR 23 DEC			164	1,6	146	1,5			169	1,7	
29	MER 24 DEC	PRELEVEMENT										TRANSPORT A LONGCHAMP

Tableau II : lot 3 femelle

ADMINISTRATION DE L'EXTRAIT DE SARENTA (1000mg/kg) AU LOT 3 FEMELLE												
JOUR	IDENTIFIANT DOSE	T D Q bleu		P Av D rouge		T Q vert		Q bleu		D Q vert		OBSERVATION
		P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	
1	VEN 28 NOV	149	1,5	166	1,7	184	1,8	146	1,5	159	1,6	
2	SAM 29 NOV	147	1,5	166	1,7	189	1,9	149	1,5	145	1,5	
3	DIM 30 NOV	141	1,4	166	1,7	180	1,8	147	1,5	141	1,4	
4	LUN 01 DEC	147	1,5	175	1,8	183	1,8	150	1,5	141	1,4	
5	MAR 02 DEC	150	1,5	169	1,7	182	1,8	146	1,5	140	1,4	
6	MER 03 DEC	147	1,5	160	1,6	180	1,8	134	1,3	141	1,4	
7	JEU 04 DEC	152	1,5	172	1,7	184	1,8	145	1,5	136	1,4	selles ramolis
8	VEN 05 DEC	147	1,5	161	1,6	173	1,7	142	1,4	129	1,3	
9	SAM 06 DEC	152	1,5	165	1,7	178	1,8	147	1,5	130	1,3	
10	DIM 07 DEC	144	1,4	164	1,6	177	1,8	146	1,5	126	1,3	
11	LUN 08 DEC	149	1,5	164	1,6	176	1,8	144	1,4	123	1,2	
12	MAR 09 DEC	144	1,4	165	1,7	169	1,7	152	1,5	120	1,2	
13	MER 10 DEC	150	1,5	165	1,7	178	1,8	149	1,5	130	1,3	
14	JEU 11 DEC	150	1,5	169	1,7	177	1,8	152	1,5	124	1,2	
15	VEN 12 DEC	150	1,5	160	1,6	180	1,8	148	1,5	120	1,2	
16	SAM 13 DEC	146	1,5	165	1,7	167	1,7	147	1,5	119	1,2	
17	DIM 14 DEC	147	1,5	159	1,6	161	1,6	146	1,5	106	1,1	
18	LUN 15 DEC	150	1,5	147	1,5	169	1,7	154	1,5	106	1,1	
19	MAR 16 DEC	141	1,4	153	1,5	174	1,7	150	1,5			D Q Vert trouvé mort
20	MER 17 DEC	143	1,4	147	1,5	175	1,8	147	1,5			
21	JEU 18 DEC	150	1,5	156	1,6	174	1,7	153	1,5			
22	VEN 19 DEC	147	1,5	152	1,5	174	1,7	156	1,6			
23	SAM 20 DEC	146	1,5	138	1,4	179	1,8	149	1,5			
24	DIM 21 DEC	153	1,5	140	1,4	179	1,8	148	1,5			
25	LUN 22 DEC	147	1,5	143	1,4	169	1,7	143	1,4			
26	MAR 23 DEC	146	1,5	137	1,4	173	1,7	151	1,5			
27	MER 24 DEC	144	1,4	140	1,4	174	1,7	152	1,5			
28	JEU 25 DEC	147	1,5	150	1,5	179	1,8	152	1,5			
29	VEN 26 DEC	PRELEVEMENT										TRANSPORT A LONGCHAMP

Annexe IV : Organigramme d'administration et suivi du lot gavé à 2000 mg/kg
P.C de « SARENTA »

Tableau I : lot 4 mâle

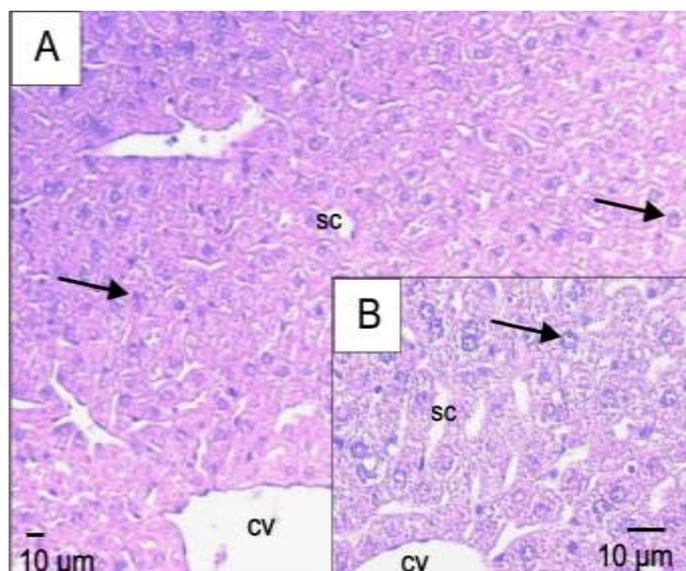
ADMINISTRATION DE L'EXTRAIT DE SARENTA (2000mg/kg) AU LOT 4 MALE												
JOUR	IDENTIFIANT DOSE	Q bleu		T rouge		D bleu		Q vert		D vert		OBSERVATION
		P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	
1	LUN 01 DEC	157	1,6	183	1,8	170	1,7	181	1,8	159	1,6	
2	MAR 02 DEC	152	1,5	181	1,8	171	1,7	198	2,0			DV trouvé mort
3	MER 03 DEC	143	1,4	168	1,7	157	1,6	184	1,8			TR trouvé mort (soir)
4	JEU 04 DEC	148	1,5			160	1,6	191	1,9			selles ramolies
5	VEN 05 DEC	140	1,4			154	1,5	178	1,8			
6	SAM 06 DEC	147	1,5			167	1,7	188	1,9			
7	DIM 07 DEC	151	1,5			162	1,6	180	1,8			
8	LUN 08 DEC	140	1,4			142	1,4	180	1,8			
9	MAR 09 DEC	154	1,5			167	1,7	199	2,0			
10	MER 10 DEC	147	1,5			156	1,6	185	1,9			
11	JEU 11 DEC	154	1,5			163	1,6	181	1,8			
12	VEN 12 DEC	149	1,5			172	1,7	193	1,9			
13	SAM 13 DEC	148	1,5			173	1,7	184	1,8			
14	DIM 14 DEC	146	1,5			165	1,7	176	1,8			
15	LUN 15 DEC	153	1,5			172	1,7	177	1,8			
16	MAR 16 DEC	148	1,5			171	1,7	168	1,7			
17	MER 17 DEC	142	1,4			167	1,7	160	1,6			
18	JEU 18 DEC	144	1,4			164	1,6	161	1,6			
19	VEN 19 DEC	145	1,5			173	1,7	164	1,6			
20	SAM 20 DEC	140	1,4			172	1,7	159	1,6			
21	DIM 21 DEC	144	1,4			169	1,7	159	1,6			
22	LUN 22 DEC	146	1,5			165	1,7	155	1,6			
23	MAR 23 DEC	141	1,4			170	1,7	150	1,5			
24	MER 24 DEC	147	1,5			166	1,7	147	1,5			
25	JEU 25 DEC	155	1,6			170	1,7	155	1,6			
26	VEN 26 DEC	139	1,4			168	1,7	142	1,4			
27	SAM 27 DEC	144	1,4			175	1,8	142	1,4			
28	DIM 28 DEC	134	1,3			176	1,8	135	1,4			
29	LUN 29 DEC	PRELEVEMENT										TRANSPORT A LONGCHAMP

Tableau II : lot 4 femelle

ADMINISTRATION DE L'EXTRAIT DE SARENTA (2000mg/kg) AU LOT 4 FEMELLE												
JOUR	IDENTIFIANT	D rouge		Q rouge		T bleu		T vert		P Arr D vert		OBSERVATION
		P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	P (g)	V (ml)	
1	MAR 02 DEC	201	2,0	162	1,6	160	1,6	146	1,5	160	1,6	
2	MER 03 DEC	186	1,9	149	1,5	143	1,4	135	1,4	145	1,5	
3	JEU 04 DEC	191	1,9	147	1,5	154	1,5	144	1,4	143	1,4	
4	VEN 05 DEC	178	1,8	148	1,5	138	1,4	131	1,3	134	1,3	
5	SAM 06 DEC	185	1,9	151	1,5	151	1,5	131	1,3	141	1,4	
6	DIM 07 DEC	191	1,9	146	1,5	144	1,4	131	1,3	140	1,4	
7	LUN 08 DEC	187	1,9	143	1,4	142	1,4	128	1,3	139	1,4	
8	MAR 09 DEC	187	1,9	152	1,5	147	1,5	132	1,3	139	1,4	
9	MER 10 DEC	184	1,8	136	1,4	142	1,4	132	1,3	141	1,4	
10	JEU 11 DEC	192	1,9	136	1,4	143	1,4	138	1,4	140	1,4	
11	VEN 12 DEC	181	1,8	122	1,2	138	1,4	129	1,3	136	1,4	
12	SAM 13 DEC	195	2,0			141	1,4	138	1,4	136	1,4	QR trouvé mort
13	DIM 14 DEC	180	1,8			132	1,3	127	1,3	135	1,4	
14	LUN 15 DEC	196	2,0			147	1,5	130	1,3	144	1,4	
15	MAR 16 DEC	187	1,9			149	1,5	128	1,3	136	1,4	
16	MER 17 DEC	180	1,8			142	1,4	129	1,3	126	1,3	
17	JEU 18 DEC	189	1,9			148	1,5	132	1,3	124	1,2	
18	VEN 19 DEC	184	1,8			144	1,4	129	1,3	122	1,2	
19	SAM 20 DEC	184	1,8			148	1,5	120	1,2	118	1,2	
20	DIM 21 DEC	180	1,8			141	1,4	122	1,2	109	1,1	
21	LUN 22 DEC	187	1,9			140	1,4	121	1,2			ParrDV trouvé mort
22	MAR 23 DEC	185	1,9			146	1,5	124	1,2			
23	MER 24 DEC	181	1,8			147	1,5	129	1,3			
24	JEU 25 DEC	190	1,9			152	1,5	133	1,3			
25	VEN 26 DEC	179	1,8			144	1,4	132	1,3			
26	SAM 27 DEC	194	1,9			139	1,4	141	1,4			
27	DIM 28 DEC	186	1,9			143	1,4	124	1,2			
28	LUN 29 DEC	178	1,8			149	1,5	129	1,3			
29	MAR 30 DEC	PRELEVEMENT										TRANSPORT A LONGCHAMP

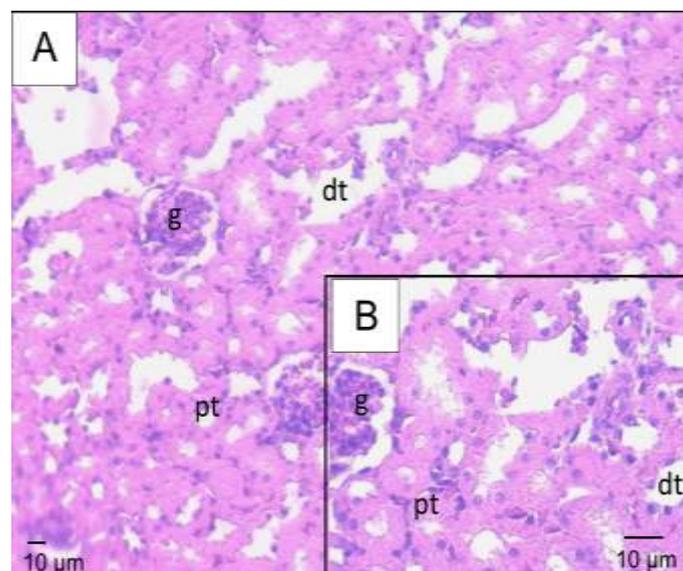
ANNEXE VI : Coupes histologiques du FOIE et du REIN de rats témoins

(normales) [A.R.H. da Silva et al. (2014) : *Biochemical and hematological effects of acute and sub-acute administration to ethyl acetate fraction from the stem bark Scutia buxifolia Reissek in mice. Journal of Ethnopharmacology; 153, 908-916*].



Coupes histologiques du tissu hépatique de rats témoins (A) avec un détail à droite (B). On note : Les flèches = hépatocytes ; cv = la veine centrolobulaire et sc = capillaires sinusoides ; aspect normal.

Hématoxyline et éosine. Barre de taille pour la comparaison de 10 μm. G x 10 et x 25.



Coupes histologiques du tissu rénal de rats témoins (A) avec un détail à droite (B). On note : dt = tubule distal ; g = glomérule et pt = tubule proximal ; aspect normal.

Hématoxyline et éosine. Barre de taille pour la comparaison de 10 μm. G x 10 et x 25.

RESUME :

Le remède traditionnel de santé à base de plantes nommé « SARENTA » est vendu à Abidjan par un tradipraticien M. ADOU Tano Albert (auteur et promoteur), connu du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique de Côte d'Ivoire (PNPMT). Cependant, il n'existe que peu de données scientifiques pouvant garantir la fiabilité du remède au consommateur. Le but de notre étude a été d'évaluer l'activité anti-inflammatoire du remède ainsi que sa toxicité subaiguë. Un œdème a été induit selon le modèle expérimental de Winter et al (1962). Les résultats nous ont permis de constater que le remède « SARENTA » à 10mg/kg P.C et 50mg /kg P.C inhibe l'œdème significativement aussi bien à la phase précoce (allant de $63,48 \pm 7,97\%$ à $81,85 \pm 9,05\%$ d'inhibition) qu'à la phase tardive (allant de $64,88 \pm 8,06\%$ à $88,01 \pm 9,38\%$ d'inhibition) de la réponse inflammatoire contre un effet anti-œdémateux de l'indométacine à 10 mg/kg allant de $34,72 \pm 5,89\%$ à $41,69 \pm 6,46\%$ (phase précoce) et de $54,71 \pm 7,40\%$ à $67,81 \pm 8,23\%$ (phase tardive). De ce fait, le remède « SARENTA » à l'instar de l'indométacine pourrait présenter un intérêt en thérapeutique. Par ailleurs, l'étude de la toxicité subaiguë orale selon le protocole OCDE 407 (2008) a révélé que le remède « SARENTA » est pourvu de substances de toxicité subaiguë aux différentes doses évaluées (67, 1000, et 2000 mg/kg P.C). En effet, outre une atteinte rénale, le remède pourrait être à l'origine d'une toxicité hépatique et pulmonaire à fortes doses. Ainsi, la dose maximale sans effet nocif observé du remède se situerait en dessous de 67 mg/kg P.C (soit moins de 11 fois la dose recommandée par le tradipraticien).

MOTS CLES: Remède traditionnel de santé, activité anti-inflammatoire, toxicité subaiguë
