



N°1791/16

Année : 2015 – 2016

THESE

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

Par

MENEAS MATHIEU

Effet antagoniste de « Sarenta », préparation traditionnelle de santé à base de plantes sur les récepteurs aux opioïdes

Soutenue publiquement le 30 Novembre 2016

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur KOUADIO K. LUC , Professeur titulaire
Directeur de thèse	: Madame KOUAKOU SIRANSY , Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs	: Monsieur GBASSI GILDAS , Maître de Conférences Agrégé
	: Monsieur YAYO SAGOU ERIC , Maître- Assistant

**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

III.1. PROFESSEURS TITULAIRES

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

III.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

III.3. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

III.4. MAITRES ASSISTANTS

Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
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

III.5. ASSISTANTS

MM	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
M	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante 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
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie

Effet antagoniste de « Sarenta », préparation traditionnelle de santé à base de plantes sur les récepteurs aux opioïdes

	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
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	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

III.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

IV.1. PROFESSEURS

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

IV.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

IV.3. MAITRE-ASSISTANT

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

IV.3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE 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 DEPARTEMENTS DE
L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I- **BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de 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	Maître- Assistante Assistant Assistante Assistant Assistante

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

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. 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	Maître-Assistant Assistant Assistante Assistante

Effet antagoniste de « Sarenta », préparation traditionnelle de santé à base de plantes sur les récepteurs aux opioïdes

III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de 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 Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO R. S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maitre-Assistante Maître-Assistante Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

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

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

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Effet antagoniste de « Sarenta », préparation traditionnelle de santé à base de plantes sur les récepteurs aux opioïdes

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant

VI- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de 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
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante

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

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de 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

Effet antagoniste de « Sarenta », préparation traditionnelle de santé à base de plantes sur les récepteurs aux opioïdes

BOKA Paule Mireille épouse A. Assistante

N'GUESSAN Kakwopko C. Assistante

TUO Awa Nakognon Assistante

VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire
Chef de 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

Professeur KABLAN Brou Jérôme Maître de Conférences Agrégé
Chef de Département

Professeurs 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 Aimé Assistant

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

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

XI- **SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien OGA Agbaya Stéphane	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane MANDA Pierre SANGARE TIGORI B. SACKOU KOUAKOU J. DIAKITE Aïssata HOUNSA-ALLA Annita Emeline YAO ATTIA Akissi Régine N'GBE Jean Verdier KOFFI Kouamé	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Assistante Assistante Assistante Assistant Assistant

DEDICACES

Aucun mot ne saurait exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est d'une modeste manière que :

Je dédie cette thèse

A Dieu le Père Tout-puissant, Gloire, louange et honneur à toi oh père, qui m'a permis de mener à bien ce travail et qui permet ce moment. Merci de m'avoir donné la force, la sagesse et l'intelligence nécessaire pour aboutir à cette œuvre; elle est la tienne.

Que la gloire et l'honneur te reviennent éternel Dieu.

A la Très Sainte Vierge Marie, Tu es ma Mère, MAMAN ; tu es ma confidente. Merci pour tout. Aides – moi à faire tout ce que le Seigneur dira.

A mon Ange Gardien, Toi mon Ami et mon défenseur. Merci pour ton aide et ta protection de chaque instant. Aides – moi à correspondre toujours plus à la volonté de DIEU en tout ce que je fais.

Je dédie cette thèse à...

IN MEMORIUM

Mon Père,

Mr MENEAS TALY AUGUSTIN,

PAPA, c'est toi qui m'as tout appris. Ce que je suis devenu et ce travail, sont le fruit de l'éducation que tu m'as donnée. PERE, cette Thèse est à ton honneur. Que le Seigneur fasse que, depuis le Ciel, tu en reçoives les fruits. Tu avais une très grande richesse, un très grand talent : la Sagesse. Merci de nous l'avoir laissée en héritage. Nous tes enfants, nous prions pour toi et comptons aussi sur tes prières.



Ma MERE MAMAN GOUANOU MAKEUSSEU ANTOINETTE,
c'est à toi que je dois mon éducation chrétienne. Merci pour toutes ces
vertus que tu m'as permis d'acquérir. MAMAN, je t'aime très fort.
Cette thèse est la tienne.

Ma TANTE MAMAN WODO YVONNE,

Toi et ton Grand – Frère étiez les seuls enfants de votre Mère, ma
Grand-Mère chérie NAHAN OUNDIA. Votre exemple de fraternité
est un modèle pour nous. MAMAN, tu nous as toujours soutenu du
vivant de PAPA jusqu'à maintenant. Merci pour tout.

**Ma Cousine TANTIE MARTINE et Mon Cousin MABEA
ETIENNE,**

Depuis ma jeune enfance, vous m'avez marqué par votre sens de
fraternité et de générosité. Merci pour tout.

Ma Cousine TANTIE MARCELLE et son époux TIA ANATOLE
Merci de votre soutien indéfectible. La Thèse est enfin terminée.

Tous mes COUSINS et COUSINES, NEVEUX et NIECES

Je vous aime tous. Merci pour tout.

Mes Frères et sœurs MENEAS ANTOINE, THEODODRE, CHRISTIANE, CLAUDE, CHRISTOPHE, CHRISTINE, NINA, PRISCA, CASIMIR

L'union faisant la force, grâce à votre soutien je suis au terme de mes études. Ce travail est le vôtre, prenez-en soin. Que Dieu vous bénisse !

Mes belles sœurs ANTOINETTE, ELODIE, ELYSE, FATOU

Merci pour votre soutien, je vous aime toutes

Ma bien-aimée GLUIA ARMELLE

Merci pour tes encouragements, ton soutien affectif et moral, ta compréhension et ton amour.

Mes amis de la fac AGNERO M, AGOUSSI C, ADEPO A, TCHIMOU S, KRE J, KOUAKOU C, ANOH D, KASSI D, DIGBE R.....

L'université a constitué pour nous une famille de jeunes esprits à la conquête du savoir. De ce croisement est née une amitié chargée d'émotion ; aujourd'hui grâce à votre soutien, je suis au terme de mes études. Je vous dédie cette thèse au nom de l'amitié.

A tous mes amis et frères MOMBOUET S, MONSOU E, DESSIE M, DIGBEU S, BOHOUMIN R, BOKA N et connaissances que je n'ai pas pu citer.

Merci de ce que, dans le secret comme dans le visible, vous m'avez aidé et soutenu. Dieu vous garde jalousement dans le creux de ses mains.

**A NOS MAITRES
ET JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur KOUADIO KOUAKOU LUC

- Professeur Titulaire d'Hydrologie et de Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Chef du laboratoire d'hygiène et du service de contrôle des eaux de l'Institut National d'Hygiène Publique ;
- Responsable du Diplôme d'Etude Universitaire d'Homéopathie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Responsable du DESS d'Hygiène Alimentaire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Responsable de la Maîtrise Professionnalisée de la Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

Cher Maître,

Nous sommes marqués par votre grande modestie et très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire.

Vous avez toujours suscité notre admiration.

Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

Que la grâce de Dieu soit sur vous.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur KOUAKOU SIRANSY N'DOUA G.

- 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,

Permettez-moi de vous adresser mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail.

Vos qualités scientifiques et humaines font de vous un grand maître. Ce travail je l'espère aura répondu à vos exigences de scientifique avertie.

Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés.

Soyez assurée de notre haute considération et de notre profonde gratitude.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur GBASSI K. GILDAS

- Maître de Conférences agrégé de Chimie Physique Générale à L'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Chef du service contrôle des aliments du laboratoire national de la santé publique
- Membre de la société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre du Réseau des chercheurs en Génie des procédés appliqués à l'Agroalimentaire de l'Agence universitaire de la Francophonie (AUF)
- Membre du groupe de recherche sur la Bio-encapsulation (BRG)

Cher Maître,

Votre simplicité et votre amour pour le travail bien fait ont suscité en nous une très grande admiration.

Recevez cher maître le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Maître-Assistant YAYO SAGOU ERIC

- Pharmacien biologiste
- Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire
- Maître-assistant de biochimie, biologie moléculaire et biologie de la reproduction à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques
- Chef du laboratoire de biologie du SAMU Abidjan
- Membre de la société française de biologie clinique
- Membre de la société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation

Cher Maître,

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez répondu à notre sollicitation.

Nous n'avons pas trouvé meilleure occasion de vous exprimer notre grand respect et notre admiration profonde, en vous demandant de juger notre travail. Que DIEU vous comble de bénédictions.

ABREVIATIONS

DPI : Droit de Propriété Intellectuelle

EPT : Eau Peptone Tamponnée

ALAT : alanine amino-transférase

ASAT : aspartate amino-transférase

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyen en Hémoglobine

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétatique

g: gramme

Kg: kilogramme

MBP : Médicament à base de plantes

mg : milligramme

ml : millilitre

mm³ : millimètre cube

mn: minute

OCDE : Organisation pour la Coopération et le Développement Economique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

pc: Poids corporel

PCA: Plate count agar

PNN: Polynucléaire neutrophile

RV: Rappaport Vassiliadis

SGH: Système de classification globalement harmonisé

S : seconde

SPB : Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

SS : Salmonelles-Shigelles

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyen en Hémoglobine

UFR: Unité de Formation et de Recherche

VGM : Volume Globulaire Moyen

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Quelques médicaments modernes issus de la médecine traditionnelle.....	17
Tableau II : Classification pharmacologique des analgésiques.....	21
Tableau III : Classification des antalgiques selon l’OMS.....	23
Tableau IV : Résultats d’analyse microbiologique du remède « Sarenta ».....	53
Tableau V : Variation du poids moyen des rats aux différentes doses.....	56
Tableau VI: Effet du remède « SARENTA » sur quelques paramètres hématologiques.....	57
Tableau VII: Effet du remède « SARENTA » sur quelques paramètres biochimiques.....	58

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Remède « SARENTA » en flacon de 500 ml.....	32
Figure 2: Rat Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	33
Figure 3 : Souris <i>Mus musculus</i>	33
Figure 4: Rats nourris avec de l'eau potable de boisson et granules.....	34
Figure 5 : Bain-marie (MEMMERT®).....	36
Figure 6 : Quelques matériels ayant servis au cours de l'étude.....	36
Figure 7: Procédé d'obtention de poudre du résidu sec du remède « Sarenta ».....	41
Figure 8: Rat recevant de l'eau distillée par gavage.....	45
Figure 9: Prélèvement sanguin par ponction cardiaque.....	46
Figure 10 : l'injection péritonéale et le gavage de la souris.....	49
Figure 11: Plongée de la queue de la souris dans l'eau tiède	50
Figure 12: Effet du remède « SARENTA » à la dose de 9mg/kg sur le poids des rats après 28 jours d'administration par voie orale.....	55
Figure 13 : Effet analgésique du remède « Sarenta ».....	59
Figure 14 : Effet analgésique du remède « Sarenta » après injection de naloxone.....	61

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	5
I- MEDECINE TRADITIONNELLE.....	6
II- DOULEUR.....	18
III-PHARMACOLOGIE DES MEDICAMENTS ANALGESIQUES.....	20
IV-METHODES D’EVALUATION DE LA QUALITE ET DE LA TOLERANCE.....	26
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	29
CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES	30
I-MATERIELS.....	31
II- METHODES.....	38
CHAPITRE II : RESULTATS	52
I- RECHERCHE DE LA CONTAMINATION MICROBIENNE.....	53
II- CALCUL DE LA DOSE DE « SARENTA » EN FONCTION DU POIDS.....	54
III- TOXICITE SUBAIGUË.....	55
IV-ACTIVITE ANALGESIQUE DU REMEDE « SARENTA ».....	59
CHAPITRE III : DISCUSSION	63
I- CONTROLE MICROBIOLOGIQUE PAR LA RECHERCHE DE LA CONTAMINATION MICROBIENNE.....	64
II- ETUDE DE LA TOXICITE SUBAIGUË.....	65
III-ACTIVITE ANALGESIQUE DU REMEDE « SARENTA ».....	66
CONCLUSION	70
RECOMMANDATIONS	72
REFERENCES	71

INTRODUCTION

La médecine traditionnelle se définit comme étant un ensemble de connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales [27].

En Afrique, la médecine traditionnelle regorge de nombreux remèdes à base de plantes détenus par les tradipraticiens depuis plusieurs générations [1]. Cette phytothérapie traditionnelle est l'objet d'intérêt croissant des populations au fil des années. Ceci se comprend quand on considère les nombreux aspects positifs qu'elle présente (sa diversité, sa disponibilité, son faible coût, son faible niveau de participation technologique, et son importance économique grandissante). De nombreuses préparations à base de plantes médicinales sont proposées à la population africaine mais renferment de nombreuses zones d'ombre pour la communauté scientifique concernant leur efficacité, leur innocuité et leur qualité. C'est dans ce contexte que l'OMS a invité les états membres intéressés à accorder une attention particulière à l'utilisation des systèmes de santé traditionnelle [23] et a déclaré que « les médecines traditionnelles dont la qualité, la sécurité et l'efficacité sont avérées, participent à la réalisation de l'objectif qui est de donner à tous un accès aux soins » [31].

En Côte d'Ivoire, le Ministère en charge de la Santé a intégré la médecine traditionnelle dans son plan national de développement sanitaire par la création en 2001 du Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle (PNPMT). La mission assignée à ce programme est de :

- amélioration de la couverture sanitaire nationale par une utilisation effective et efficiente de la médecine et de la pharmacopée traditionnelle à travers la réglementation, la réhabilitation et l'organisation de ce secteur.

- Permettre la collaboration entre les acteurs de la médecine moderne et ceux de la médecine traditionnelle par une intégration de la médecine traditionnelle à la médecine moderne [1].

Ainsi le PNPMT a recensé plus de 7000 tradipraticiens en 2007 [22] et plus de 2000 plantes traditionnellement utilisées par ces tradipraticiens dans diverses pathologies et traitant toutes sortes de maux [27].

Cependant il n'existe que très peu de données scientifiques sur les remèdes des tradipraticiens pouvant garantir leur fiabilité au consommateur.

Dans le souci de donner des informations sûres et fiables au consommateur, d'aider les tradipraticiens à améliorer la qualité de leurs remèdes et de répondre à la politique d'intégration de la médecine traditionnelle dans le système national de santé en Côte d'Ivoire, le Département de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique de l'UFR SPB a entrepris d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la qualité des remèdes traditionnels de santé à base de plantes, parmi lesquels le remède « Sarenta ». Une enquête préliminaire par **KOUA E J [16]** a mis en évidence un effet analgésique du remède « Sarenta ».

Objectif général : Notre travail à rechercher un potentiel effet antagoniste du remède « Sarenta » sur les récepteurs opioïdes endogènes chez la souris.

Objectifs spécifiques notre travail a:

- Evaluer l'effet protecteur du remède « Sarenta » contre la douleur induite par un stimulus thermique,
- Evaluer l'effet protecteur de « Sarenta » contre la douleur induite par l'immersion de la queue de la souris dans l'eau tiède en présence d'un antagoniste aux récepteurs morphiniques.
- Rechercher sa toxicité subaiguë.

Ce document qui retrace l'essentiel de notre travail se présente comme suit :

- Une première partie consacrée aux généralités sur la médecine traditionnelle, la douleur et la pharmacologie des médicaments analgésiques.
- Une deuxième partie présentera l'étude expérimentale développée en trois chapitres : le matériel et les méthodes utilisées, ensuite les résultats obtenus, enfin la discussion et nous terminerons par la conclusion et nos recommandations.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES

I- MEDECINE TRADITIONNELLE

1- HISTORIQUE

Depuis tous les temps, l'Homme pour se soigner a utilisé les plantes. Ce qui a permis de définir la médecine traditionnelle, mais également le développement de la médecine moderne, car Hippocrate et Galien ont tous deux utilisés les plantes pour guérir leurs patients [7].

En Afrique, après avoir été longtemps réprimées (par la colonisation), la médecine et la pharmacopée traditionnelles reviennent dans la conscience des autorités sanitaires des différents pays à la faveur de l'avènement du système de soins de santé primaires tel que défini à Alma-Ata.

La déclaration d'Alma-Ata (1978) a affirmé que les soins de santé primaires constituent le moyen qui permettrait d'atteindre « l'objectif de la santé pour tous d'ici l'an 2000 » dans le cadre d'un développement empreint d'un véritable esprit de justice sociale. Pour atteindre les objectifs de la santé pour tous, il a été demandé de faire recours, à l'échelon local, aux personnels de santé (médecins, infirmières, sages-femmes, auxiliaires et agents communautaires et selon le cas, aux praticiens traditionnels) tous préparés socialement et techniquement à travailler en équipe et à répondre aux besoins de santé exprimés par la collectivité [23].

De nos jours, certains pays d'Afrique ont entrepris des réformes afin d'avoir une meilleure couverture sanitaire en organisant le secteur de la médecine traditionnelle. Ainsi, l'OMS, par son comité d'experts chargés de la médecine traditionnelle, encadre les différents pays membres pour le développement de ce secteur.

2- DEVELOPPEMENT DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE

2.1 Définitions

2.2 La Médecine Traditionnelle

La médecine traditionnelle est définie comme un ensemble de connaissances, de techniques, de préparations et d'utilisations des substances et pratiques traditionnelles qui s'appuient sur les expériences vécues et les observations transmises de génération en génération et qui servent à diagnostiquer, prévenir, guérir des maladies ou éliminer un déséquilibre du bien-être physique, mental ou social [27].

2.3 Préparations à base de plantes

Les préparations à base de plantes comprennent les matières végétales en fragments ou en poudre, les extraits, teintures et huiles grasses, dont la production fait intervenir des opérations de fractionnement, de purification, de concentration ou d'autres procédés physiques ou biologiques. Elles comprennent également des préparations obtenues en faisant macérer ou chauffer des matières végétales dans des boissons alcoolisées et/ou du miel, où dans d'autres matières [27].

2.4 Ethnopharmacologie

L'ethnopharmacologie peut être définie par l'étude scientifique interdisciplinaire de l'ensemble des matières d'origine végétale, animale ou minérale, et des savoirs ou des pratiques s'y rattachant, que les cultures vernaculaires mettent en œuvre pour modifier les états des organismes vivants, à des fins thérapeutiques, curatives, préventives, ou diagnostiques [13].

2.5 Ethnobotanique

L'ethnobotanique est l'étude des relations entre l'homme et les plantes. C'est la partie de l'ethnobiologie traitant des rapports entre un groupe humain et la flore. [20]

3. Pratique de la médecine traditionnelle

La pratique de la médecine traditionnelle (MT), vécue de nos jours, remonte aux temps anciens où la médecine associait le surnaturel au naturel. Le surnaturel reposait sur la croyance en un monde de dieux, d'esprits, où les maladies prennent racine et d'où viennent des messages de connaissances et de soins aux malades. Elle a pris une autre forme dans sa conception aujourd'hui où l'on cherche à la moderniser et à l'intégrer dans nos systèmes de santé moderne reçus après la colonisation. L'utilisation de la médecine traditionnelle est basée sur l'usage des plantes et autres substances naturelles sous diverses formes et les modes d'acquisition de la connaissance de la thérapie traditionnelle varient d'un tradipraticien à un autre [16].

3.1 Les modes d'acquisition des savoirs traditionnels

La MT est un ensemble de savoirs et de savoir-faire, acquis par l'observation et l'expérience pratique, transmis de génération en génération par voie orale, rarement par écrits. En pratique, il faut considérer l'art traditionnel de soins, comme un ensemble de connaissances empiriques, acquises par l'une des voies suivantes: par la famille, par apprentissage de plusieurs années auprès de guérisseurs compétents, en dehors du cercle familial, par l'achat d'une recette jugée efficace après le traitement d'une affection donnée, par le pouvoir inné, dans ce cas la transmission se fait par les esprits (initiation, choix mystique), par révélation, après un rêve [16].

Certains tradipraticiens ont acquis leur savoir au terme d'un long périple à la recherche d'un remède contre une affection dont ils ont souffert eux-mêmes pendant plusieurs années, par auto apprentissage dans des livres, par des recherches personnelles verticales qui vont depuis l'ancêtre fondateur, jusqu'aux descendance futures [16].

3.2 Les acteurs de la médecine traditionnelle africaine [1].

Ils peuvent avoir plusieurs compétences :

- Les phytothérapeutes

Ils utilisent uniquement les vertus préventives et curatives des plantes pour soigner les maladies. Ils sont nombreux en milieu rural et l'on peut même affirmer que dans les familles africaines, les grand-mères ont la connaissance des plantes qui guérissent les maladies de leur progéniture.

- Les psychothérapeutes

Leurs techniques sont basées sur le vécu socioculturel du malade et sur la relation entre le tradipraticien et le malade. Ils utilisent la puissance du verbe et les incantations. Ils peuvent provoquer des chocs psychologiques libérateurs dans le mental du malade afin de rétablir l'harmonie et la santé du corps et de l'esprit.

- Les naturothérapeutes

Il s'agit d'une catégorie de spécialistes disposant de méthodes basées sur l'hygiène, la nutrition, le régime alimentaire et le choix approprié des aliments en fonction de l'état de santé. En fait ces spécialistes se rencontrent beaucoup plus dans les pays du Nord où la formation est assurée sur des données scientifiques. Leur présence en Afrique est récente.

- Les spécialistes des thérapies manuelles

Ils donnent des soins avec les mains nues ou armées d'instruments spécifiques. Ce sont des spécialistes des massages et des manipulations du corps visant à guérir les parties malades.

- Les spiritualistes

Dans ce groupe on identifie des acteurs spéciaux des troubles humains; certains ont la faculté de poser le diagnostic métaphysique des affections, ils sont des ritualistes, des devins, des spiritistes, des voyants, des occultistes et des féticheurs. D'autres se distinguent de ce groupe en ce sens qu'ils ont recours uniquement à des prières pour le rétablissement de la santé du malade; on y trouve les religieux (prêtres, prophètes et marabouts). Enfin les sorciers, cités à tort parmi les tradipraticiens de santé, sont des êtres humains doués de puissance surnaturelle qui agissent dans le sens de la nuisance de leurs semblables, mus par un instinct de jalousie, de méchanceté et de cruauté.

- Les herboristes

Ils connaissent les usages des substances médicinales d'origine essentiellement végétale et assurent leur vente à ceux qui en ont besoin.

- Les médico-droguistes

Ils connaissent les usages des substances médicinales d'origine végétale, animale et minérale, et en assurent la vente à ceux qui les recherchent. On peut y classer les vendeurs(es) de médicaments traditionnels sur les marchés.

- Les accoucheuses traditionnelles (matrones)

Elles procèdent aux accouchements, et prodiguent à la mère et au bébé, des soins traditionnels qui sont reconnus et en vigueur dans leur collectivité.

- Les guérisseurs

Ce sont des thérapeutes traditionnels qui traitent par des méthodes extra médicales. Ils sont capables de diagnostiquer les affections et de prescrire les plantes médicinales appropriées.

Ils acquièrent leur pouvoir par initiation et par transmission.

- Les rebouteux

Ils guérissent par des procédés empiriques les luxations, les fractures, les entorses et les douleurs articulaires.

4. Intégration de la médecine traditionnelle dans les soins de santé

Nous nous intéresserons dans ce paragraphe au développement de la médecine traditionnelle en Afrique de façon générale et en Côte d'Ivoire en particulier.

4.1 En Afrique

La médecine traditionnelle a été longtemps utilisée en Afrique par nos ancêtres avant la colonisation jusqu'à nos jours.

Ce n'est qu'en 1968 que l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA) devenue Union Africaine (UA) a exprimé un réel attachement et un intérêt pour la promotion et la valorisation de la médecine traditionnelle au cours d'un symposium sur les plantes médicinales et la pharmacopée africaine tenu à Dakar (Sénégal). En 2000, le Comité régional de l'OMS pour l'Afrique a adopté une stratégie (résolution **AF/RC50/R3**) en vue de promouvoir le rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé [26]. L'objectif principal était d'intégrer la médecine traditionnelle dans les soins de santé primaires nationaux au côté de la médecine moderne, par la promotion de la qualité, de l'innocuité et de la tolérance des préparations traditionnelles en définissant des normes. Elle avait également pour objectif de faciliter l'accès des soins de la MT aux populations les plus pauvres. En 2008, les ministres de la Santé de 46 pays africains réunis à Ouagadougou, capitale du Burkina Faso, ont décidé de renforcer les actions et d'intégrer la médecine traditionnelle à la médecine moderne. En 2010, 22 pays faisaient de la recherche sur des médicaments à

base de plantes en utilisant les lignes directrices de l'OMS. Par la suite, quatre pays ont inclus des médicaments à base de plantes dans leurs listes nationales de médicaments essentiels [30].

Ainsi, l'OMS a recommandé d'apporter aux pays africains, outre un appui technique, la formation des tradipraticiens et la mise en place de cadres conventionnels et juridiques adéquats pour une meilleure collaboration des deux formes de médecine. La stratégie de l'OMS vise notamment à aider les pays africains à développer "des industries locales viables pour améliorer l'accès aux remèdes traditionnels [31].

4.2 En Côte d'Ivoire

La médecine traditionnelle assurait la majeure partie de la couverture des besoins sanitaires des populations pendant la période précoloniale (avant 1893). Elle a été proscrite pendant la colonisation (1893-1960) au profit de la médecine moderne importée, la médecine traditionnelle devient une composante de la politique sanitaire en août 1995 [1]. En 1998, il a été créé une sous- direction de la médecine traditionnelle rattachée à la direction des établissements et professions sanitaires. L'arrêté ministériel n° 409/CAB/MSPH du 28 décembre 2001 portant création du Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle (PNPMT).

Le Ministère en charge de la Santé a mené une enquête auprès des tradipraticiens et recensé plus de 2000 plantes traditionnellement utilisées dans diverses pathologies et traitant toutes sortes de maux dont l'hypertension artérielle, le paludisme, la douleur, l'inflammation et la fièvre [27]. En 2007, un document fixant les objectifs, les stratégies et les grandes orientations de politique nationale en matière de médecine traditionnelle a été adopté. Une unité de médecine traditionnelle a été créée en 2013 au sein du centre hospitalier et universitaire de Treichville et une vitrine dans les locaux de l'OMS à Abidjan.

3- CADRE LEGISLATIF D'EXERCICE DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE

Des avancées notables ont été constatées depuis la création du PNPMT, cependant le secteur de la médecine traditionnelle reste encore insuffisamment organisé, gangrené par des usurpateurs et faux praticiens. Ils constituent un danger pour la santé publique, du fait de la fabrication de leurs préparations dans des conditions d'hygiène précaire.

L'Etat ivoirien en vue d'améliorer l'image, la crédibilité et garantir la qualité des produits de la médecine traditionnelle a soumis un projet de loi relatif à l'exercice et à l'organisation de la médecine et de la pharmacopée traditionnelles en 2015 et qui a été voté par l'Assemblée Nationale le 17 juillet 2015. Il a par la suite pris un décret portant code d'éthique et de déontologie des praticiens de Médecine et de Pharmacopée traditionnelles.

4- REGLEMENTATIONS DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

La situation juridique des préparations à base de plantes varie d'un pays à l'autre. Les points communs sont les suivants :

La description des plantes dans une monographie de pharmacopée, la revendication d'un effet thérapeutique, les ingrédients ou les substances prévues et les périodes d'utilisation.

Les produits reconnus comme thérapeutiques peuvent être commercialisés sans évaluation scientifique par l'organe de réglementation. En outre une enquête sur les praticiens doit être menée pour identifier les zones naturelles de croissance des plantes utilisées, évaluer le produit par des études botaniques, chimiques et pharmacologiques et améliorer le contrôle de la qualité ceci pour aboutir à des médicaments traditionnels améliorés [29].

En Côte d'Ivoire, il n'existe pas de texte réglementaire pour l'homologation des médicaments à base de plantes.

L'OMS classe les médicaments traditionnels en quatre catégories [26] :

Catégorie 1 :

Médicament préparé par un tradipraticien pour un malade donné.

Catégorie 2 :

Médicaments d'usage populaire et commercial. Le tradipraticien doit présenter dans son dossier technique les modules suivants : le module pharmaceutique, analytique, pharmacologique, clinique et toxicologique.

Catégorie 3 :

Médicaments issus d'institut de recherche. Le dossier technique doit contenir les modules suivants : le module pharmaceutique, analytique, pharmacologique, clinique et toxicologique. Il doit contenir le rapport de recherches effectuées sur le médicament.

Catégorie 4 :

Médicaments assimilables aux spécialités pharmaceutiques. Le dossier technique doit contenir les modules suivants : le module pharmaceutique, analytique, pharmacologique, clinique et toxicologique. Il doit contenir le rapport des experts.

5- IMPORTANCE ECONOMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE

5.1 Importance économique

Dans les pays développés, la médecine traditionnelle est de plus en plus populaire. Selon les estimations, jusqu'à 80 pour cent de la population s'est déjà essayé à des thérapies comme l'acupuncture ou l'homéopathie.

Selon l'OMS, le marché mondial des plantes médicinales, en expansion rapide, représente plus de US \$60 milliards par an [28] et aurait dépassé les US \$83 milliards en 2012. Le chiffre d'affaires total de la vente des médicaments ayurvédiques était estimé à 6 millions de dollars US en 1980, 800 millions vingt ans plus tard et un milliard \$ US en 2004 [6]. Selon BBC research, le marché mondial des médicaments à base de plantes aurait atteint près de 33 milliards \$ US en 2013, enregistrant un taux de croissance annuel de 11 %.

5.2 Pharmacopée traditionnelle, source de médicaments conventionnels

La médecine moderne manque de nouveaux traitements. En effet, il faut plusieurs années pour qu'un nouveau médicament franchisse toutes les étapes pour sa commercialisation et la progression de la résistance aux médicaments pourrait expliquer la nécessité pour que les chercheurs et les sociétés pharmaceutiques trouvent de toute urgence de nouvelles sources de traitements, notamment la médecine traditionnelle.

Quelques grands succès ont ravivé l'intérêt pour la médecine traditionnelle, qui se révèle être une source de traitements efficaces et lucratifs.

Tableau I : Quelques médicaments modernes issus de la médecine traditionnelle [35]

Médicament	Propriétés	Extrait	Utilisation
Artémisinine	Antipaludique	Produit à partir d'une plante chinoise, le Qinghao, ou absinthe chinoise sucrée	La médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des fièvres et des coups de froid
Etoposide	Anticancéreux	Synthétisée à partir de la podophyllotoxine produite par la pomme de mai ou podophylle pelté	Plusieurs traitements dans les médecines chinoise, japonaise et asiatique
Hirudine	Anticoagulant	Glandes salivaires des sangsues, produites actuellement par le génie génétique	Remèdes traditionnels utilisés partout dans le monde, de la médecine Shui Zhi en Chine au 18ème Siècle à la médecine européenne au 19ème.
Opiacés	Analgésique	Graines d'opium non mûres	Utilisés par les médecines traditionnelles arabe, chinoise, européenne, indienne et nord-africaine pour soulager la douleur et traiter plusieurs maladies, notamment la diarrhée, la toux et l'asthme.
Quinine	Antipaludique	Ecorce du quinquina	Médicaments traditionnels pour le traitement des fièvres et frissons en Amérique latine

II. LA DOULEUR

1. Définitions

1.1 La douleur

La douleur est définie par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage » [11].

Il faut distinguer la douleur aiguë, symptôme d'une lésion, de la douleur chronique, qui est une maladie à part entière.

On parle de douleur chronique après un délai d'évolution de 3 à 6 mois [12].

1.2 Les différents types de douleurs

Pour optimiser le traitement de la douleur, il est indispensable de distinguer les différents types de douleur et de comprendre leurs origines. En effet, le traitement est radicalement différent selon le type de douleur en jeu. On peut opposer la douleur aiguë, signal d'alarme d'un dommage tissulaire, à la douleur chronique, maladie à part entière avec un important retentissement psychosocial. Toutefois, les progrès de la neurophysiologie permettent de définir aujourd'hui quatre grandes catégories fonctionnelles de douleurs : les douleurs par excès de nociception, les douleurs inflammatoires, les douleurs neurogènes et les douleurs fonctionnelles. Il y a la possibilité de douleurs psychogènes, mais ce type est une situation plus rare et il est difficile de séparer complètement la composante psychologique d'autres facteurs pouvant influencer la perception de la douleur [3].

a. Les douleurs nociceptives

Les douleurs nociceptives (ou douleurs par excès de nociception) sont de loin les plus fréquentes. Elles sont généralement transitoires et font suite à une stimulation nociceptive qui peut être thermique, mécanique ou chimique. Elles jouent un rôle important dans les réflexes nociceptifs ou réflexes de retrait et sont donc nécessaires pour la survie. Elles se distinguent selon leur origine en douleurs nociceptives somatiques et douleurs nociceptives viscérales.

b. Les douleurs inflammatoires

Les douleurs inflammatoires s'expliquent par une hyperalgésie associée au processus de réparation tissulaire à la suite d'une lésion, soit l'inflammation. Elles jouent un rôle protecteur de la région lésée et participent à la guérison de la blessure.

c. Les douleurs neurogènes

Les douleurs neurogènes sont dues à des lésions du système nerveux, que ce soit au niveau périphérique (section de nerf, compression, neuropathie diabétique ou alcoolique, douleurs régionales complexes...) ou central (traumatisme médullaire, syndrome thalamique...).

d. Les douleurs fonctionnelles

Les douleurs fonctionnelles s'expliquent par une dysfonction du système nerveux central qui active des systèmes excitateurs qui vont potentialiser la douleur ou encore bloquer les systèmes endogènes de contrôle de la douleur.

e. Les douleurs psychogènes

Les douleurs psychogènes regroupent toutes les douleurs que l'on ne sait pas classer dans une des catégories précédentes. Ce sont des douleurs sans lésions apparentes, malgré un bilan médical approfondi. Leur dimension essentielle semble résider dans le psychisme, avec l'intervention de phénomènes psychologiques amplifiant la sensation douloureuse.

III. PHARMACOLOGIE DES MEDICAMENTS ANALGESIQUES

Classification et propriétés pharmacologiques

1. Classification pharmacologique [8]

1.1 Analgésiques non morphiniques (ANM)

Les ANM sont des médicaments qui, administrés par voie générale, diminuent les sensations douloureuses sans entraîner de perte de conscience.

Leur activité analgésique, doublée ou non d'une activité anti-inflammatoire et/ou antipyrétique, est généralement moins importante que celle des morphiniques.

1.2 Analgésiques Morphiniques

Les AM ou analgésiques narcotiques sont des médicaments qui, administrés par voie générale, abolissent sélectivement et selon un mécanisme central les sensations douloureuses.

Leur administration répétée entraîne une tolérance acquise chronique et une dépendance psychique et physique.

TABLEAU II : Classification pharmacologique des analgésiques [8]

TYPE	SPECIFICITE		QUELQUES EXEMPLES
Analgésiques morphiniques		Purs	Néfopam
	non	Antipyrétiques	Paracétamol
		Antipyrétiques et Anti-inflammatoires	Ibuprofène
		Anti-inflammatoires(AINS)	Salicylés <ul style="list-style-type: none"> • arylcarboxyliques (diclofenac, ketoprofene), • oxicams (piroxicam), • coxibs (celecoxib), • fenamates (acide niflumique), • indolés (indométacine), • pyrazolés (butazolidine) • autres AINS (nimésulide)
Analgésiques morphiniques		Faibles Agonistes	Codéine
			Tramadol
		Agonistes	Morphine
			Péthidine
		Forts Antagonistes	Naloxone
			Nalbuphine
		Agoniste mixtes	Buprénorphine
			Pentazocine

2. Classification OMS [26]

En fonction de leur site d'action, on distingue deux grandes classes : les antalgiques à action périphérique (niveau I) et les antalgiques à action centrale (niveau II et III). Pour ces derniers, il faut différencier les opioïdes faibles (niveau II) et les opioïdes forts (niveau III).

C'est l'intensité de la douleur qui va guider la conduite thérapeutique et le choix du médicament. Les antalgiques de niveau I sont proposés pour les douleurs d'intensité faible, les antalgiques de niveau II sont prescrits pour les douleurs d'intensité modérée et les antalgiques de niveau III sont réservés aux douleurs d'intensité fortes ou sévères.

Antalgiques de niveau I (douleur légère à modérée : entre 0 et 4 sur une EVA) : Ils agissent principalement sur les récepteurs périphériques, bien que certains d'entre eux passent la barrière hémato-encéphalique et ont une action centrale. Ils interfèrent avec la synthèse des prostaglandines et la production des substances algogènes. Ils n'ont aucune action neurovégétative, ni psychodysléptique.

Antalgiques de niveau II (douleur modérée à forte : entre 4 et 6 sur une EVA) : ce sont les opioïdes « faibles », ils passent la barrière hémato-méningée et ils ont le même mécanisme d'action que la morphine. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association.

Antalgiques de niveau III (douleur forte à sévère : entre 6 et 10 sur une EVA) : Ils sont dits centraux, car leur action s'exerce au niveau du système nerveux central, par couplage sur les récepteurs opiacés. On distingue plusieurs groupes de molécules opiacés (Tableau 2).

Tableau III : Classification des antalgiques selon l’OMS [26]

NIVEAUX	QUELQUES EXEMPLES		
	Paracétamol		(Doliprane®)
NIVEAU I	Acide acétylsalicylique		(Aspirine®)
Antalgiques non opioïdes	Anti-inflammatoires non stéroïdiens		
	Diflunisa		(Dolobis®)
	Nefopam		(Acupan®)
		Codéine ± paracétamol	
NIVEAU II	Codéine + paracétamol+ AAS		(Sedaspir®)
Antalgiques opioïdes faibles	Tramadol ± paracétamol		
	Poudre ou extrait d’opium		(AntalgexT®)
		Fentanyl	(Durogésic®)
	Purs Agonistes	Hydromorphone	(Sophidone®)
		Morphine Pethidine	(Actiskenan®), (Dolosal®)
NIVEAU III	Agonistes Mixtes	Buprénorphine	(Temgesic®)
Antalgiques opioïdes forts		Nalbuphine	(Nubain®)
		Pentazocine	(Fortal®)
	Antagoniste		Naloxone®
	Anti-comitiaux (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, clonazépan)		
	Corticoïdes		
Co-analgésiques	Neuroleptiques (phénothiazines)		
	Spasmolytiques		
	Antidépresseurs Tricycliques		

IV. Méthodes d'évaluation de l'efficacité analgésique d'un médicament

Plusieurs méthodes sont utilisées pour l'évaluation de l'activité analgésique des préparations traditionnelles à base de plantes. Ces méthodes sont réparties en deux groupes selon qu'elles soient d'orientation ou d'identification [19].

1. Méthodes d'orientation

Il s'agit du « Writhing » test ou test de contorsions abdominales chez les souris. Une formule mathématique a été proposée pour prédire la posologie chez l'homme à partir de l'ED50 déterminé chez la souris [21]. C'est un test peu prédictif et très sensible qui est réservé au criblage « screening » initial pour ne pas rater une substance potentiellement analgésique dans une préparation nouvelle.

2. Méthodes d'identification

Il s'agit ici d'évaluer l'activité analgésique périphérique ou centrale. Ces tests sont plus prédictifs.

Les tests les plus utilisés pour la recherche d'une activité analgésique périphérique sont le test d'irritation de la patte du rat au formaldéhyde [9] et le test de Randall et Selitto basé sur l'utilisation de stimuli mécaniques nociceptifs appliqués à la patte du rat [33].

Le test de « tail-flick » explore l'activité analgésique centrale des substances en utilisant un stimulus thermique sur la queue de la souris [5;15]. Le test de « l'immersion de la queue » explore l'activité analgésique centrale des substances en utilisant le réflexe de retrait de la queue induit par l'eau tiède comme un modèle de nociception c. Le test d'Amour et Smith explore aussi l'activité analgésique centrale des substances en irradiant la queue du rat par un

stimulus thermique [4]. Ces tests sont prédictifs des analgésiques centraux (les morphino-mimétiques) et ne le sont pratiquement pas des analgésiques mixtes agonistes-antagonistes et quasiment pas pour les antalgiques mineurs.

Nous avons d'autres tests qui explorent l'activité analgésique à savoir la méthode de "foot soaking" qui consiste à introduire la patte gauche du rat dans de l'eau tiède maintenue à 50 °C après administration de la substance à tester puis à mesurer le temps de retrait de la patte de l'animal [18] et le test de la plaque chaude.

V. METHODES D’EVALUATION DE LA QUALITE ET DE LA TOLERANCE [25]

1. Méthodes d’évaluation de la qualité : cas des préparations traditionnelles

Cette évaluation doit couvrir tous les aspects importants de l’évaluation de la qualité des médicaments à base de plantes. Tous les procédés utilisés devront être conformes aux bonnes pratiques de fabrication.

Les matières végétales brutes doivent comprendre : la dénomination botanique (genre, espèce, le nom de l’auteur qui l’a décrite), la partie de la plante utilisée (feuille, fleur, racine,..) et préciser si elle est utilisée fraîche ou sèche. Les constituants actifs devront être spécifiés ainsi que leur teneur. La charge microbienne doit être précisée et le numéro de lots certifié au préalable par un botaniste.

La préparation de la plante : la méthode doit être décrite de façon détaillée et toutes les substances ajoutées à la préparation doivent être précisées.

Le produit fini : le procédé et la formule de fabrication, y compris les excipients, devront être décrits en détail. Spécifier le produit fini, l’identification et la quantification doivent être possibles surtout pour le ou les principe(s) actif(s) pour garantir la qualité constante du produit. Des tests de stabilité et de conservation doivent être exécutés.

Des essais (pureté, teneur en eau, cendres totales, cendres insolubles dans l’acide chlorhydrique, éléments étrangers et indice d’amertume) pourront être effectués. Des normes générales pour les problèmes de contamination doivent être élucidées à savoir :

- Les résidus de pesticides doivent être recherchés par des méthodes d'analyse aux limites de tolérance prévu par la pharmacopée européenne.
- La contamination microbiologique doit être recherchée. Les critères d'acceptation définis pour les médicaments à base de plantes pour usage oral comprend : Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT), des levures/moisissures totales (DMLT), des microorganismes spécifiés (*E. coli* et bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires) et de salmonelles.
- Les métaux lourds doivent être recherchés.
- Les aflatoxines : Sauf indication contraire dans la monographie, la teneur en aflatoxine B1 des drogues végétales est au maximum de 2 g/kg. L'Autorité compétente peut également exiger que la teneur totale en aflatoxines B1, B2, G1 et G2 satisfasse à une limite de 4 g/kg.
- La contamination radioactive ; Dans certaines circonstances particulières, il y a lieu de considérer le risque de contamination radioactive.

2. Méthodes d'évaluation de l'innocuité : cas des préparations traditionnelles

Cette évaluation devra couvrir tous les aspects relatifs à la sécurité du produit. Si le produit est utilisé de façon traditionnelle sans qu'aucun effet nocif n'ait été mis en évidence, aucune mesure réglementaire restrictive particulière ne doit être prise, à moins que des données nouvelles n'exigent une révision de l'évaluation risque/bénéfice. Les effets indésirables signalés devront être documentés selon les procédures habituelles en matière de pharmacovigilance. Si des études toxicologiques (toxicité aiguë et chronique) ont été faites alors il faudra préciser la durée d'utilisation et la nature des affections traitées. Ces études devront être jointes à l'évaluation. La posologie devra être évaluée pour

apprécier le risque. Les risques de mauvaise utilisation ou de dépendance doivent être également déterminés.

3. Méthodes d'évaluation de l'efficacité

L'évaluation doit couvrir tous les aspects de l'efficacité :

Les effets pharmacologiques et cliniques des principes actifs, s'ils sont connus devront être spécifiés. Ainsi les indications thérapeutiques doivent être précisées et les preuves d'efficacité exigées dépendront du type d'indication.

Il faudra également préciser d'éventuelles associations médicamenteuses bénéfiques ou néfastes.

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I :
MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL

1- Type et cadre de l'étude

Cette étude transversale a été initiée par le laboratoire de Pharmacologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologique de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan (Côte d'Ivoire). Elle s'est déroulée de février à juin 2016 dans différents laboratoires, notamment ;

- Au laboratoire de pharmacologie, pharmacie clinique et thérapeutique pour la réalisation du test de l'activité analgésique,
- Au laboratoire Longchamp pour la toxicité subaiguë à travers les analyses des paramètres hématologiques et biochimiques,
- Au laboratoire national de santé publique (LNSP) pour la recherche de contamination microbiologique.

2- Matériel végétal : le remède « Sarenta »

Le remède « Sarenta » est un remède traditionnel de santé à base de plantes, vendu à Abidjan par un tradipraticien dénommé **Adou Tano Albert**. Il est l'auteur et le promoteur de ce remède qui figure dans les bases 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).

En effet, le remède « Sarenta » est élaboré à partir d'un cocktail de plantes médicinales, se présentant sous forme de suspension aqueuse de couleur brunâtre, à odeur particulière et au goût amer qui est conditionnée dans un flacon plastique de 500 ml.



Figure 1: Remède « Sarenta» en flacon de 500 ml

3- Matériel animal

a- Rat et Souris

L'étude a porté sur les rats blancs (*Rattus norvegicus* ou norvégien) de poids compris entre 160 et 230 g pour la toxicité subaiguë. Pour l'activité analgésique, nous avons utilisé les souris de type *Mus musculus* sans distinction de sexe et pesaient entre 18 g à 26 g.



Figure 2: Rat Wistar (*Rattus norvegicus*)



Figure 3 : Souris de type (*Mus musculus*)

b- Encagement et alimentation

Au laboratoire de pharmacologie de l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques d'Abidjan, les rats sont placés dans des cages en matière plastique avec un couvercle, munies de biberons contenant de l'eau potable. Une épaisse couche de sciure de bois est déposée au fond des cages et renouvelée tous les 2 à 3 jours.

Pour l'encagement, chaque lot est divisé en deux groupes de 5 rats de même sexe. Pour les besoins nutritionnels, les rats étaient nourris quotidiennement aux granulés et de l'eau potable à satiété.



Figure 4: Rats nourris avec de l'eau potable de robinet et granulés

4- Solvants, réactifs, substances de référence et appareillage

➤ Solvants, réactifs et substances de référence

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

- Eau distillée
- Ether
- Remède « Sarenta»
- Résidu sec du remède « Sarenta»
- NALOXONE MYLAN® (Naloxone) solution injectable
- MORPHINE COOPER® (morphine) solution injectable

➤ Appareillage et équipements

- Automate Sysmex-poch ®100i
- Automate Humanlyser ®2000
- Etuve de marque MEMMERT®
- Balance de précision OHAUS® pour peser les substances
- Balance TESTUT APELAB® pour peser la souris
- Balance OHAUS® pour peser les rats
- Bain-marie de marque MEMMERT®
- Chronomètre de marque PROLABO®
- Assiettes en porcelaine
- Spatules
- Pipette graduée 10ml
- Mortier et pilon
- Cage de contention de la souris
- Seringues à insuline 1 ml
- Seringues de 5ml

- Seringues 2 ml
- Seringue 10 ml
- Gants propres
- Marqueurs
- Tubes violet et rouge



Figure 5 : Bain-marie (MEMMERT®)



Figure 6 : Quelques matériels ayant servis au cours de l'étude

5- Matériels pour les études microbiologiques (recherche de la contamination microbienne)

- Balance analytique
- Tube à essai de 160mm
- Boite de pétri de 90 mm de diamètre en matière plastique
- Pipette de 1ml, 5ml, 10ml, graduées stériles
- Anse de platine
- Bain marie
- Etuve calibrée à 25°C, 30°C, 37°C, 44°C.
- Autoclave
- Pinces à dissection
- Papier filtre

II- METHODES

1- Recherche de la contamination microbienne

a. Principe (Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition)

Il s'agit de dénombrer les germes dont la quantité élevée ou la seule présence rendrait le produit impropre à la consommation.

La recherche se fera sur les milieux spécifiques des germes recherchés.

b. Mode opératoire

Préparer à partir de l'échantillon à analyser, 25 ml de la suspension mère en faisant la dilution décimale au 1/10^{ème} dans de la solution tampon au chlorure de sodium pH=7 nécessaire à l'ensemencement des différents milieux de culture correspondants :

- i. **Dénombrement des bactéries aérobies mésophiles** : Ensemencer 1ml de notre dilution sur le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja : **Milieu PCA** (2 boîtes de pétri). Incuber les boîtes de milieu PCA à 30°C pendant 3 jours et calculer le nombre d'unités formant de colonies par millilitre du produit.
- ii. **Dénombrement des levures et moisissures** : Ensemencer 1ml de la dilution sur le **milieu gélose Sabouraud-glucosé au chloramphénicol** à 25°C pendant 5 jours (2 boîtes de pétri) et calculer le nombre d'unités formant colonies par millilitre du produit.
- iii. **Dénombrement des entérobactéries** : Préparer le produit à examiner en utilisant comme produit de dilution le milieu liquide lactosé. Homogénéiser et incuber à 37°C pendant 2 h. Agiter le récipient, puis prélever 1 ml de l'homogénéisât qu'on inocule à 100 ml du milieu d'enrichissement pour les entérobactéries. Incuber à 37°C pendant 24 h. A partir de la culture, effectuer une subculture sur le milieu gélosé à la bile-violet cristallisé rouge neutre avec

glucose : Milieu **VRBG**. Incuber à 37°C pendant 24 h. On obtient une isolation sélective.

Interprétation : La croissance de colonies bien développées de bactéries gram négatif, généralement rouges ou rougeâtres, révèle une contamination. Déterminer le nombre le plus probable de bactéries.

- iv. **Recherche de *Escherichia coli*** : Ensemencer 1 ml de l'homogénéisât précédent dans 100 ml du milieu liquide de MacConkey puis incuber à 44°C pendant 48 h. Effectuer des subcultures sur **milieu gélosé de MacConkey** et incuber à 44°C pendant 48 h.

Interprétation : La croissance de colonies rouges, non mucoïdes, de bactéries gram-négatives en bâtonnets indique la présence possible d'*E. Coli*, à confirmer par des tests biochimiques appropriés (production d'indole).

- v. **Recherche de *Staphylococcus aureus*** : A partir de l'homogénéisât précédent, faire des subcultures sur milieu Baird Parker à 37°C pendant 48 h.

Interprétation : La croissance de colonies noires de cocci gram-positifs, entourées d'une zone claire, indique la présence de *S. aureus*.

- vi. **Recherche de *Salmonelles*** : A partir de l'homogénéisât, ensemencer 10 ml dans 100 ml du milieu liquide au tétra thionate-bile vert brillant à 43°C pendant 24 h. Effectuer des subcultures sur les **milieux eau-peptone-tryptophane (EPT)** à 37°C pendant 3 h et **Salmonelles-Shigelles (SS)** à 37°C pendant 24 h. Avec les colonies suspectes des deux milieux, ensemencer en surface et en profondeur le milieu gélose-fer-trois sucres.

Interprétation : La présence de salmonelles est provisoirement confirmée s'il apparaît dans les cultures en profondeur, mais non dans les cultures en surface, un virage de coloration du rouge au jaune généralement accompagné de formation de gaz dans la gélose, avec ou sans production de sulfure d'hydrogène. Une confirmation peut être obtenue par des tests biochimiques.

2- Obtention de résidu sec du remède « Sarenta»

Un volume de 50 ml de l'extrait aqueux du remède « Sarenta» a été mis dans une assiette en porcelaine et déposé à l'étuve pendant 72 heures. Le résidu sec obtenu est gratté puis trituré afin d'obtenir une poudre homogène. Cette poudre est récupérée dans un flacon hermétiquement fermé.

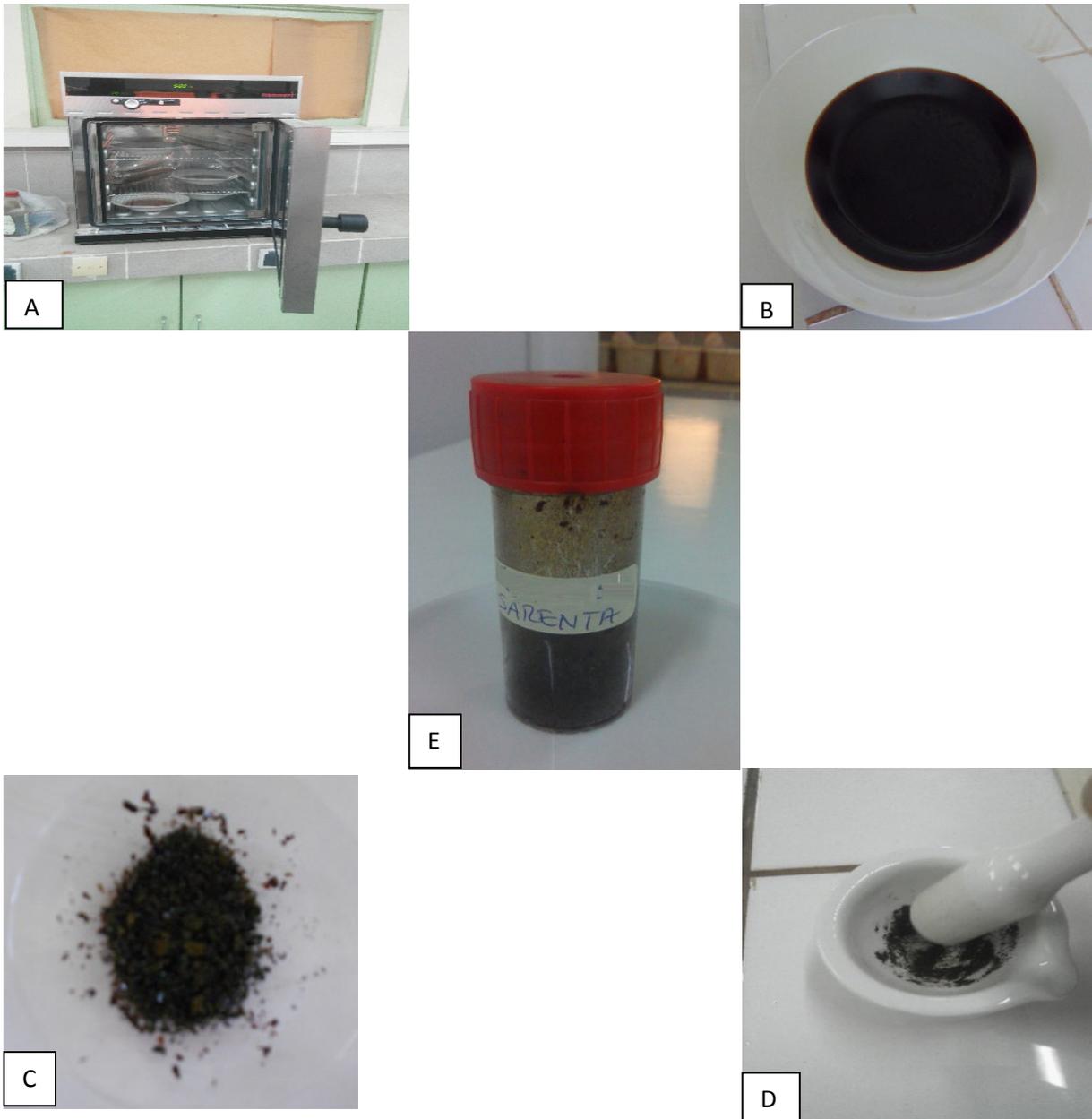


Figure 7: Procédé d'obtention de poudre du résidu sec du remède « Sarenta »

A : 1^{ère} étape : « Sarenta » à l'étuve

B : 2^{ème} étape : résidu sec dans une assiette en porcelaine

C : 3^{ème} étape : résidu sec gratté

D : 4^{ème} étape : trituration

E : 5^{ème} étape : flacon de la poudre homogène de « Sarenta »

3- Préparation de l'extrait à tester

Nous avons reçu des mains de Mr Tano Adou, un flacon de 500 ml du remède « Sarenta » préparé une semaine à l'avance pour la réalisation de notre étude.

Le volume de la substance d'essai à administrer par gavage aux rats dépend du poids de l'animal. Subséquemment nous avons déterminé le volume d'eau distillée à administrer au lot témoin sachant toutefois que ce volume est de 1 ml / 100 g de poids corporel (pc). En guise d'exemple, pour un rat pesant 162 g de poids corporel nous aurons :

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

V d'eau distillée —————> 162 g 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 aux lots essais, le volume de l'extrait aqueux du remède « Sarenta » à administrer a également été déterminé suivant les mêmes démarches que celles des lots témoins.

Aussi nous avons apprécié la dose en matière sèche du remède « Sarenta » selon le procédé suivant :

- Prélever un volume (V) de 50 ml du remède « Sarenta »,
- Renverser ce volume dans une assiette en porcelaine préalablement pesée permettant d'obtenir une masse (m_1).
- Mettre l'assiette contenant le remède « Sarenta » à l'étuve pour un séchage à 60°C pendant 72 heures
- Après le séchage, peser à nouveau l'assiette contenant le résidu sec pour ainsi obtenir une masse (m_2).

- la masse du résidu sec (M) contenu dans 50 ml du remède est obtenu en calculant la différence de masse de l'assiette avant et après séchage :

$$M = m_2 - m_1$$

- La concentration (C) est le rapport masse (M) résidu sur le volume (V) :

$$C = M / V$$

4- Etude de la toxicité subaiguë

5.1 Principe de l'essai

Il a été déterminé à partir de la ligne directrice de l'OCDE n° 407 du 16 octobre 2008 à la page 14. La méthode est basée sur l'administration quotidienne de la substance étudiée aux rats par voie orale pendant une période de 28 jours à la même dose. Chaque jour au cours de cette période, les animaux sont examinés soigneusement afin de déceler tout signe de toxicité. Le rapport de cette étude inclut les résultats d'observations cliniques et fonctionnelles, des mesures de poids, des données hématologiques et biochimiques.

5.2 Mode opératoire

Dans le cadre de notre étude 20 rats Wistar de sexe mâle et femelle dont le poids variait entre 160 g et 230 g ont servi d'animaux d'expérience. Ces animaux ont été répartis au hasard en 2 lots (témoin et essai) de 10 animaux par lot dont 5 et 5 mâles femelles :

- Lot 1 (témoin) : recevait de l'eau distillée 1 ml/100 g de poids corporel.
- Lot 2 (essai mâle): recevait une dose de 1 ml/100g de poids corporel du remède « Sarenta» à la dose du thérapeute.

Après avoir été pesés, les animaux recevaient leurs doses par gavage chaque matin 7 jours sur 7 pendant 28 jours. Avant l'administration de « Sarenta » ils sont l'objet d'un examen clinique général.

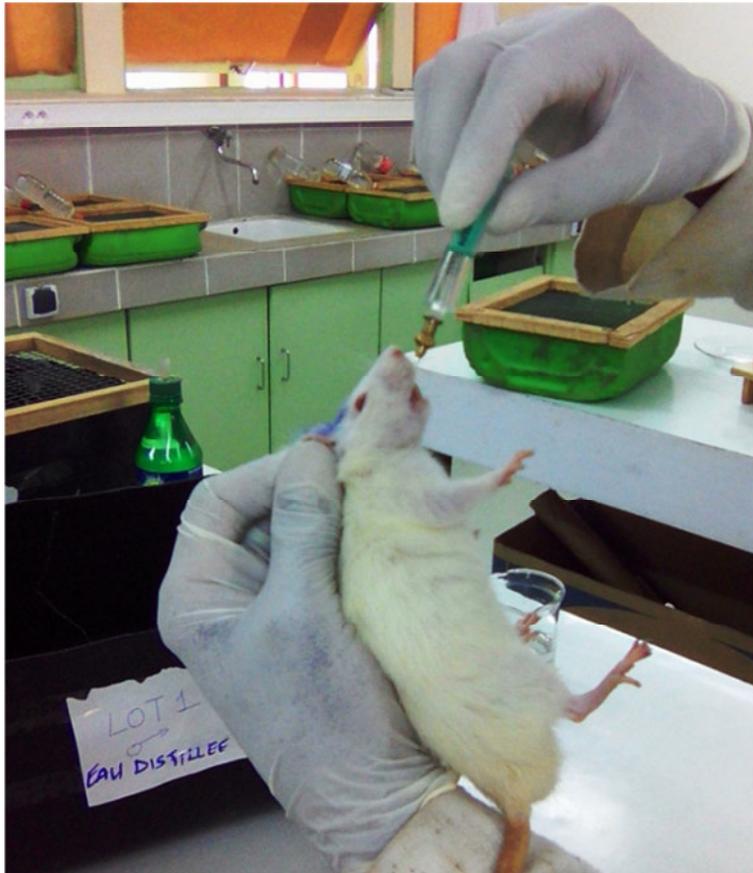


Figure 8: Rat recevant de l'eau distillée par gavage

A la fin de notre essai, les animaux ont été mis à jeun durant la nuit du 28^{ème} au 29^{ème} jour de l'essai. Puis des échantillons de sang ont été prélevés le 29^{ème} jour à 10 h par ponction cardiaque, et stockés dans des conditions appropriées c'est-à-dire dans une glacière avec un réfrigérant avant d'être transportés au laboratoire Longchamp d'Abidjan plateau pour des analyses biologiques.

5.3 Prélèvement sanguin

Nous avons prélevé le sang par la technique de la ponction cardiaque. C'est une méthode de routine qui nécessite une anesthésie, pour cela nous avons utilisé l'éther. L'animal anesthésié est placé en décubitus dorsal, nous avons ensuite identifié l'endroit où les battements cardiaques sont les plus perceptibles

à la palpation. On a introduit une aiguille montée dans la paroi thoracique au niveau du cœur pour le prélèvement sanguin. Le sang afflue en jets dans la seringue lorsque la ponction est bonne. Sinon, Il faut alors retirer doucement l'aiguille et la repositionner. Cette technique permet de recueillir 2 à 5 ml de sang.



Figure 9: Prélèvement sanguin par ponction cardiaque

- Quelques critères de conformité des échantillons

- 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 c'est-à-dire remplir d'abord le tube sec et par la suite le tube contenant l'anticoagulant tel que l'Éthylène Diamine Tétra Acétique (EDTA), 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.

- Utiliser le tube convenant à l'examen à réaliser. Pour notre étude nous avons utilisé :
 - les tubes violets contenant l'EDTA pour les paramètres hématologiques
 - les tubes rouges ou tubes secs pour les paramètres biochimiques.

5.4 Analyses des paramètres hématologiques et biochimiques

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

A partir du sang contenu dans le tube violet (EDTA), la numération globulaire et les constantes érythrocytaires ont été déterminés à l'aide de l'automate Sysmex-poch 100i.

Le sang des tubes secs a été centrifugé à 3000 tours/minute pendant 5 minutes. Les paramètres biochimiques ont été dosés sur le sérum grâce à l'automate Humanlyser 2000.

5- Recherche de l'activité analgésique

5.1 Principe du test de l'immersion de la queue de la souris dans l'eau tiède.

Il est basé sur le réflexe de retrait de la queue induit par l'eau tiède comme un modèle de nociception. Il a été effectué selon la méthode décrite par (**Janssen et al, 1963**).

5.2 Mode opératoire

Les animaux ont été divisés en huit groupes de six souris chacun dont 1 lot témoin et 7 lots essais. Le volume administré à chaque animal était fonction du poids corporel à raison de 10 ml/kg pc :

- lot 1 témoin a reçu l'eau distillée à raison de 10ml/kg pc par gavage.
- lot 2 a reçu la morphine, substance de référence à raison de 5 mg/kg pc par injection intra péritonéale
- lot 3 a reçu « Sarenta » à 5 mg/kg pc par gavage
- lot 4 a reçu « Sarenta » à 50 mg/kg pc par gavage
- lot 5 a reçu « Sarenta » à 100 mg/kg pc par gavage

Pour évaluer la participation possible des récepteurs opioïdes, nous avons administré en intra péritonéale la naloxone à raison de 1 mg/kg pc pour bloquer les récepteurs morphiniques. Ainsi,

- lot 6 a reçu la naloxone à 1 mg/kg pc en ip et 15 minutes plus tard on a administré la morphine à 5 mg/kg pc en ip
- lot 7 a reçu la naloxone à 1 mg/kg pc en ip et 15 minutes plus tard on a administré le « Sarenta » à 50 mg/kg pc par gavage
- lot 8 a reçu la naloxone à 1 mg/kg pc en ip et 15 minutes plus tard on a administré le « Sarenta » à 100 mg/kg pc par gavage

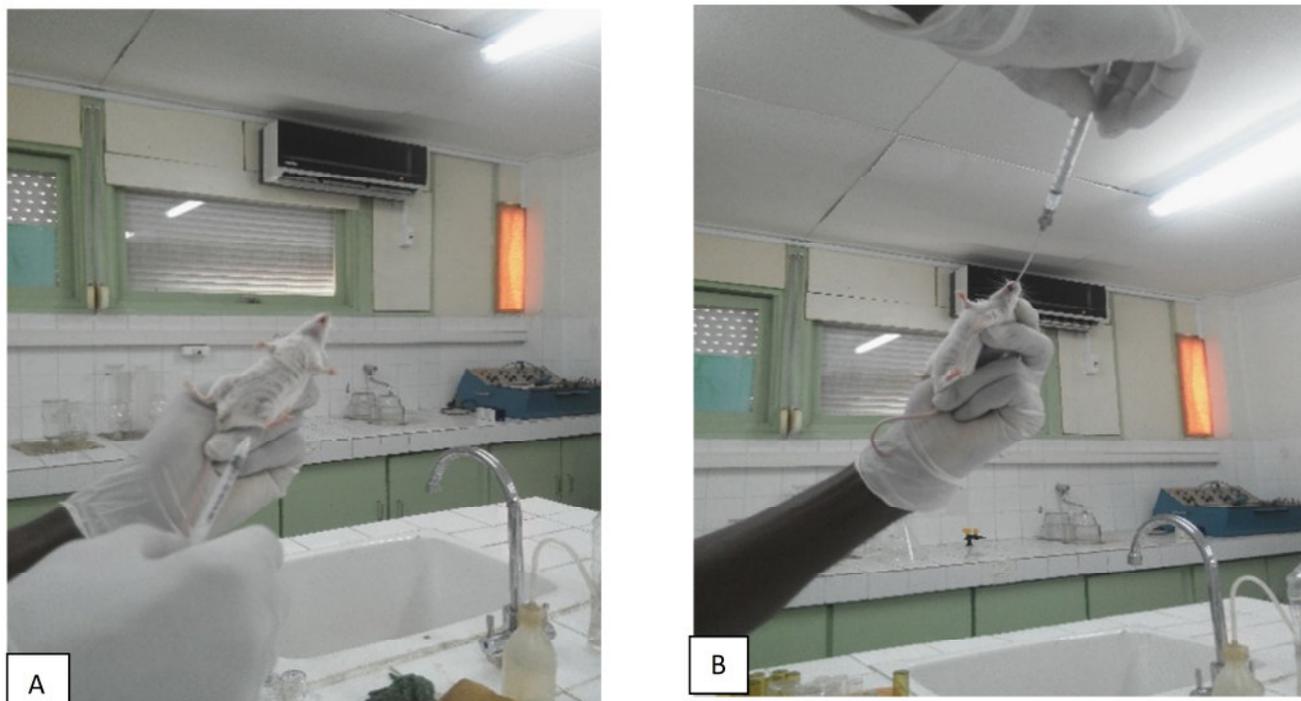


Figure 10 : Injection péritonéale et gavage de la souris
A : Injection péritonéale
B : Gavage de la souris

Il convient de noter que le remède « Sarenta », la morphine et la naloxone ont été dilués dans l'eau distillée.

Trente minutes après l'administration des différentes substances, on a plongé la queue de chaque animal dans l'eau tiède à une température de $55 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$

Le temps de latence (en seconde) est le temps mis par l'animal pour retirer sa queue clairement de l'eau. Un temps de suspension de 15 s a été utilisé pour éviter des dégâts tissulaires.

Nous avons utilisé le bain marie de marque MEMMERT pour produire la chaleur et un thermomètre à mercure nous a permis de vérifier la température de l'eau. Au début de chaque épreuve, la souris était immobilisée dans une cage de contention en plexiglas. Un chronomètre (PROLABO) nous a servi à prendre le temps de réaction de l'animal. Nous avons plongé la queue de la souris dans l'eau tiède trois fois de suite avec 1mn d'intervalle.



Figure 11: Plongée de la queue de la souris dans l'eau tiède

Nous avons calculé la moyenne (**m**) des temps de retrait de la queue de chaque souris : $m = (t_1 + t_2 + t_3) / 3$;

Nous avons par la suite calculé la moyenne des moyennes (**M**) dans chaque lot de souris : $M = (m_1 + m_2 + m_3 + m_4 + m_5 + m_6) / 6$

Nous avons enfin calculé le pourcentage de protection de la queue selon la formule suivante :

$$EP (\%) = (M_2 - M_1) / (T_{max} - M_1) \times 100$$

- **EP(%)= pourcentage de l'effet protecteur de la souris.**
- **M1= moyenne du temps de retrait du lot témoin**
- **M2 = moyenne du temps de retrait du lot essai**
- **Tmax = temps maximal d'exposition de la queue de l'animal**

Le EP nous permet de savoir si le remède « Sarenta » aura un potentiel effet antagoniste sur des récepteurs aux opioïdes ou non.

6- ANALYSE ET TRAITEMENT DES DONNEES

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS v18.0, Excel (office 2013). La comparaison de la moyenne des mesures au lot témoin et au produit de référence a été faite à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon au risque 5%. Lorsque le p calculé est inférieur à 0,05 la différence est considérée comme significative.

CHAPITRE II : RESULTATS

I- RECHERCHE DE LA CONTAMINATION MICROBIENNE

TABLEAU IV : Résultats d'analyse microbiologique du remède « Sarenta »

EXAMEN MICROBIOLOGIQUE (Selon la pharmacopée française 10 ^{ème} édition)	RESULTATS	NORME (Selon la pharmacopée française 10 ^{ème} édition)
Dénombrement des germes aérobies mésophiles dans 1 ml (Gélose PCA 30°C pendant 72heures)	10 UFC/ml	< 10 ⁴ UFC/ml
Dénombrement des levures et moisissures dans 1 ml (Gélose sabouraud + Chloramphénicol 25°C pendant 5 jours)	10 UFC/ml	< 10 ² UFC/ml
Recherche et dénombrement des entérobactéries dans 1ml (Gélose VRBG 37°C pendant 24 heures)	10 UFC/ml	< 10 ² UFC/ml
Recherche d' <i>Escherichia coli</i> dans 1 ml (Milieu Rapid E. coli 44°C pendant 48 heures)	ABSENCE	ABSENCE
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i> dans 0,1g (Gélose Baird Parker 37°C pendant 48 heures)	ABSENCE	ABSENCE
Recherche des salmonelles dans 10ml (EPT 37°C pendant 3 heures) (RV 37°C pendant 24 heures) (SS 37°C pendant 24 heures) Adaptation de NF V 08-052	ABSENCE	ABSENCE

A travers le tableau nous pouvons dire que l'échantillon du remède « Sarenta » mis à notre disposition est conforme aux normes microbiologiques de la Pharmacopée Française 10^{ème} édition relatives aux préparations pour administration orale contenant des matières premières d'origine naturelle.

II- CALCUL DE LA DOSE DE « Sarenta » EN FONCTION DU POIDS

1- Calcul de la concentration de « Sarenta »

✚ **Formule : $C=M/V$**
(C= concentration de « Sarenta » M=masse ; V=volume)

✚ **Calcul de la Masse du résidu sec (M) :**
- Masse assiette vide (m_1)=391,06g
- Masse de l'assiette après séchage (m_2) =392,12g
➤ $M= m_2 - m_1 = 392,12 - 391,06 = 1,06g$

✚ Soit **V= 50ml** le volume de « Sarenta » employé pour l'obtention du résidu sec

✚ Alors : $C = 1,06/50 = 0,021g/ml$ soit 21mg/ml

$C = 21mg/ml$

2- Détermination de la dose thérapeutique de « Sarenta » en fonction du poids corporel

Exemple : Cas d'un adulte de 70 kg

Chez un adulte de 70kg le volume prescrit par le tradipraticien est deux cuillères à soupe de 15 ml une fois par jour soit un total de 30 ml par jour. Sachant que le remède à une concentration de 21 mg/ml (voir le précédent calcul), calculons la dose adulte :

Dose = concentration × volume ;

1 ml	—————→	21 mg
30 ml	—————→	x

D'où : $x = 30 \times 21 / 1 = 630$ mg

Soit **une dose de 630 mg /70 kg autrement dit 9 mg/kg**

Dose thérapeutique = 9 mg/kg

On en déduit que la dose maximale du thérapeute est de **9 mg/kg** de résidu sec du remède.

III- LA TOXICITE SUBAIGUË

1- Effets du remède « Sarenta » 9 mg/kg sur l'évolution du poids corporel

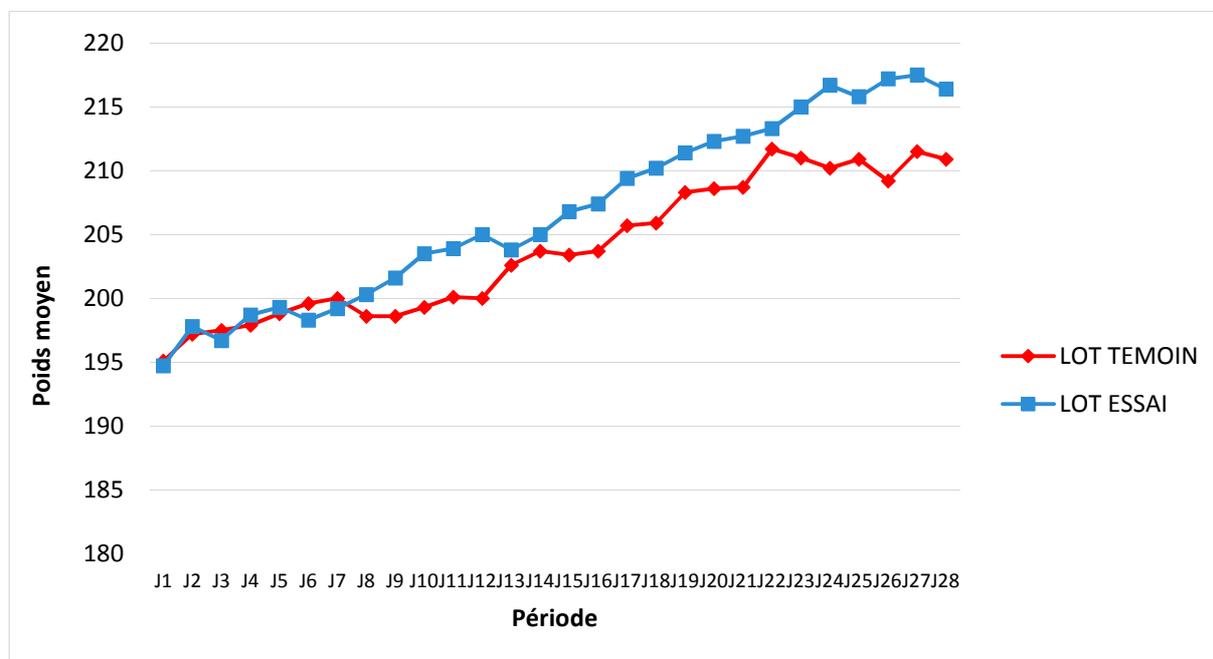


Figure 12: Effet du remède « Sarenta » à la dose de 9 mg/kg sur le poids des rats après 28 jours d'administration par voie orale.

Nous avons observé une évolution de poids dans les deux lots.

Tableau V : Variation du poids moyen des rats à la dose de 9 mg/kg pc

Produits administrés	Poids moyen à J1 (g)	Poids moyen à J28 (g)	Variation du poids	Test de Student
Eau distillée (témoin)	194,90	210,9	15,8	0,001
Sarenta 9 mg/kg	194,9	216,4	21,7	0,007

*Les données indiquent la moyenne pondérale \pm écart type ; n= 6 pour chaque groupe ; *p< 0,05 = différence significative par rapport au lot témoin (Test de wilcoxon).*

Tous les animaux du lot essai et ceux du lot témoin ont eu un gain en poids pendant toute la durée de l'étude. Cependant, ce gain n'est pas significativement différent ($p>0,05$).

2- Effet du remède « Sarenta» sur les paramètres hématologiques

Tableau VI: Effet du remède « Sarenta» 9 mg/kg pc sur quelques paramètres hématologiques

Paramètres hématologiques	Lot eau Distillée	Lot« Sarenta » 9 mg/kg	<i>p-value</i>
Hématies (10⁶/mm³)	6, 527 75	8, 036	0,27
Hémoglobine (g/dl)	12,195	13,56	0,42
Hématocrite (%)	38,6125	42,76	0,51
VGM (μ³)	59,7	60,6	0,52
TCMH (pg)	18,695	19,13	0,42
CCMH (%)	31,1	31,6	0,51
Globules blancs (10³/mm³)	12, 2925	12,280	0,67
Plaquettes (10⁶/mm³)	0,943 575	1,057 1	0,049*
Lymphocytes (10³/mm³)	2, 6558	2, 4290	0,0001**
Polynucléaires neutrophiles	9 317,925	9 430,6	0,0001**

*Les valeurs sont données en moyenne ± Ecart type; n= 10 pour chaque groupe ; *p< 0,05 = différence significative par rapport au lot témoin (eau distillée) par le test de wilcoxon ; CCMH: concentration corpusculaire moyen en hémoglobine ; TCMH: teneur corpusculaire moyen en hémoglobine; VGM: volume globulaire moyen.*

Les résultats ont montré que le remède « Sarenta » n'a pas eu d'effet significatif sur les éléments figurés du sang dans leur majorité. Les valeurs qui sont significativement différentes du lot témoin, restent dans la limite de la normale (plaquettes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles).

3- Effet du remède « Sarenta » sur les paramètres biochimiques

Tableau VII: Effet du remède « Sarenta » sur quelques paramètres biochimiques

Paramètres biochimiques	Lot eau distillée	Lot « Sarenta » 9mg/kg	<i>p-value</i>
Glycémie (g/l)	0,92	0,96	0,1
ALAT (UI/l)	120,525	64,75	0,001*
ASAT (UI/l)	280	177,3	0,001*
Urée (g/l)	0,361	0,445	0,001*
Créatinine (mg/l)	5,44	4,41	0,0001*
Protéines Totales (g/l)	67,67	64,86	0,52
Cholestérol Total (g/l)	0,638	0,647	0,51

*Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type; n= 10 pour chaque groupe ; * $p < 0,05$ = différence significative par rapport au lot témoin (eau distillée) par le test de wilcoxon ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT: aspartate aminotransférase.*

Les valeurs du glucose et les protides totaux et cholestérol total n'ont pas été perturbés ($p > 0,05$). Par contre, les transaminases (transaminase glutamiques oxaloacétiques et pyruviques), l'urée et la créatinine ont eu une différence significative ($p < 0,05$) comparé au lot témoin.

IV- ACTIVITE ANALGESIQUE DU REMEDE « SARENTA »

1. Effet analgésique de « Sarenta » par le test de «l'immersion de la queue»

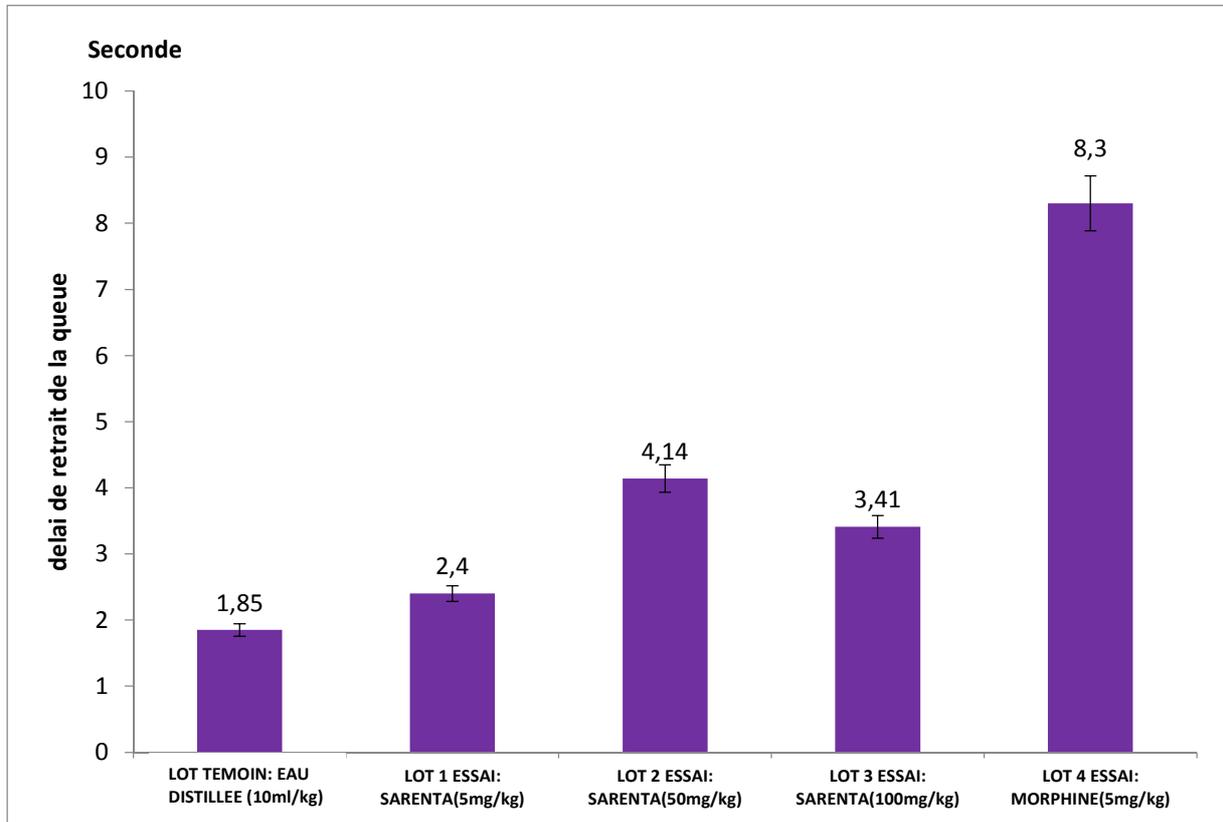


Figure 13 : Effet analgésique du remède « Sarenta »

Les données indiquent la moyenne \pm écart type ; $n= 6$ pour chaque groupe ; $p < 0,05 =$ différence significative par rapport au lot témoin (Test de wilcoxon).

- Morphine 5 mg/kg pc : 8,30 s soit 49,04%
- Eau distillée 10 ml/kg pc : 1,85 s
- « SARENTA » 5 mg/kg : 2,4 s soit 4,18%
- « SARENTA » 50 mg/kg : 4,14 s soit 17,41%
- « SARENTA » 100 mg/kg est : 3,41 s soit 11,86%

La comparaison des différents lots essais au lot témoin, montre que le temps de protection contre la douleur de la queue des animaux des lots ayant reçu le remède « Sarenta » à 50 mg/kg et 100 mg/kg pc ainsi que ceux du lot de la morphine à 5 mg/kg pc sont significativement supérieur à celui du lot témoin avec ($p < 0,05$). Ainsi, le remède « Sarenta » possède une activité analgésique aux doses 50 mg/kg et 100 mg/kg.

Cependant, il n'y a pas de différence significative ($p = 0,11$) entre le temps de protection du lot « Sarenta » 5 mg/kg pc 2,4 s et celui du lot témoin 1,85 s

Lorsqu'on compare entre eux les temps des deux lots de « Sarenta » 50 mg/kg pc et 100 mg/kg pc, on constate une différence significative ($p = 0,0001$). Le temps du lot « Sarenta » 50 mg/kg pc 4,14 s étant supérieur à celui du lot « Sarenta » 100 mg/kg pc 3,41 s.

2. Effet du remède « Sarenta » après administration d'un antagoniste morphinique (Naloxone)

La figure ci-après représente l'effet de « Sarenta » sur l'animal après administration de la naloxone

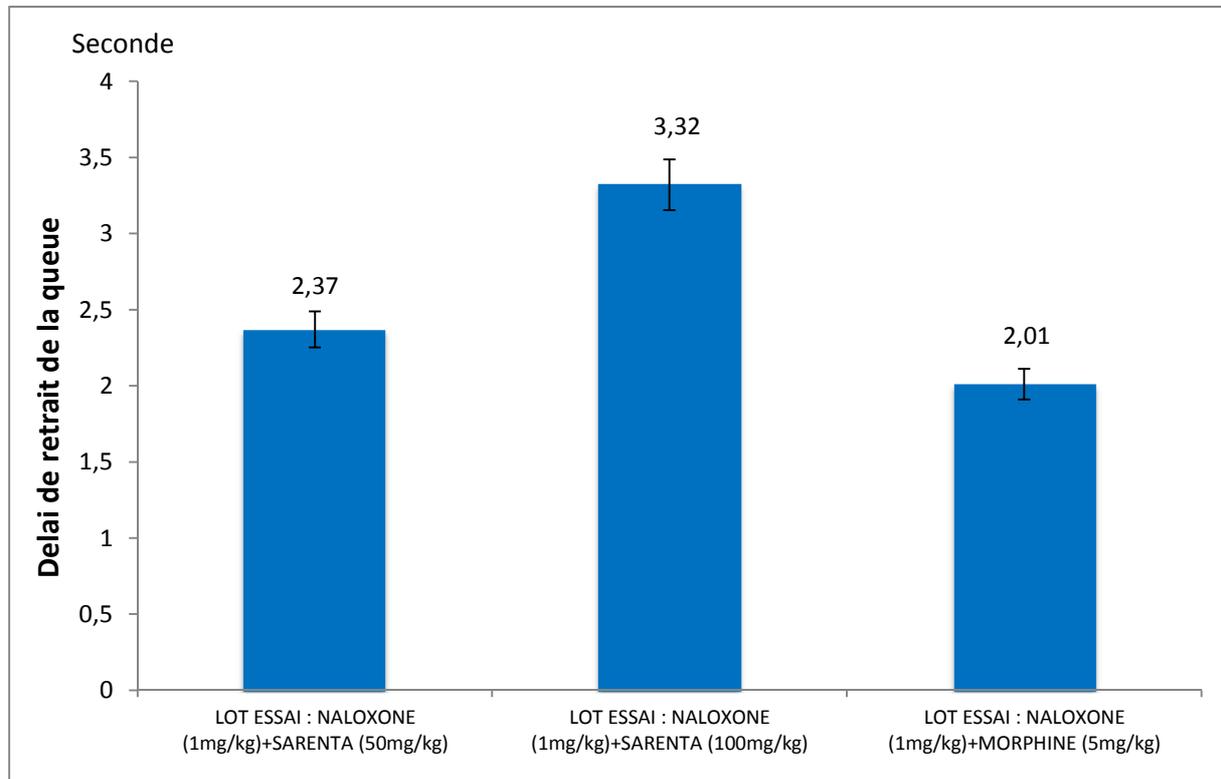


Figure 14 : Effet analgésique du remède « Sarenta » après injection de naloxone

Les données indiquent la moyenne \pm écart type ; $n=6$ pour chaque groupe ; $p < 0,05$ = différence significative par rapport au groupe témoin (Test de wilcoxon).

- Naloxone 1 mg/kg pc + Morphine 5 mg/kg pc : 2,01 s soit 1,22%
- Naloxone 1 mg/kg pc + « Sarenta » 50 mg/kg : 2,37 s soit 3,95%
- Naloxone 1 mg/kg pc + « Sarenta » 100 mg/kg : 3,32 s soit 11,18%

Lorsqu'on compare le temps de protection contre la douleur du lot morphine 5 mg/kg et celui du lot naloxone + morphine, on constate une différence significative ($p=0,0001$). Avec une baisse de 8,31 s à 2,01 s. Nous pouvons

donc dire que la naloxone a effectivement bloqué les récepteurs morphiniques d'où la baisse du temps de protection.

Quand on compare le temps du lot « Sarenta » 50 mg/kg pc et celui du lot « Sarenta » 50 mg/kg + naloxone, on observe que le temps de retrait de la queue passe de 4,14 s à 2,37 s. Cette différence est significative ($p=0,0001$).

Quand on compare le temps du lot « Sarenta » 100mg/kg pc soit 3,41 s et celui du lot « Sarenta » 100 mg/kg + naloxone, soit 3,32 s, on observe qu'il n'y a pas de différence significative ($p>0,06$).

Quand on compare le temps du lot « Sarenta » 100 mg/kg + naloxone au lot morphine + naloxone, on observe une différence significative ($p=0,0001$) avec un temps de retrait respectif de 3,32 s et 2,01 s.

CHAPITRE III : DISCUSSION

Il convient de noter que l'objet de notre travail était de rechercher un potentiel effet antagoniste du remède « Sarenta » sur les récepteurs aux opioïdes endogènes chez la souris.

Pour atteindre cet objectif nous avons :

- Evalué l'effet protecteur du remède « Sarenta » contre la douleur induite par un stimulus thermique,
- Evalué l'effet protecteur de « Sarenta » contre la douleur induite par l'immersion de la queue de la souris dans l'eau tiède en présence d'un antagoniste aux opioïdes,
- Recherché sa toxicité subaigüe.

I- LE CONTROLE MICROBIOLOGIQUE PAR LA RECHERCHE DE LA CONTAMINATION MICROBIENNE

Nous nous sommes assurés de l'absence de contamination microbienne du remède « Sarenta » avant d'effectuer nos travaux.

Nos résultats montrent que ce remède est conforme aux normes microbiologiques de la Pharmacopée Française 10^{ème} édition relatives aux préparations pour administration orale contenant des matières premières d'origine naturelle à cause de l'absence de germes non pathogènes (levures et moisissures) et des germes pathogènes (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et les salmonelles).

II- ETUDE DE LA TOXICITE SUBAIGUË

Dans la présente étude, nous avons évalué la toxicité subaiguë du remède « Sarenta » aux doses de 9 mg/kg de pc après une administration orale quotidienne pendant 28 jours consécutifs. Cette dose a été sélectionnée sur la base de la dose thérapeutique prescrite par le tradipraticien détenteur et promoteur du remède « Sarenta ». Cette dose est de :

- 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 une fois jour.

Il n'y a pas eu de mort de rat sur les 28 jours. 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 la dose de 9 mg/kg pc, excepté le cas de ramollissement des selles en fin de la première semaine de traitement avec le remède, qui toutefois se normalisent par la suite.

Il n'y a pas eu de perturbation des paramètres biologiques (urée, créatinine, transaminase, glucose) en dehors des limites des valeurs normales.

En effet, le remède « Sarenta » n'a pas provoqué de modification au niveau des lignées érythrocytaires et leucocytaires. L'administration de « Sarenta » aux rats ne modifie pas les taux de globules rouges, de globules blancs, d'hémoglobine, d'hématocrites.

Le remède n'a pas perturbé certains paramètres biochimiques plasmatiques. Les valeurs normales de l'urée, de la créatinine ainsi que de l'absence de glucose, suggère que notre remède n'a pas modifié les fonctions rénales à la dose de 9 mg/kg de pc. Les transaminases ASAT(TGO) et ALAT(TGP) ont diminué à la dose de 9mg/kg de pc. Cela montre que le foie et à un degré moindre les

muscles n'ont pas été lésés. Les glucides, les protéines et les lipides n'ont pas subi de variation au cours de notre travail.

Au regard des résultats obtenus, nous pouvons déduire que la dose sans effet nocif observable est supérieure à la dose recommandée par le tradipraticien c'est-à-dire 9 mg/kg pc.

III- ACTIVITE ANALGESIQUE DU REMEDE « Sarenta »

1- Effet protecteur de « Sarenta » contre la douleur induite par l'immersion de la queue de la souris dans l'eau tiède.

L'évaluation de l'activité analgésique du remède « Sarenta » par le test de l'immersion de la queue de la souris dans l'eau tiède a montré un effet analgésique aux doses 50 mg/kg et 100 mg/kg. Par contre le remède n'a pas eu d'effet analgésique à la dose de 5 mg/kg de pc. Alors que le temps de retrait de la queue des animaux du lot témoin est de 1,85 s, celui obtenu sous l'effet de la morphine est de 8,30 s. Si l'on attribue un pourcentage de 100 % au temps du lot qui a reçu la morphine, les pourcentages correspondant aux temps de retrait de la queue des autres lots seront 49,87 % pour le lot « Sarenta » 50 mg/kg pc et enfin 41,68 % pour le lot « Sarenta » 100 mg/kg pc.

Ce test à l'immersion de la queue de la souris est sensible aux analgésiques morphiniques car la douleur induite par la chaleur est d'origine centrale via la stimulation des fibres afférentes nociceptives selon **Janssen et al [14]**, en **1963**. Il est bien connu dans la littérature que le système opioïde joue un rôle important dans la nociception aussi bien dans la perception que dans la modulation de la douleur selon **Stein et al [37]**. Le test de l'immersion de la queue de la souris dans l'eau tiède étant sensible aux agonistes de type

morphinique, il est de ce fait utilisé pour détecter ou cribler des substances analgésiques morphiniques ou narcotiques des récepteurs aux opioïdes. Nos résultats sont en accord avec ceux de **KOUA [16]** qui a mis en évidence un effet analgésique de type morphinique à la dose de 50 mg/kg du remède « Sarenta » par le test d'irritation de la patte du rat au formaldéhyde.

En effet dans ces résultats le remède a inhibé à la dose de 50 mg/kg pc la phase neurogène et la phase inflammatoire de la douleur. Par contre à 5 mg/kg de pc le remède a inhibé la phase inflammatoire de la douleur mais pas la phase neurogène de la douleur. Ainsi, il ne présenterait pas d'activité de type morphinique à la dose de 5 mg/kg. Nos résultats corroborent ceux de **KOUA [16]** étant donné qu'à 5 mg /kg nous n'avons pas obtenu un effet protecteur du remède contre la douleur induite par l'immersion de la queue de la souris dans l'eau tiède.

L'effet analgésique du remède « SARENTA » peut se justifier par la présence parmi les plantes constituant le remède « SARENTA » d'*Ocimum gratissimum L* qui a fait l'objet de nombreux travaux scientifiques eu égard à ses nombreuses vertus en médecine traditionnelle. Son activité analgésique a été mise en évidence par plusieurs chercheurs. **RABELO et al [32]**, rapporté un effet inhibiteur des contorsions abdominales chez la souris à l'aide de l'huile essentielle de *Ocimum gratissimum L*. En effet, à la dose de 10 mg/kg pc ils ont observé une inhibition de 23,3 %.

Cassia occidentalis entre également dans la composition du remède « Sarenta ». Son effet analgésique a été également retrouvé dans la littérature mettant en évidence un effet inhibiteur d'un extrait aqueux de cette plante sur contorsions abdominales chez la souris selon **SINI et al [36]**. Cette inhibition de 66,15 % à la dose de 150 mg/kg de pc reste inférieure à l'inhibition obtenue avec le remède « Sarenta » testé avec les doses plus faibles dans le même modèle d'étude. Cette

différence pourrait s'expliquer par un effet synergique des plantes contenues dans le remède « Sarenta » potentialisant ainsi l'effet de *Cassia occidentalis*.

Des synergies d'effet d'extraits de plantes sont de plus en plus décrites dans la littérature [14].

2- Effet protecteur du remède « Sarenta » en présence de la naloxone

Afin de vérifier si le remède contient des principes actifs qui se fixent sur les récepteurs morphiniques, nous avons utilisé la naloxone, un antagoniste non sélectif des récepteurs morphiniques pour bloquer les récepteurs morphiniques puis réévaluer l'effet du remède « Sarenta ».

A la dose de 50 mg/kg le temps de retrait de la queue de la souris dans de l'eau tiède est passé de 4,14 s à 2,37 s (28,55%) ce qui montre une suppression de l'effet analgésique du remède « Sarenta » en présence de la naloxone. En effet la valeur de 2,37 s est significativement différente ($p < 0,001$) de celle de lot témoin (eau distillée) qui est de 1,87 s. On en déduit que le remède « Sarenta » contient des principes actifs qui se fixent sur des récepteurs morphiniques pour induire un effet analgésique. Ainsi le mécanisme d'action du remède « Sarenta » implique des récepteurs morphiniques.

L'effet analgésique de la morphine, substance de référence utilisée dans notre travail (agoniste des récepteurs aux opioïdes) a été supprimé en présence de la naloxone. En effet le temps de retrait de la queue de l'eau tiède passe de 8,3 s à 2,01 s (24,22%). Ce temps de 2,01 s n'est pas significativement différent de celui de lot témoin (eau distillée) qui est de 1,85 s

A 100 mg/kg, il n'a pas été observé de suppression de l'effet analgésique du remède « Sarenta » en présence de la naloxone. Le temps de retrait de la queue (3,32 s) obtenu était significativement différent comparativement à celui du lot témoin (1,85) avec ($p = 0,0001$). Par contre, quand on compare le temps de

« Sarenta » 100 mg/kg pc à celui du lot « Sarenta » 100 mg/kg pc + naloxone, on est passé de 3,41 s à 3,32 s (40%). La différence n'est pas significative ($p=0,2$). Cela pourrait s'expliquer par la raison suivante : A 100mg/kg de pc le remède « Sarenta » contient des principes actifs en quantité suffisante pour agir sur des sites d'action autre que les récepteurs morphiniques. Ils pourraient agir sur le métabolisme des neurotransmetteurs tels que la noradrénaline et la sérotonine. Le remède « Sarenta » contient des principes actifs qui pourraient agir en entraînant la déplétion de la noradrénaline au niveau central et/ou une inhibition de la synthèse de la sérotonine. En effet, il a été mis en évidence que le monde végétal est capable d'entraîner un effet analgésique par la déplétion de la noradrénaline au niveau central et l'inhibition de la sérotonine. Ces effets pourraient exister à la dose de 50mg/kg, mais ne sont pas perceptibles à cette dose. L'effet prédominant résulterait d'une action du remède « Sarenta » sur les récepteurs morphiniques.

CONCLUSION

« Sarenta », remède utilisé pour traiter diverses maladies en médecine traditionnelle notamment la douleur, la gastro-entérite, la dysménorrhée, le rhumatisme, les maladies infectieuses..., est composé de plusieurs plantes dont *Ocimum gratissimum*, *Cassia occidentalis* et *Aloès veras*.

Notre travail a consisté à rechercher d'une manière générale un potentiel effet antagoniste du remède « Sarenta » sur les récepteurs aux opioïdes endogènes chez la souris. De façon spécifique nous avons :

- Evalué l'effet protecteur du remède « Sarenta » contre la douleur induite par un stimulus thermique,
- Evalué l'effet protecteur de « Sarenta » contre la douleur induite par l'immersion de la queue de la souris dans l'eau tiède en présence d'un antagoniste aux récepteurs morphiniques.
- Recherché sa toxicité subaigüe.

Du point de vue pharmacologique, le remède a justifié son emploi en tant que traitement contre la douleur à travers les résultats obtenus. Nos travaux ont montré que l'évaluation de l'activité analgésique du remède « Sarenta » par le test de l'immersion de la queue de la souris dans l'eau tiède a donné un effet analgésique aux doses de 50 mg/kg et 100 mg/kg. Il faut ajouter qu'à 100 mg/kg pc le remède « Sarenta » en plus d'être antalgique, agit sur des sites d'action autre que les récepteurs morphiniques. Il pourrait s'agir du métabolisme des neurotransmetteurs tels que la noradrénaline et la sérotonine.

Les tests de toxicité subaigüe ont montré que « Sarenta » utilisé par voie orale ne perturbe pas les paramètres biologiques étudiés aux doses prescrites.

L'effet analgésique du remède « Sarenta » implique un effet antagoniste des récepteurs aux opioïdes.

RECOMMANDATIONS

 **Aux autorités universitaires et académiques.**

Un encouragement des étudiants à travailler sur la médecine traditionnelle et l'évaluation des médicaments traditionnels améliorés par la subvention des recherches et des thèses.

 **Aux autorités sanitaires**

Une subvention financière pour faciliter l'évaluation des activités des médicaments traditionnels afin de les introduire sur la liste des médicaments essentiels.

REFERENCES

1. **ADJANOHOUN EJ, AHJI AMR, AKE ASSI L et al.** Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo. Paris : ACTT, 1986 ; 121-33
2. **A KONAN** Place de la médecine traditionnelle dans les soins de santé primaires à Abidjan (Côte d'Ivoire). Thèse Med, Faculté de Médecine de Toulouse-Rangueil, France : 2012 ; 104 p
3. **ALAIN SERRIE ET CLAUDE THUREL.** Douleur en pratique quotidienne : Diagnostic et traitement. Rueil-Malmaison [France]: 2e ed Arnette, 2002 ; 655p
4. **AMOUR FE, SMITH DL.** A method for determining loss of pain sensation. *Journal Pharmacol Exp Ther.* 1941; 72: 74-9
5. **BALDWIN A E, CANNON J T.** Sensitization of the tail-flick reflex following exposure to either a single prolonged test or behavioral testing under the analgesic influence of morphine. *Pain*, 1996; 67: 163-72
6. **BODE M** Taking Traditional Knowledge to the Market: The Commoditization of Indian Medicine. *Anthropology & Medicine* 2006 ; 13(3) : 225–36
7. **BURKILL, A I M.** The useful plants of west tropical Africa. Family J-L Kew. Royal botanic garden, 1995; 1: 492- 3
8. **COHEN Y** Abrégé de pharmacologie. Ed Masson Paris, France 1981; 245-51

9. **DUBUISSON D, DENNIS SG.** The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of Morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats' cats. *Pain.* 1977; 4(2):161-74
10. **HEILMANN et al.** A thermosensitive morphine-containing hydrogel for the treatment of large-scale skin wounds. *International journal of pharmaceutics*, 2013; 444(1) : 96-102
11. **INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP).** Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain.* 1979 ; 6 : 249-52
12. **INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR.** Mécanisme de la douleur. [En ligne]. [Consulté le 10 janvier 2014]. Disponible sur : http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-126/Mecanismes_de_la_douleur.igwsh
13. **J FLEURENTIN, P CABALLION, G MAZARS.** Ethnopharmacologie, sources, méthodes et objectifs. Metz, Colloques et Séminaires, Actes du 1^{er} colloque européen d'ethnopharmacologie. CRSTOM Ed. Metz, France : 1990 ; 432 p
14. **JANSSEN ET al.** The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneimittel Forschung Drug Research* 1963;13, 502–7
15. **KALLINA C F ET GRAU J W** Tail-flick impact of a suprathreshold exposure to radian heat on pain reactivity in rats. *Physiol. Behav.* 1995; 58: 161-8

16. **KOUA EBI E J** Efficacité, Qualité et Tolérance d'un remède traditionnel indiqué comme Analgésique. Thèse de pharmacie N°1761, Abidjan, 2014 ; 117p
17. **KROA E** Evaluation de l'efficacité du traitement traditionnel de l'accès simple du paludisme à *Plasmodium falciparum* à Agnanfoutou, département d'Agnibilékrou. Thèse Méd : UFR des sciences médicales, Abidjan, 2000; 105p
18. **LADOUNI P** Contribution à l'étude des propriétés anti-inflammatoires des extraits de *Sterculia setigera* et du mélange *Aframomum melegueta-Citrus aurantifolia*. Mémoire de Maîtrise en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives. Université d'Abomey-Calavi, Bénin, INJEPS Porto-Novo: 2010; 57p
19. **LE BARS D, GOZARIU M, CADDEN S.** Animal's models of nociception. *Pharmacological Reviews*. 2001; 53p
20. **LIEUTAGHI** Plantes, sociétés, savoirs, symboles. Matériaux pour une ethnobotanique européenne, Actes du séminaire d'ethnobotanique de Salagon, Alpes. France 2003 ; 42 p
21. **LOUX J, SMITH S et al.** Comparative analgesic testing of various compounds in mice using writhing techniques. *Arzneim Forsh*. 1978; 28: 1644-47
22. **MINISTERE DE LA SANTE ET DE L'HYGIENE 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, 71p

23. **NGUEFACK et al.** Action synergique entre les fractions d'huiles essentielles de *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* et *Thymus vulgaris* contre *Penicillium expansum*. *Contrôle de l'alimentation*. 2012 ; 23(2) : 377-83

24. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)**. Les soins de santé primaires : Rapport de la conférence internationale sur les soins de santé primaires. Alma-Ata (URSS) : OMS, 1978 ; 88p

25. **OMS, Genève.** Résolution AFR/RL50/R35, Outils pour l'institutionnalisation de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé de la région africaine de l'OMS, Ouagadougou. Genève, OMS, 2000 ; 85p

26. **OMS, Genève.** Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle. Genève, OMS, 2000 ; 87p

27. **OMS, Genève.** Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle. Genève : OMS, 2002 ; 74p

28. **OMS.** Médecine traditionnelle. Aide-mémoire n°134. [En ligne]. [consulté le 28 septembre 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/fr/>

29. **OMS, Genève.** Situation règlementaire dans le monde. Beijing, Chine : OMS, 2008 ; 2p
30. **OMS** : Rapport de situation sur la décennie de la médecine traditionnelle dans la région africaine 2001-2010. Yamoussoukro, Côte d'Ivoire. 2011 ; 17p
31. **OMS, Genève.** Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle. Nagoya: OMS, 2013 ; 76p
32. **RABELO et al** Antinociceptive properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. (*Labiatae*) in mice. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2003 36(4), 521-24
33. **RANDALL L O** et **SELLITO J J** A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1957; 111: 409-19
34. **SANTOS, et al,** Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003; 100 (14), 8258-63
35. **SCIDEV** Place de la médecine traditionnelle dans le système de santé : Faits et chiffre [En ligne]. [Consulté le 4 Février2014]. Disponible sur : « <http://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/maladie/article-de-fond/place-de-la-m-decine-traditionnelle-dans-le-syst-me-de-sant-faits-et-chiffres.html> »

36.**SINI et al.** Analgesic and antipyretic activity of *Cassia occidentalis* L.
Ann. Biol. Res. 2011 ; 2 (1), 195–200

37.**STEIN et al.** Targeting inflammation and wound healing by opioids.
Trends Pharmacol. Sci. 2013; 34, 303–12

RESUME

Introduction : Décocté de plantes médicinales, le remède « Sarenta », remède traditionnel de santé, est vendu à Abidjan par un tradipraticien, Mr Adou Tano Albert, connu du ministère en charge de la santé en Côte d'Ivoire (Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle). Des travaux préliminaires ont permis de mettre en évidence son effet analgésique. Le but de notre étude est d'explorer le mécanisme de cette activité analgésique. L'objectif général a été de rechercher un potentiel effet antagoniste du remède « Sarenta » sur les récepteurs opioïdes endogènes chez la souris et de rechercher sa toxicité subaiguë.

Méthodes : Le modèle de nociception par stimuli thermique selon **JASSEN** a été utilisé. L'activité analgésique a été évaluée aux doses de 5mg/kg, 50mg/kg et 100mg/kg de pc du remède « Sarenta ». La morphine et la naloxone ont été utilisées comme substances de références agoniste et antagoniste des récepteurs aux opioïdes respectivement. La toxicité subaiguë orale a été évaluée à la dose de 9mg/kg pc selon la méthode de l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economique (OCDE) 407 pendant 28 jours.

Résultats : L'évaluation de l'activité analgésique du remède « Sarenta » a montré un effet analgésique aux doses 50mg/kg et 100mg/kg. Alors que le temps de retrait de la queue des animaux du lot témoin est de 1,85s, celui obtenu sous l'effet de la morphine est de 8,30s. Si l'on attribue un pourcentage de 100% au temps du lot qui a reçu la morphine (8,3s), les pourcentages correspondant aux temps de retrait des autres lots seront 49,87% pour le lot « Sarenta » 50mg/kg pc (4,14s) et 41,68% pour le lot « Sarenta » 100mg/kg pc (3,41s). Cependant, après l'injection de la naloxone le temps de retrait de la queue de la souris de l'eau tiède est passé de 4.14s à 2.37s pour « Sarenta » 50 mg/kg pc (28,55%); ce qui montre une suppression de l'effet analgésique du remède « Sarenta ». A 100mg/kg, il n'a pas été observé de suppression de l'effet analgésique du remède « Sarenta » en présence de la naloxone, on a obtenu un temps retrait de 3,32s (40%). Par ailleurs, il n'y a pas eu de perturbation des paramètres biologiques (urée, créatinine, transaminases, glucose) en dehors des limites des valeurs normales. La dose sans effet nocif observable est supérieure à la dose recommandée par le tradipraticien c'est-à-dire 9mg/kg pc.

Conclusion : L'effet analgésique du remède « Sarenta » implique un effet antagoniste des récepteurs aux opioïdes.

Mots clés : Remède traditionnel de santé, Toxicité subaiguë, Analgésie.