

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Abderrahmane – MIRA de Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico-chimique

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
MASTER

DISCIPLINE : SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE
OPTION : GENETIQUE APPLIQUEE

THEME

*Evaluation in vivo de l'activité antalgique et antipyrétique de
l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris**

Préparé par :

M^r. SAIDANI Nabil

M^r. GHERROU Mehdi

Devant le jury composé de :

Présidente : M^{me} BERBOUCHA M. (MMA)

Promotrice : M^{me} OUAHMED H. (MAA)

Co-promotrice : M^{elle} MOULAOU K. (ETUDIANTE EN DOCTORAT)

Examinatrices : M^{me} DEBBACHE N. (MAA)

M^{elle} CHERAFT N. (MMB)

Promotion 2012 - 2013

Remerciements

On remercie DIEU tout puissant qui nous a donné le grand courage, la puissante force et qui nous a protégé pour qu'on puisse arriver à ce stade.

On remercie aussi nos très chers parents qui nous ont élevé, éduqué et nous ont soutenu afin qu'on puisse atteindre nos objectifs. Sans oublier nos frères et sœurs, nos oncles et sans oublier nos grand parents.

*On tient aussi à remercier vivement notre promotrice **M^{me} OUAHMED H.** qui a accepté de nous encadrer, ainsi pour son aide, ces conseils, sa gentillesse et ses idées durant tout ce travail. Sans oublier ses collègues pour leurs bons enseignements et leurs gentillesse aussi.*

*On tient à exprimer nos profondes gratitude à **M^{me} BERBOUCHA M.** qui a consacré son temps pour présider ce jury. Comme on remercie aussi **M^{me} DEBBACHE N.** et **M^{elle} CHERAFT M.** qui ont accepté de juger notre travail.*

*On tient à remercier toute l'équipe de laboratoire d'animalerie de notre Université, pour leur aide, leur soutien et leur sympathie surtout **M^{elle} MOULAOUI K.** notre co-promotrice.*

On adresse nos sincères remerciements à tout nos enseignants et enseignantes de l'Université ABDERRAHMANE Mira pour leur gentillesse, leurs conseils et leurs meilleurs enseignement.

Nos sentiments de reconnaissances et nos remerciements les plus vifs vont également à l'encontre de toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers Parents, pour leur sacrifice et leur encouragement. A ma mère pour son soutien tout au long de mes études et je remercie DIEU de l'avoir protégé, et je prie pour que DIEU la garde pour moi ;

Et une spéciale dédicace à la mémoire de mon très cher et regretté père FEU Abdenour a qui me manque énormément, que DIEU te garde dans son vaste paradis et que tu repose en paix ;

A mon adorable épouse Yamina, avec tout mon amour ;

A ma très chère sœur Lydia et mes deux frères Sofiane et Hakim que j'aime énormément ;

A toutes la famille : Oncles et tentes, cousins et cousines et surtout mes très chers grand parents ;

A tout mes amis et collègues Sofiane, Ahmed, Sofiane tôlier, Hachemi, Braham, Toufik et sans oublié Baàziz. Et tout les autres que j'ai connu et ceux qui m'ont connus, qu'ils soient proches ou loin d'ici ;

A l'ensemble de la promotion génétique en souvenirs des très bons moments passées ensembles.

M^r GHERROU Mehdi



Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers Parents, pour leur sacrifice et leur encouragement. A ma mère pour son soutien tout au long de mes études et je remercie DIEU de l'avoir protégé, et je prie pour que DIEU la garde pour moi ainsi que mon père qui m'a toujours pousser à aller de l'avant;

Mes sœurs LAMIA, SONIA, KENZA et ma charmante petite sœurlette LEATITA ainsi qu'à toute la famille ;

Et une spéciale dédicace a toutes les personnes qui mon soutenu durant mon cursus universitaire, mes enseignants et surtout l'équipe du laboratoire génétique (NAIMA, WAHIBA, SALIHA, MALIKA, KENZA et SOUAD) et surtout ma promotrice Mme OUAHMED, ainsi qu'a tous mes amis proches FAYCAL et son frère FARES qui m'ont toujours considérer comme étant leur frère ;

Un grand merci pour toutes personnes ayant participé à réaliser ce travail.

M' SAIDANI Nabil



Abréviations

AINS: les anti-inflammatoires non stéroïdiens

AP-1: activator protein 1

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

IL 1, 6, 8: l'interleukine 1, 6, 8

COX1: cyclo-oxygénase 1

COX2: cyclo-oxygénase 2

LOX: lipoxygénase

MIP-1: macrophage inflammatory protein 1

NF- κ B: nuclear factor Kappa β

BHE: barrière hémato-encéphalique

.OH: radicale hydroxyle

PG2: la prostaglandine 2

PLA 2: phospholipase A2

PAF: platelet activating factor

VRL: vanilloid receptor-like

ASIC: acid-sensing ionic channel

SNS: canal sodique sensoryneurone specific

Liste des figures

Figure 01 : Les quatre composantes du modèle circulaire de la douleur	02
Figure 02 : Les voies de la douleur	06
Figure 03 : Les récepteurs périphériques de la douleur	08
Figure 04 : Schéma de la voie de la nociception	08
Figure 05 : Représentation schématique des voies nociceptives nouvellement décrites	09
Figure 06 : Mécanismes de modulation de la douleur	10
Figure 07 : Médiateurs de l'inflammation périphérique pouvant entraîner un phénomène de sensibilisation (récepteurs, nocicepteurs et inflammation)	11
Figure 08 : Schéma des CIDN	13
Figure 09 : Les kinines et la chaîne des cytokines	16
Figure 10 : Représentation en cristallographie de la cyclooxygénase1	20
Figure 11 : Représentation en cristallographie de la cyclooxygénase2	21
Figure 12 : Mécanisme de la fièvre	22
Figure 13 : Site d'action de l'aspirine sur les cyclooxygénase	27
Figure 14 : La structure basique des flavonoïdes	29
Figure 15 : Les activités biologiques des polyphénols	30
Figure 16 : Photographie de l'arbre (a) et de l'écorce d' <i>Ulmus campestris</i> (b)	31
Figure 17 : Lieu d'élevage des souris au laboratoire d'expérimentation animal	33
Figure 18 : Photographie de souris albinos	34
Figure 19 : Photographie d'une souris pendant l'injection IP	35
Figure 20 : Les différentes étapes d'une administration intra-gastrique	36
Figure 21 : Photographie du test de l'immersion de la queue	38
Figure 22 : Photographie de souris avec des torsions abdominales	42
Figure 23 : Représentation du Pourcentage d'inhibition de la douleur par l'extrait éthanolique de <i>Ulmus campestris</i> , le contrôle et l'acide acétylsalicylique induite par le test de l'acide acétique	43

Figure 24 : Représentation du Pourcentage d'inhibition de la douleur par l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris*, le contrôle et l'acide acétylsalicylique induite par le test d'immersion de la queue _____ 46

Figure 25 : Représentation du Pourcentage d'inhibition de l'hyperthermie par l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris*, le contrôle et l'acide acétylsalicylique induite par le test de la levure de bière _____ 49

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques des douleurs selon leur mécanisme	04
Tableau II : Comparaison des douleurs aiguë et chronique	05
Tableau III : Principales types de fièvre	19
Tableau IV : Les différents paliers de la douleur selon l'OMS	25
Tableau V : Evaluation de l'activité anti nociceptive de l'acide acétylsalicylique et l'extrait éthanolique de <i>Ulmus campestris</i> testées par la méthode des torsions abdominales induites par l'acide acétique chez la souris	42
Tableau VI : Variation du temps de réaction de la nociception provoquée par l'extrait éthanolique d' <i>Ulmus campestris</i> et l'acétylsalicylique induite chez les souris par l'immersion de la queue	45
Tableau VII : Variation de la température provoquée par l'extrait éthanol d' <i>Ulmus campestris</i> et l'acétylsalicylique sur l'hyperthermie induite chez les souris par la levure de bière	48

Abréviations, Liste des figures, Liste des tableaux

Introduction ————— 01

PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : *PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR*

I.1. Définition	02
I.2. Les mécanismes générateurs de la douleur	02
I.2.1. Douleur par excès de nociception	03
I.2.2. Douleur neurogène	03
I.3. Les caractéristiques de la douleur	04
I.3.1. Douleur aiguë	04
I.3.2. Douleur chronique	05
I.4. Voie de la douleur	06
I.4.1. La voie néo-spinothalamique	06
I.4.2. La voie paléo-spinothalamique	07
I.5. Mécanismes fondamentaux de la douleur	07
I.5.1. De la périphérie vers la moelle épinière	07
I.5.2. De la moelle épinière au cerveau	09
I.6. Les systèmes de contrôle de la douleur	10
I.6.1. Mécanismes spinaux de l'inhibition d'origine périphérique	10
I.6.2. Contrôle médullaire (contrôles segmentaires spinaux)	13
I.6.3. Contrôles inhibiteurs descendants diffus induits par stimulation nociceptive	13
I.7. La nociception	14
I.7.1. Les nocicepteurs	14
I.7.2. Types de nocicepteurs	14
I.7.2.1. Nocicepteurs cutanés	14
I.7.2.2. Nocicepteurs viscéraux	15
I.8. mécanisme d'action des bradykinines	16

CHAPITRE II : LA FIEVRE

II.1. Définition	18
II.2. Le phénomène pathologique	18
II.3. Le rôle physiopathologique de la fièvre	18
II.4. Types de fièvres	19
II.5. Les cyclooxygénase	19
II.5.1. La cyclooxygénase 1	20
II.5.2. La cyclooxygénase 2	20
II.6. Mécanisme d'induction de la fièvre	22
II.6.1. La voie prostaglandine indépendante	23
II.6.2. La voie prostaglandine dépendante	23

CHAPITRE III : LES ANTALGIQUES ET ANTIPYRETIQUES

III.1. Les traitements médicamenteux de la douleur et la fièvre	24
III.2. Traitement de la douleur par excès de nociception	24
III.2.1. La classification selon l’OMS	24
III.2.1.1. Les antalgiques périphériques	25
III.3. Mode d’action de l’aspirine	26
III.3.1. Mode d’action sur la fièvre	26
III.3.2. Mode d’action sur la douleur	27
III.4. Les phénols : antalgiques et antipyrétiques naturels	28
III.4.1. Les composés phénoliques	28
III.4.2. Classification	28
III.4.2.1. Acides phénoliques	28
III.4.2.2. Flavonoïdes	29
III.4.2.3. Tannins	30
III.4.3. Propriétés biologiques	30

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

I. Matériels et méthodes expérimentales	31
I.1. Matériel biologique	31
I.1.1. Matériel végétal	31
I.1.2. Matériel animal	33
I.2. Méthodes expérimentales	35
I.2.1. Préparation des extraits	35
I.2.2. Méthode d’étude de l’activité anti-nociceptive	35
A. Test de torsion	35
B. Test d’immersion de la queue	37
I.2.3. Méthode d’étude de l’activité antipyrétique	39
A- Test de levure de bière	39
I.2.4. Analyse Statistique	40
II. Résultats et discussions	41
1. L’activité antalgique	41
1.1. Test de l’acide acétique	41
1.2. Test de l’immersion de la queue	45
2. L’activité antipyrétique	48
2.1. Test de levure de bière	48
Conclusion	51
Références bibliographiques	53

Les plantes ont toujours été une source inépuisable de principes actifs dont les principaux sont les polyphénols. Ces métabolites secondaires sont utilisés à des fins thérapeutiques.

L'inventaire le plus récent montre que parmi environ plus de 350,000 espèces des végétaux connus ont été identifiées, Seulement 10% ont été étudiés à partir d'un point de vue phytochimiques et pharmacologique (**Beaulieu, 2006**).

L'amélioration de la prise en charge de la douleur observée ces dernières années est le fait d'une meilleure connaissance des mécanismes de la douleur, d'une évaluation rigoureuse et de protocoles thérapeutiques adaptés aux mécanismes de la douleur.

La fièvre, la douleur et l'inflammation sont des phénomènes pathologiques extrêmement complexes, mettant en jeu le système immunitaire, des processus neurobiologiques et des systèmes humoraux locaux et régionaux (**D'Amour & Smith, 1941**). Les prostaglandines participent à la genèse et au maintien de ces trois anomalies mais leur place exacte, tant sur le plan qualitatif que quantitatif, dépendra étroitement de l'étiologie de la maladie et devra, si possible, être évalué dans chaque cas (**Sébastien, 2010**). Le traitement actuel de la douleur et la fièvre fait appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'aspirine. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent limiter leur utilisation au long terme. Dans les pays en voie de développement, les plantes possédant une activité antalgique mais aussi antipyrétique pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général (**Queneau & Ostermann, 2004**).

Ulmus campestris est de la famille des ulmacées, cette plante est utilisée en médecine traditionnelle. Ces principales indications sont la douleur la fièvre et les processus inflammatoires.

C'est ainsi que nous nous sommes fixés comme objectif de tenter d'évaluer *in vivo* les activités antalgiques et antipyrétiques de l'extrait éthanolique de l'écorce de l'orme champêtre (*Ulmus campestris*) par comparaison avec une substance de référence, l'aspirine.

I.1. Définition

Bien qu'il ne soit pas aisé de donner une définition du phénomène multidimensionnel qu'est la douleur, on peut proposer celle de l'International Association for the Study of Pain (L'Association internationale pour l'étude de la douleur) en 1979 : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes impliquant une telle lésion. » (Queneau et Ostermann, 2004).

La douleur est une expérience sensorielle et psychologique s'articulant autour de quatre composantes fondamentales : sensori-discriminative, affective et émotionnelle, cognitive et comportementale, représentées respectivement par les ovales 1, 2, 3 et 4 (Voir Figure 01), (Guilbaud et Besson, 1997 ; Descartes, 1935).

La douleur, constituent un signal d'alarme qui protège l'organisme : elles déclenchent des réactions qui ont pour finalité de diminuer la cause qui les a suscitées et ainsi d'en limiter les conséquences (Craig 2003 ; Auvray et al. 2010).

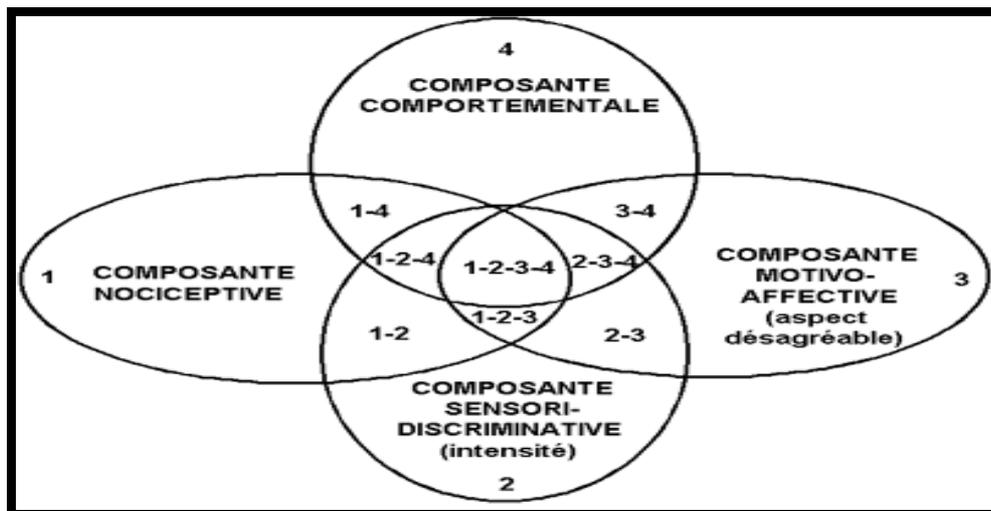


Figure 01 : Les quatre composantes du modèle circulaire de la douleur (Calvino et Grilo, 2006).

I.2. Les mécanismes générateurs de la douleur

Les deux (02) principaux mécanismes de douleur sont les suivants :

- Nociceptif
- Neurogène

I.2.1. Douleur par excès de nociception

L'excès de nociception est le mécanisme générateur le plus fréquent de la douleur. Constante après la lésion, elle siège au foyer lésionnel et dans sa région ou à distance.

Elle s'exprime selon un mode mécanique ou inflammatoire s'accompagnant d'une réaction exagérée à toute stimulation non douloureuse (hyperesthésie) ou douloureuse (hyperalgésie), sans déficit sensitif objectif (**Lassalle-Fontaine, 2000**).

I.2.2. Douleur neurogène

Une lésion périphérique, médullaire ou centrale du système nerveux sensitif provoque un dysfonctionnement de la transmission des messages, une hyperexcitabilité des neurones spinaux et supra spinaux, une perturbation des contrôles inhibiteurs physiologiques.

La douleur est décrite en termes de dysesthésies, sensations anormales et désagréables, spontanées ou provoquées (brûlures, décharges électriques, coups de poignard, striction, fourmillement ...etc.) (**Jensen et al., 2001**).

L'examen retrouve le plus souvent des signes d'hypersensibilité comme :

- l'allodynie : douleur provoquée par une stimulation habituellement non douloureuse.
- l'hyperpathie : réaction excessive et durable après une stimulation répétée et (ou) d'hypo sensibilité comme :
- l'hypoalgésie : diminution de la sensibilité à une stimulation nociceptive, dans une zone spontanément douloureuse. On peut d'ailleurs parfois parler d'anesthésie douloureuse.

Une synthèse des bases physiopathologiques des deux mécanismes principaux est présentée dans le (**Voir Tableau I**) ci dessous.

Tableau I : Caractéristiques des douleurs selon leur mécanisme (Boureau, 1988).

	Douleur par excès de nociception	Douleur neurogène
Physiologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésions nerveuses périphériques
Sémiologie	Rythme mécanique	Composante continue (brûlure)
	ou	Composante fulgurante (décharge électrique)
	Inflammatoire	Dysesthésie (fourmillement, picotement)
Topographie	Régionale Non neurologique	Origine neurologique Périphérique (tronc, racine) ou centrale
Examen neurologique	Normal	Signes d'hyposensibilité (hypoesthésie, anesthésie) Signes d'hypersensibilité (allodynies)
Mécanisme	Résulte d'une lésion tissulaire Hyperstimulation des voies de transmission	Défaillance des contrôles inhibiteurs Facteurs périphériques : générateurs ectopiques Facteurs centraux : hyperactivité neuronale Décharges spontanées, épileptiformes
Type de traitements	Répond aux analgésiques	Ne répond pas aux analgésiques Efficacité des antidépresseurs et des antiépileptiques
Remarques		Absence de lésion somatique possible Intervalle libre possible après la lésion initiale

I.3. Les caractéristiques de la douleur

I.3.1. Douleur aiguë

La douleur aiguë est un processus physiologique remplissant d'abord une fonction d'alarme: avertir le sujet qu'un stimulus dit «nociceptif » menace son intégrité physique (Lassalle-Fontaine, 2000).

Elle est d'évolution brève et souvent de forte intensité. Elle a un début et une fin bien précise. Elle s'accompagne de manifestations physiques, psychiques et comportementales du domaine du stress (Besson, 1997).

C'est un signal d'alarme utile qui appelle un diagnostic et un traitement étiologique.

I.3.2. Douleur chronique

La douleur chronique est sans limite dans le temps et évolue depuis 3 à 6 mois. D'intensité variable, elle s'accompagne de modifications émotionnelles du registre de l'anxiodépression et de (modifications du comportement social, familial et professionnel) **(Soyeux et Boureau, 1988)**.

Alors que la douleur aiguë est plus considérée comme une « douleur-symptôme », la douleur chronique se définit comme une entité propre, véritable « douleur-maladie ». La douleur chronique atteint tout l'individu (elle n'a plus aucune fonction, ni objectif biologique) **(Boureau, 1988)**.

Une synthèse et comparaison des deux caractéristiques de la douleur est présentée dans **(Voir Tableau II)** ci dessous.

Tableau II : Comparaison des douleurs aiguë et chronique **(Vibes, 2001)**.

	DOULEUR AIGUË (SYMPTOME)	DOULEUR CHRONIQUE (SYNDROME)
Finalité biologique	Utile protectrice signal d'alarme	Inutile destructive maladie à part entière
Mécanisme générateur	Uni factoriel	Plurifactoriel
Réactions Somato-végétatives	Réactionnelles	Habituation ou entretien
Composante affective	Anxiété	Dépression
Comportement	Réactionnel	Renforcé
Modèle de compréhension	Médical classique	Pluridimensionnel « somato- psychosocial »

I.4. Voies de la douleur

Afin de mieux comprendre l'organisation hiérarchique des voies de la douleur, on peut les subdiviser en deux voies principales fonctionnelles : néospinothalamique et paléospino-thalamique (**Voir Figure 02**).

Cette figure illustre le parcours de la périphérie aux centres supérieurs. Le système antérolatéral médullaire constitue le mode principal de transport des informations nociceptives vers les centres supérieurs.

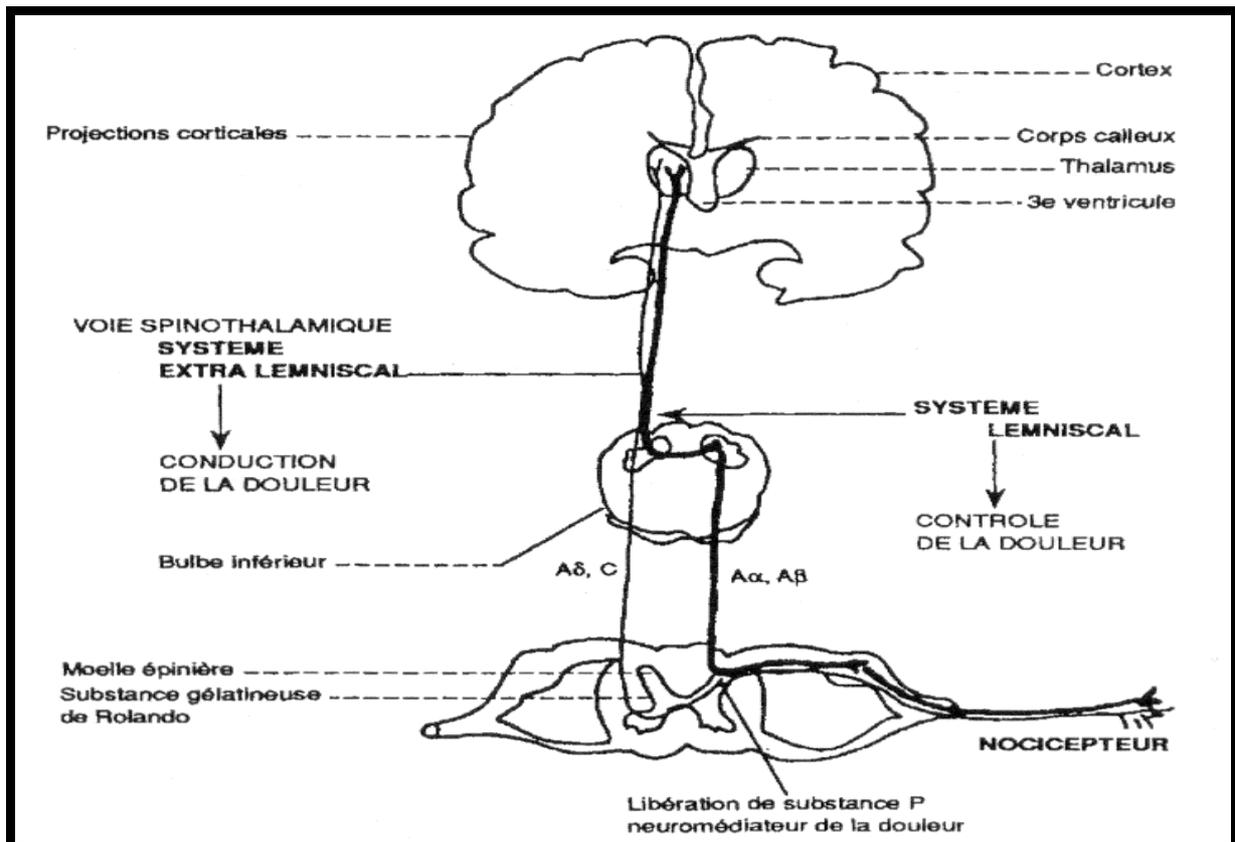


Figure 02: Les voies de la douleur (Bouhassira, 1994).

I.4.1. La voie néo-spinothalamique (spinothalamique latérale)

Origine principalement de la lame I qui contient les fibres *A-delta* responsables de la douleur rapide et bien localisée. Elle se projette directement vers les noyaux thalamiques latéraux qui relaient ensuite l'information vers le cortex sensoriel (Melzack, 1990).

La rapidité de conduction des fibres *A-delta* et les champs récepteurs précis de la voie néospino-thalamique sont responsables de la localisation et de la perception des qualités physiques de la douleur (**Kandel et Schwartz, 1985 ; Melzack, 1990**).

I.4.2. La voie paléo-spinothalamique (spinoréticulaire)

Se trouve en position médiane et provient surtout des fibres C qui transmettent la douleur lente et diffuse. Ses synapses s'articulent principalement avec les noyaux de la formation réticulée du tronc cérébral et les noyaux thalamiques médians. Les afférences sont ensuite transmises vers le cortex frontal et le système limbique, deux régions responsables des émotions et de la mémoire (**Kandel et Schwartz, 1985 ; Melzack, 1990**).

I.5. Mécanismes fondamentaux de la douleur

Le système à l'origine de la douleur est moins simple et plus divergent (**Craig et Rollman 1999 ; Willis, 2007 ; Hollins 2010**). Dans les nerfs, le message est acheminé plus lentement, puis il musarde dans la corne dorsale de la moelle épinière avec quelques relais dans les cornes ventrale (réflexes somatiques) et latérale (réflexes végétatifs) avant de se distribuer dans de nombreuses structures cérébrales, notamment la formation réticulée, le thalamus et plusieurs aires corticales (**Besson, 1997**).

I.5.1. De la périphérie à la moelle épinière

Les influx nociceptifs sont générés en périphérie par les terminaisons de fibres sensibles peu ou non myélinisées. Ces terminaisons constituent les nocicepteurs, elles sont situées dans la peau, les muscles, les articulations et les viscères (**Plaghki et al., 2010**) (**Voir figure 03**).

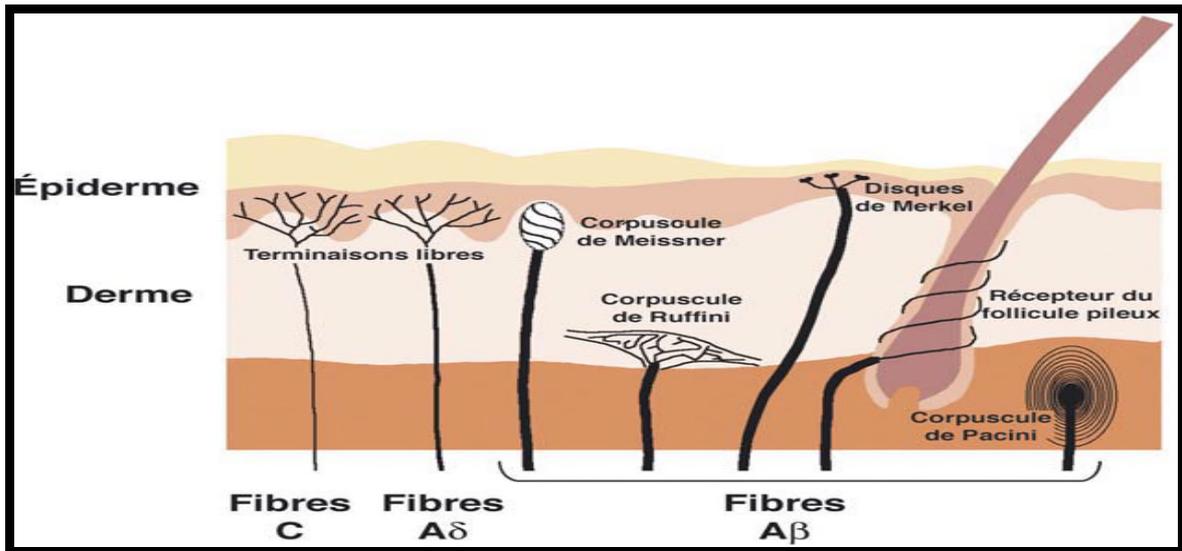


Figure 03 : Les récepteurs périphériques de la douleur (Le Bars et Willer, 2004).

La majorité des nocicepteurs répondent à des stimuli variés, thermiques, mécaniques ou chimiques. Les fibres qui véhiculent les influx sont de petit diamètre, de type A delta et C (Benedetti *et al.*, 1984).

Les messages nociceptifs sont ensuite transmis par des fibres nerveuses périphériques vers la moelle épinière où s'effectue le premier relais (Plaghki *et al.*, 2010) (Voir Figure 04).

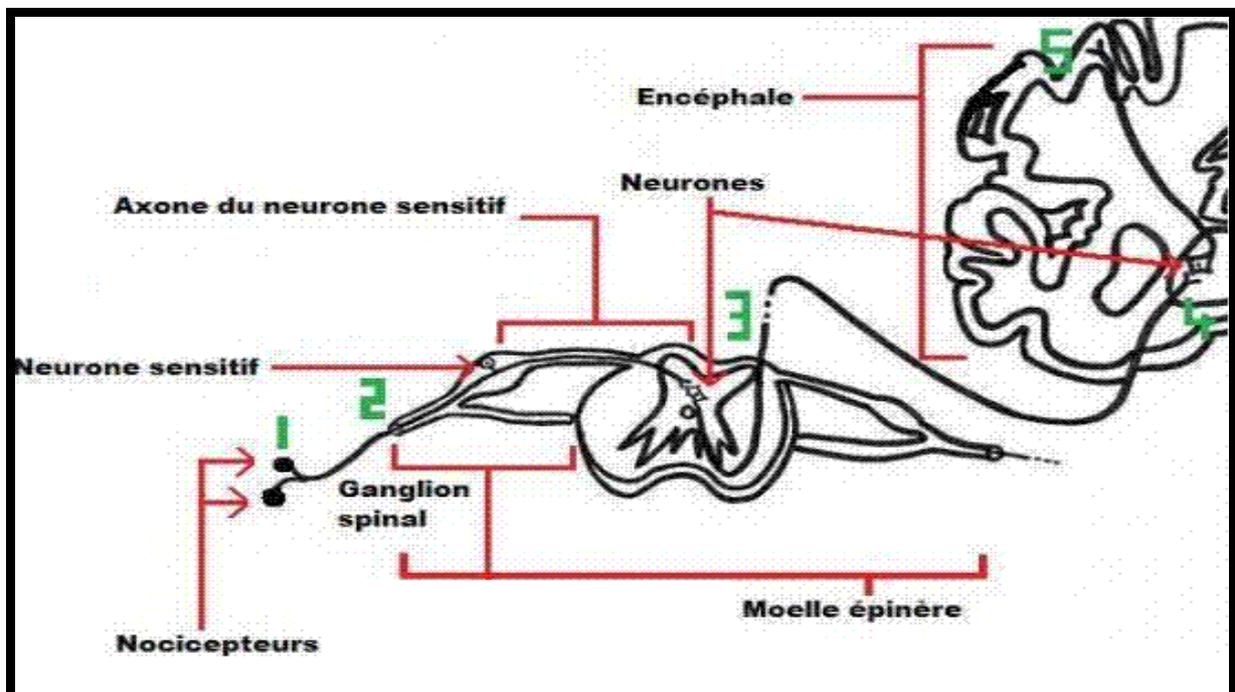


Figure 04: Schéma de la voie de la nociception (Anonyme, 2003).

I.5.2. De la moelle épinière au cerveau

Les fibres afférentes gagnent la moelle par la corne postérieure, quelques rares fibres parviennent à la corne antérieure, motrice (**Melzack et Wall, 1965**). Le neuromédiateur le plus connu est la substance P, libérée par les fibres C (**Benedetti et al., 1984**).

Le message douloureux gagne les centres cérébraux par la voie antérolatérale croisée (**Voir figure 05**), constituée par trois faisceaux principaux : le néospinothalamique se projetant dans le thalamus ventro-basal, le paléospinothalamique et le spinoréticulaire se projetant dans les régions médianes du thalamus (**Aubrun, 1999**).

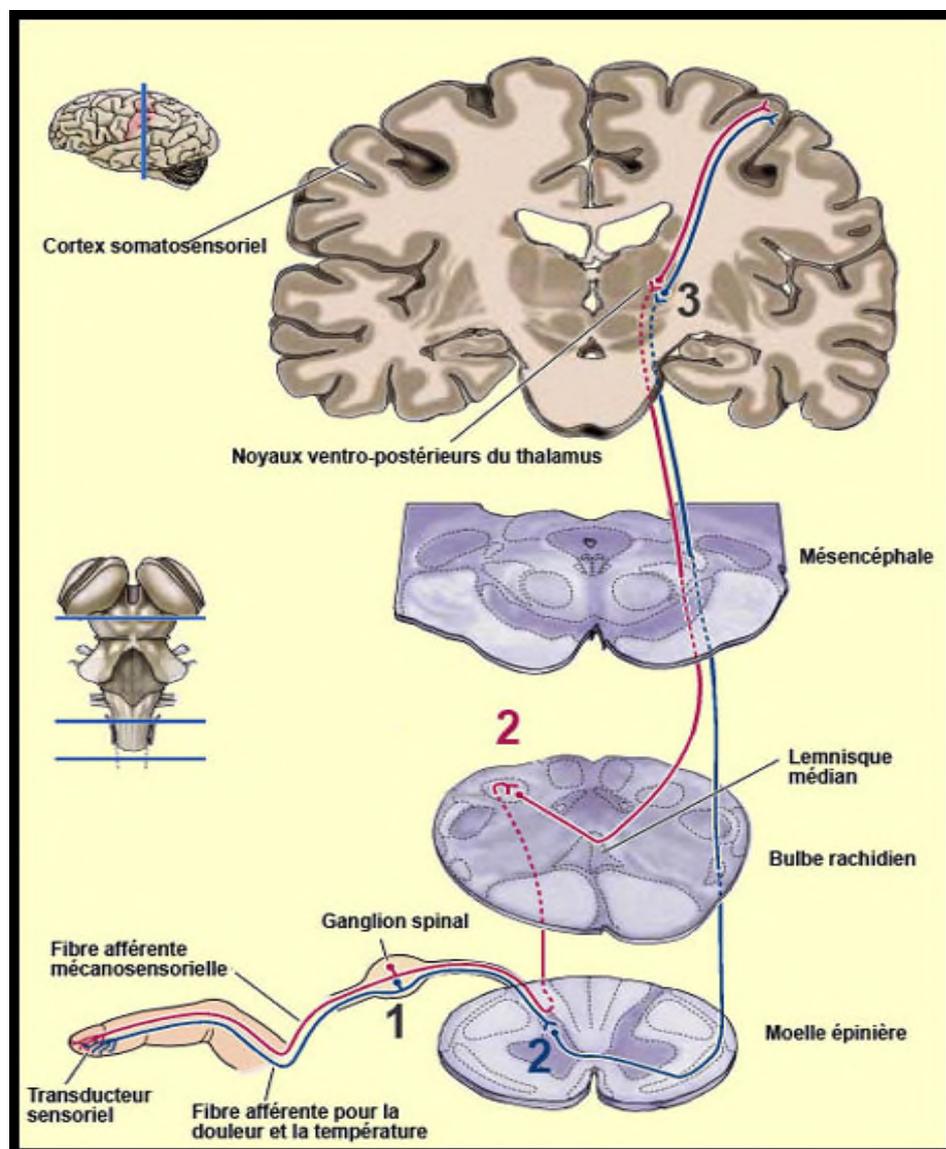


Figure 05 : Représentation schématique des voies nociceptives nouvellement décrites (**Purves et al., 2003**).

I.6. Les systèmes de contrôle de la douleur

Les premiers travaux mettant clairement en évidence l'existence de systèmes de contrôle de la douleur ont été ceux de **(Melzak et Wall, 1965)** qui ont défini la « Gate control theory of Pain ». Selon cette théorie, la stimulation sélective des grosses fibres afférentes *A-alpha* (non douloureuses) bloque les petites fibres nociceptives *A-delta* et C au niveau de la substance gélatineuse de la moelle **(Wall, 1978)**, **(Voir Figure 06)**.

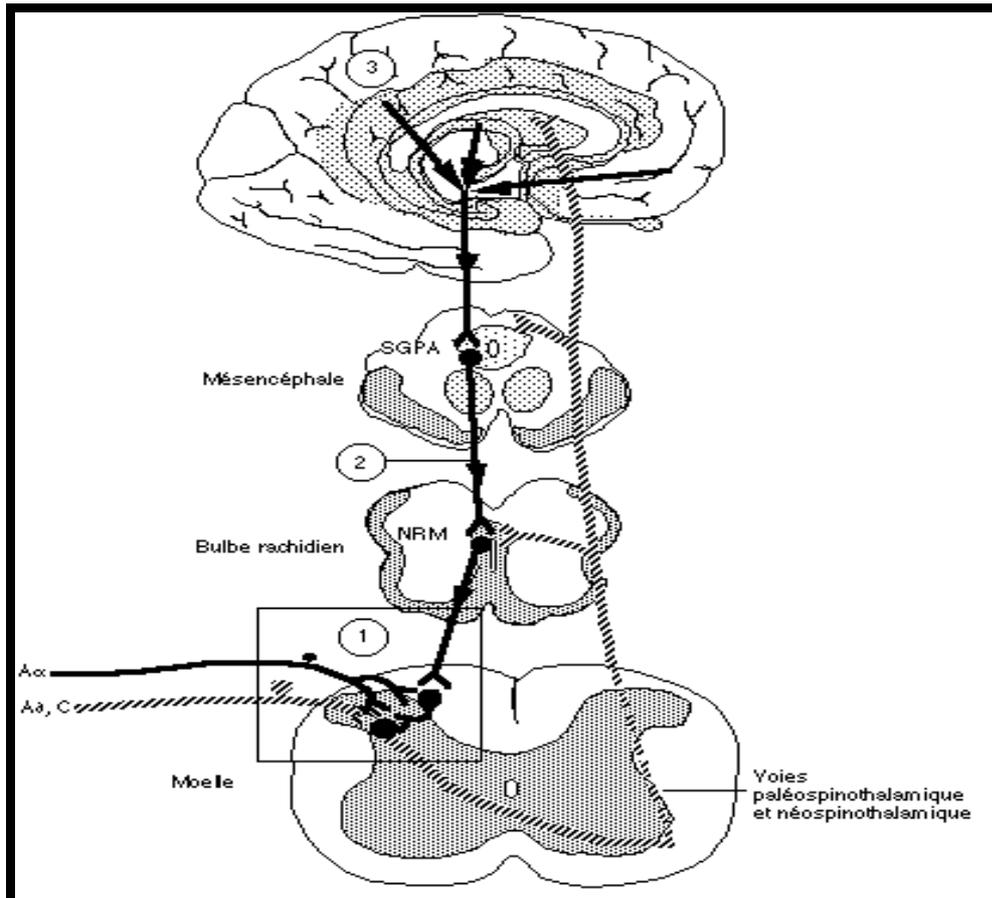


Figure 06 : Mécanismes de modulation de la douleur **(Wall, 1978)**.

I.6.1. Mécanismes spinaux de l'inhibition d'origine périphérique

Lors d'une altération tissulaire, au cours d'un phénomène inflammatoire, des médiateurs entretiennent et amplifient l'information nociceptive en abaissant le seuil. En effet, le seuil d'activation des nocicepteurs n'est pas fixe **(Besson et Chaouch, 1987)**. On parle de sensibilisation, ce qui permet à l'organisme de mieux extraire l'information nociceptive.

L'augmentation de la sensibilité douloureuse est médiée par la libération locale de médiateurs chimiques pro-inflammatoires, (Besson et Chaouch, 1987 ; Farquhar-Smith, 2008) (Voir Figure 07).

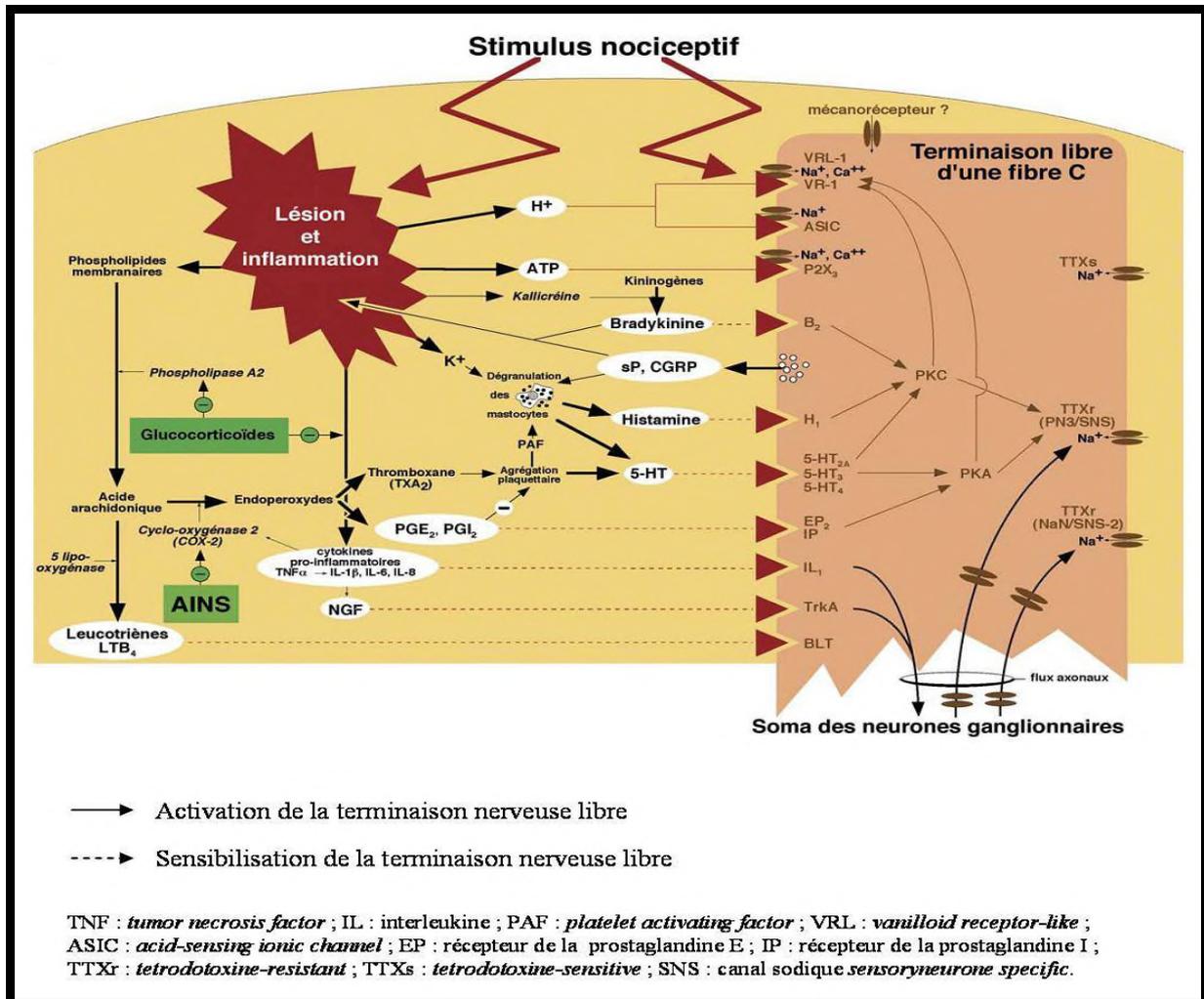


Figure 07 : Médiateurs de l'inflammation périphérique pouvant entraîner un phénomène de sensibilisation (récepteurs, nocicepteurs et inflammation) (Le Bars et Willer, 2004).

Les substances algogènes ou substances neuro-actives potentiellement présentes lors d'inflammation, peuvent être divisés en 3 groupes en fonction de leur origine :

- **Le premier groupe** de substances neuro-actives provenant de lésions tissulaires est composé d'adénosine-triphosphate (ATP), d'ions H^+ et de 5-hydroxytryptamine (5-HT), seules substances excitatrices à proprement parler. Les ions hydrogènes activent le récepteur ASIC-1 et sensibilisent le récepteur VR-1.

L'activation de ces 2 récepteurs membranaires avec celui de l'ATP (P2X3) se traduit par l'ouverture des canaux cationiques qui dépolarise la terminaison libre de la fibre, générant un message nerveux nociceptif (**Le Bars et Willer, 2004**).

- **Le second groupe** est composé de substances neuro-actives sensibilisant les nocicepteurs aux stimuli physiques et à l'action des substances du premier groupe. La bradykinine, l'histamine (libérée par les mastocytes, prurigineuse puis douloureuse à une concentration plus élevée), la sérotonine (issue des agrégats plaquettaires), les prostaglandines (dont la synthèse est déclenchée à partir de l'acide arachidonique dans les cellules exposées aux agents pro-inflammatoires (cytokines, mitogènes, endotoxines) par l'induction de la cyclo-oxygénase 2 (COX2) sont les principaux représentants de substances neuro-actives du second groupe (**Farquhar-Smith, 2008**).

Les macrophages libèrent des cytokines (*tumor necrosis factor*), interleukines IL1, IL6, IL8, et neuroneutrophines (NGF, facteur de croissance neuronal). Ainsi, le NGF en se liant à un récepteur membranaire présent à la surface des nocicepteurs et des fibres neuronales afférentes, va constituer un complexe et être transporté vers la cellule ganglionnaire pour y modifier la synthèse protéique, notamment accroître celle des canaux sodiques. Ces derniers emprunteront ensuite un flux axonal rétrograde pour enrichir les terminaisons libres (**Le Bars et Willer, 2004**).

- **Enfin, un troisième groupe** de substances neuro-actives sont des peptides, dont la substance P qui est considérée comme le neurotransmetteur principal de la douleur, et d'autres comme le peptide associé au gène de la somatostatine CGRP (rôle inconnu), glutamate, neurokinine A, libérés par les nocicepteurs eux-mêmes et capables d'en sensibiliser d'autres. La substance P et le glutamate excitent les neurones de la corne dorsale de la moelle et peuvent être simultanément libérés par des stimulations nociceptives (**Le Bars et Willer, 2004**).

I.6.2. Contrôle médullaire (contrôles segmentaires spinaux)

La moelle épinière filtre les messages nociceptifs. Elle bloque la transmission spinale de l'influx nociceptif en mettant en jeu des voies descendantes inhibitrices qui sont surtout sérotoninergiques et noradrénergiques. D'autres systèmes ont été identifiés : dopaminergiques, cholinergiques, etc. (Melzack et Wall, 1965 ; Besson et Chaouch, 1987).

Sans ces contrôles, les nombreuses stimulations périphériques entraîneraient des sensations douloureuses permanentes.

I.6.3. Contrôles inhibiteurs descendants diffus induits par stimulation nociceptive (CIDN)

Le concept repose sur le fait qu'un stimulus douloureux est susceptible de diminuer, voire de masquer la douleur appliquée sur une partie différente et éloignée du corps (« douleur qui en masque une autre ») (Calvino et al., 1984).

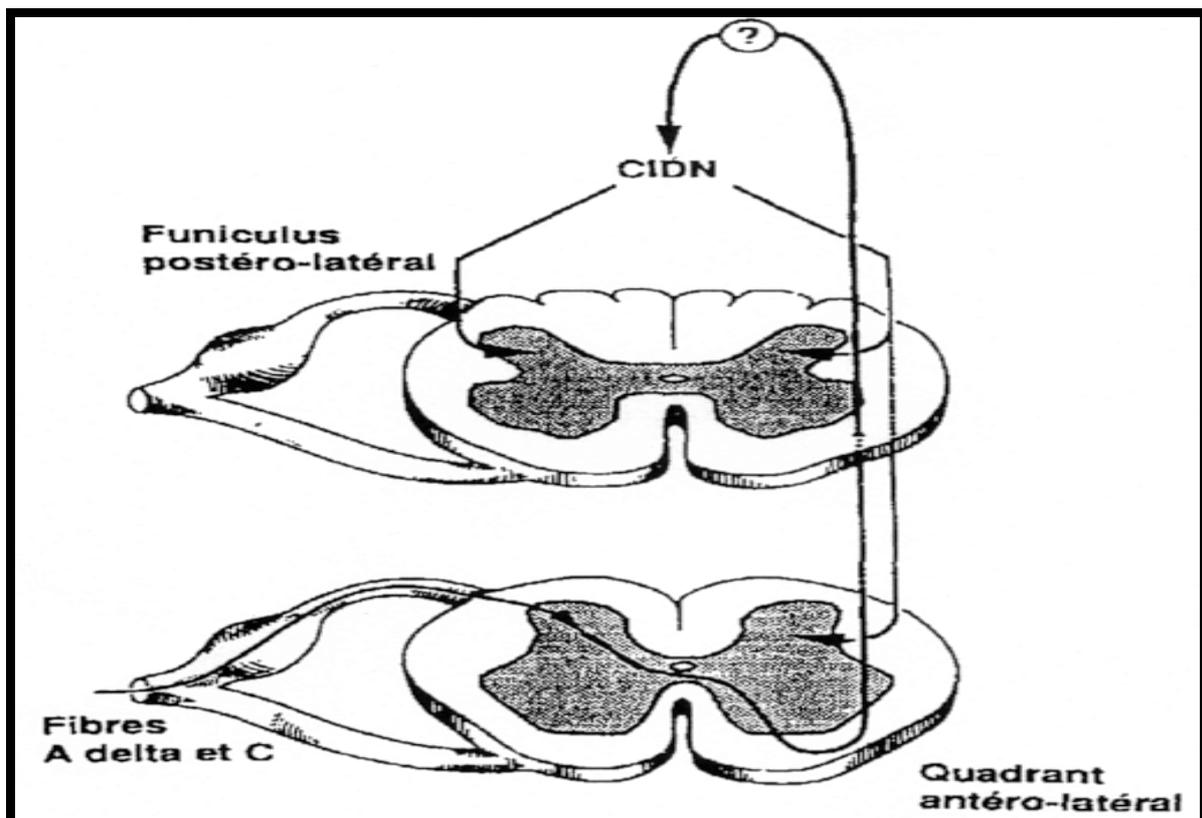


Figure 08 : Schéma des CIDN (Le Bars et Coll, 1983).

Les CIDN font intervenir en partie des mécanismes sérotoninergiques. Ils sont sous-tendus par une boucle de rétrocontrôle exercée par les structures bulbo-spinales sur les neurones nociceptifs non spécifiques dans l'ensemble de leur population, quel que soit le segment spinal considéré (**Le Bars et al., 1979**).

La caractéristique essentielle des CIDN (**Voir Figure 08**) réside dans le fait qu'ils peuvent être déclenchés depuis n'importe quel territoire corporel distinct du champ excitateur, y compris à partir d'un territoire viscéral (**Calvino et al., 1984**).

I.7. La nociception

La nociception est la sensibilité permettant de percevoir un stimulus capable de produire une lésion tissulaire. La nociception fait partie des messages somesthésiques au même titre que la sensation thermique ou tactile et elle suit les mêmes trajets nerveux (**Caterina, 2000**).

I.7.1. Les nocicepteurs

Les nocicepteurs sont répandus dans la peau, le muscle, les tissus conjonctifs, les vaisseaux sanguins, et des viscères. Le message douloureux prend naissance au niveau des récepteurs nociceptifs ou nocicepteurs, Le système nociceptif peut être activé par une grande variété d'énergies dont le caractère commun semble être, à priori, la forte intensité qui constitue une menace pour l'organisme et peut provoquer une lésion tissulaire (**Willer, 2004**).

I.7.2. Types de nocicepteurs

Il existe (03) trois types de nocicepteurs qui ont été décrits brièvement.

I.7.2.1. Nocicepteurs cutanés

On distingue 03 types de nocicepteurs cutanés qui sont stimulés par des stimuli différents :

- **Mécano-proprio-nocicepteurs**

Les mécano-proprio-nocicepteurs comprennent des fibres A beta ($A\beta$) qui possèdent une importante gaine de myéline (diamètre : 6-20 micromètres) et conduisent rapidement l'influx nerveux encodant des informations tactiles et proprioceptives (**Farquhar-Smith, 2008**).

- **Mécano-thermo-nocicepteurs**

Stimulés seulement par des stimuli mécaniques et thermiques suffisamment intenses (pincement, piqûre), les mécano-thermo-nocicepteurs représentent 20% des récepteurs nociceptifs cutanés. Leur champ de réception est large (1 à 2 cm de diamètre). Ils sont associés à des fibres peu myélinisées (diamètre : 1-5 micromètres) A delta (A δ), (**Gogny, 2008**).

- **Récepteurs polymodaux (tactiles, thermiques, chimiques)**

Les récepteurs polymodaux sont activés par des stimuli de différentes natures de dommage tissulaire : thermique, mécanique et chimique. Leur champ de réception est de petite dimension. Ils sont associés à des fibres amyélinisées C (de diamètre : 0,3-1,5 micromètre) qui assurent une conduction plus lente (**Le Bars, 2004 ; Farquhar-Smith, 2008**).

Les fibres C sont très nombreuses et constituent 60 à 90% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées. Elles répondent à des stimulations mécaniques de forte intensité, avec un effet d'adaptation ou de fatigue (réduction de la réponse si le stimulus persiste) (**Willer, 2004**). La répétition d'un stimulus nociceptif abaisse le seuil et amplifie les réponses. Elles répondent à l'application de stimuli thermiques à condition que l'écart de température corporelle soit assez large (au-dessous de 18 °C et au-dessus de 45 °C) (**Brugere, 2006**).

I.7.2.2. Nocicepteurs viscéraux

Les stimuli qui sont habituellement douloureux une fois appliqués à la peau, telle que les stimuli thermiques et mécaniques, ne sont pas habituellement douloureux une fois appliqués aux viscères (**Al-Chaer, 2002**).

- **Nocicepteurs silencieux**

L'existence de nocicepteurs vrais a été démontrée initialement dans certains organes (testicules, vésicule biliaire). Appelés aussi « *silent nociceptors* », ils développent une sensibilité uniquement dans les territoires viscéraux suite à un dommage tissulaire ou une inflammation (**Siddall, 1998**). Comme les récepteurs à haut seuil de stimulation, ils peuvent subir un phénomène de sensibilisation et voir leur seuil de réponse abaissé.

Quant au récepteur B1, il est quasiment absent des tissus normaux mais son expression est déclenchée par des agents inflammatoires comme les lipopolysaccharides, les cytokines, le NGF et la bradykinine elle-même en se liant au récepteur B1, par l'intermédiaire du facteur nucléaire NF-kB (nuclear factor-kB). Le récepteur B1 est donc responsable des effets à long terme de la bradykinine et pourrait prendre le relais du récepteur B2 désensibilisé (**Marceau, 1998**).

Les cytokines pro-inflammatoires sont à l'origine de la libération de prostaglandines et des amines sympathomimétiques ; elles forment par conséquent avec les kinines le lien entre la lésion tissulaire et la réponse inflammatoire (**Cartmell, 2000**).

II.1. Définition

La fièvre est le mécanisme de défense physiologique résultant d'une modification pathologique de la thermorégulation, elle assiste à un dérèglement de l'équilibre entre la production et la perte de chaleur (**Larrouy et al., 1995**).

Elle est à distinguer de l'hyperthermie qui consiste en une augmentation de la température centrale liée à des facteurs exogènes.

Ces phénomènes sont contrôlés par un thermostat interne constitué par les cellules « thermosensibles » de l'aire pré-optique de l'hypothalamus antérieur. Ce thermostat est physiologiquement programmé aux alentours de 37° C chez l'Homme et va se voir réajusté 2 à 3 degrés au-dessus en cas de fièvre (**Miser, 2001**).

II.2. Le phénomène pathologique

Les phénomènes pathologiques à l'origine de la fièvre (agents pathogènes, processus tumoral, rejet de greffe, allergène...) ont tous en commun d'activer le système immunitaire et d'induire la production et la libération dans le sang d'une série de protéines appelées « facteurs pyrogènes » (**Mac Millan, 1985**).

Parmi celles-ci l'interleukine 1 et le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) sont considérés comme des pyrogènes (**Strait et al., 1999 ; McCarty, 2003**). Ils vont dérégler le thermostat interne par induction de la synthèse de prostaglandine E2 (PG2) dans la région hypothalamique péri ventriculaire (**Sebbag, 1994**).

La production de prostaglandines centrales (PG2) est à l'origine du dérèglement du thermostat interne hypothalamique de l'ordre de 2 à 3° C (**Coceani, 1991**).

II.3. Rôle physiopathologique de la fièvre

La fièvre est un des moyens de réponse de l'organisme aux infections. Elle est également présente dans les maladies inflammatoires (**Kluger, 1994**).

La fièvre peut avoir un effet bénéfique lors d'infections invasives sévères (purpura infectieux, septicémie) et il a été observé que des infections graves non fébriles étaient associées à une augmentation de la mortalité (**Lodder et al., 1996**).

Par ailleurs, quelques publications indiquent que l'utilisation d'antipyrétiques pourrait retarder la guérison de certaines infections virales (Meremikwu *et al.*, 2002).

II.4. Types de fièvres

Les principaux types de fièvres étudiés sont résumés dans le **Tableau III**.

Tableau III : Principales types de fièvre décrit selon (Moline, 2003).

Type de fièvre	Définition	Exemples
Continue	Variations quotidiennes d'environ 1°C	Fièvre typhoïde FT, paratyphoïde
Intermittente	Variations quotidiennes > 2°C	Septicémie
Ondulante	Une onde = plusieurs jours	Brucellose, maladie de Hodgkin
Périodique Rémittente	Intervalle sans fièvre Variations quotidiennes > 1°C	Paludisme Septicémie, tuberculose Tb

II.5. Les cyclooxygénase

Les cyclooxygénase (COX) ont un rôle essentiel dans la cascade de l'acide arachidonique. En effet, c'est elle qui est responsable de la synthèse des différents médiateurs chimiques que sont les prostanoïdes et les thromboxanes. Les phénomènes de lutte de l'organisme contre une éventuelle agression extérieure peuvent devenir néfastes dans les cas où leur action trop importante conduit à une dérégulation de l'organisme (Copeland *et al.*, 1994).

II.5.1. La cyclooxygénase 1

La cyclooxygénase 1 (COX-1) (**Voir Figure 10**) a été découverte en 1971 et s'est vu attribuée à ce moment l'explication de l'action biochimique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Vane, 1971**). A cette époque, il a été constaté que les composés appartenant à la même classe que l'aspirine avaient la propriété de diminuer la production de prostaglandines; cette inhibition a tout logiquement été attribuée à une action sélective sur la (COX-1) (**Smith, 1971**).

C'est une enzyme bi fonctionnelle, c'est à dire qu'elle est capable dans un premier temps de convertir l'acide arachidonique en endo-peroxyde cyclique (PGG₂), c'est la fonction cyclooxygénase. Puis, ce premier produit est transformé en PGH₂ par la fonction peroxydase de l'enzyme (**De Witt, 1991**).

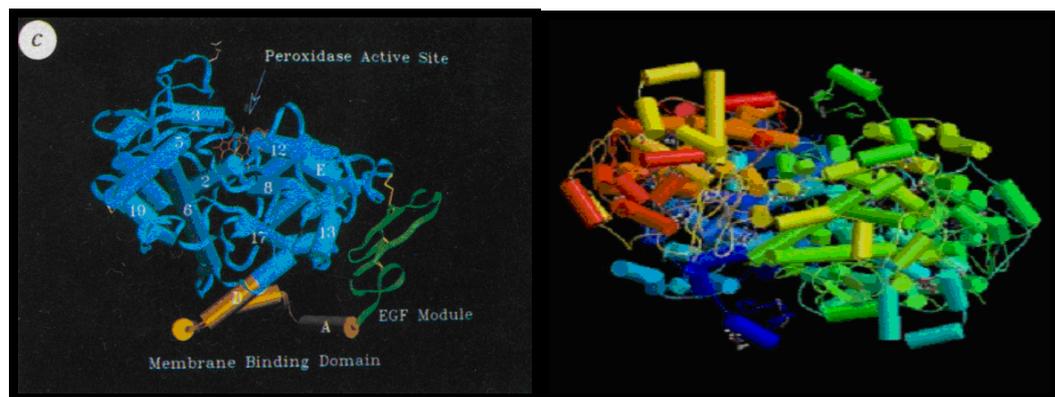


Figure 10 : Représentation en cristallographie de la cyclooxygénase-1 (**Picot et al., 1994**).

II.5.2. La cyclooxygenase 2

La cyclooxygénase 2 (COX-2) a été découverte en 1990 et elle a été rapidement associée aux phénomènes inflammatoires pouvant toucher l'organisme (**Voir Figure 11**). Elle a été mise en évidence après que certaines études aient prouvé que la quantité de protéines COX augmentait dans les états inflammatoires, suggérant la présence d'une forme inductible de la cyclooxygénase (**Raz et al., 1988**). La COX-2 a de fortes homologies avec la COX-1, 60% des acides aminés, au nombre de 604 (**Neilson, 1992**).

Certaines régions protéiques sont conservées, en particulier les sites catalytiques (cyclooxygénase et peroxydase) et le site de reconnaissance contenant le noyau hémique (Xie *et al.*, 1991).

Les principales différences entre les deux iso-enzymes sont la présence d'une extension groupement méthylène ce qui permet l'accès à une poche supplémentaire dans le site actif de l'enzyme. C'est cette zone qui devrait être reconnue par les inhibiteurs sélectifs de cyclooxygénase du côté C-terminal sur (COX-2) et le site de liaison aux AINS plus grand, ceci est possible par la substitution d'une valine par une isoleucine en position 523 entraînant la délétion d'un groupement méthylène, ce qui permet l'accès aux site actif de l'enzyme (Kurumbail *et al.*, 1996).

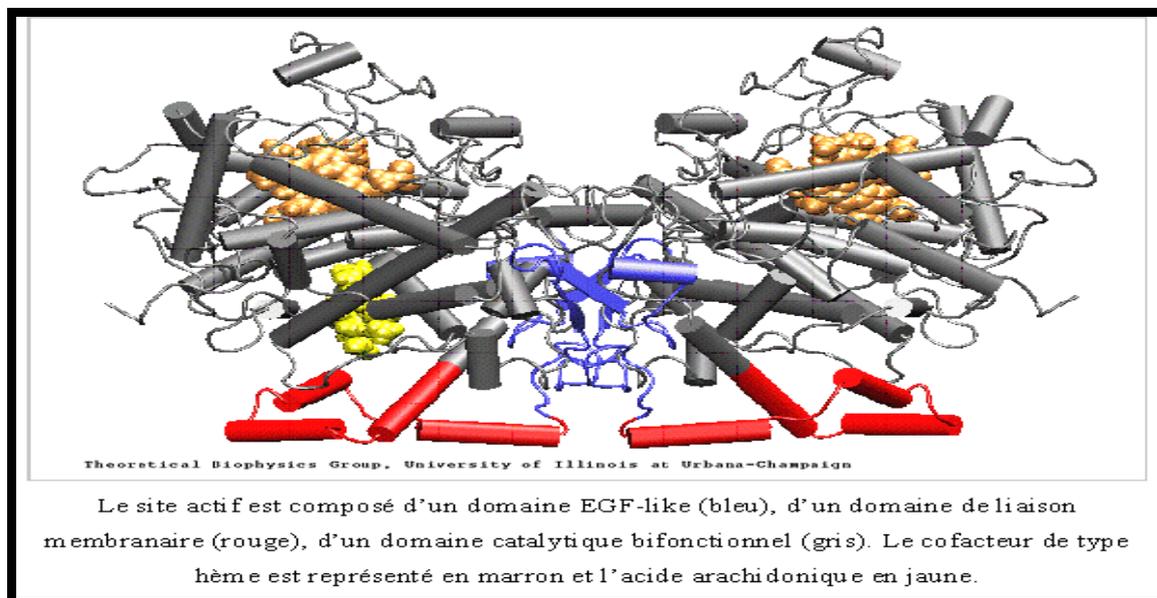


Figure 11 : Représentation en cristallographie de la cyclooxygénase-2 (Xie *et al.*, 1991).

La COX-2 n'est pas exprimée en temps normal dans la plupart des cellules, cette expression se fait dans des cellules liées à l'inflammation comme les monocytes ou les fibroblastes et sous l'action de cytokines comme IL-1 β , TNF- α , IFN γ , d'endotoxine bactérienne, de facteurs de croissance ou d'esters de phorbol. Ceci a pour conséquence d'induire de façon immédiate la transcription et la traduction de (COX-2), mais en quelques heures la protéine est dégradée (Patrignani *et al.*, 1994). Cette synthèse de COX-2 entraîne la production de prostaglandines et de thromboxanes. La transcription de cette enzyme peut être bloquée par les corticoïdes (Masferrer *et al.*, 1992).

La fièvre est habituellement attribuée à une quantité trop importante de la PGE_2 au niveau de l'hypothalamus (Saper, 1998), ceci s'accompagnant d'une quantité accrue de la COX-2. En cas de fièvre, la COX-2 est abondamment présente dans la microglie péri-vasculaire le long des vaisseaux sanguins cérébraux et dans les macrophages se trouvant dans la zone méningée (Breder et Saper, 1996).

II.6. Mécanisme d'induction de la fièvre

La réaction fébrile fait partie des réactions de défense de l'organisme face à des infections, les causes non infectieuses de la fièvre étant plus rares. Divers stimuli (infectieux, toxiques, inflammatoires ou immunologiques) vont activer une réaction en chaîne aboutissant à la production et à la libération de cytokines pyrogènes endogènes.

Les toxines bactériennes et les cytokines pro-inflammatoires libérées vont temporairement élever « le point d'équilibre » du centre hypothalamique de la thermorégulation et ainsi entraîner de la fièvre (Bone, 1992) (Voir Figure 12).

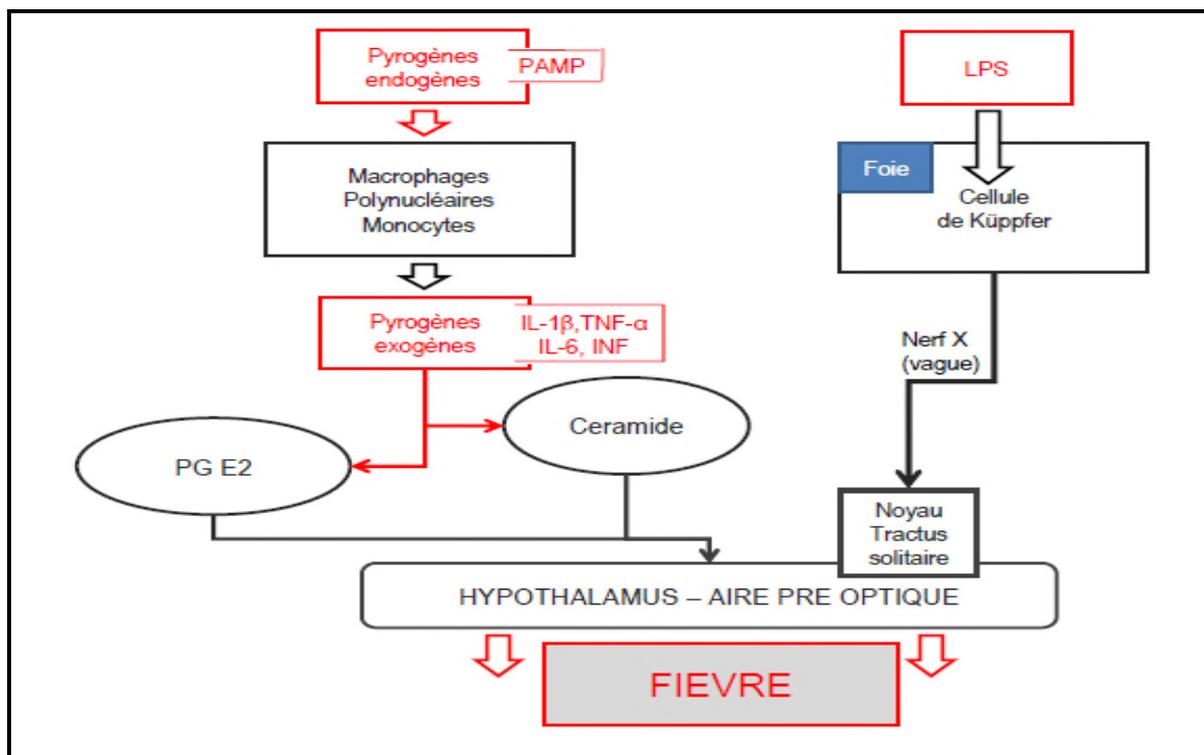


Figure 12 : Mécanisme de la fièvre (Steinman, 2008).

L'induction de la fièvre est activée par deux voies distinctes : une voie dépendante des prostaglandines et une voie indépendante des prostaglandines :

II.6.1. La voie prostaglandine indépendante

Elle est méditée par le MIP-1 (macrophage inflammatory protein 1) qui est secrété en réponse aux endotoxines. Le MIP-1 traverse la BHE (barrière hémato-encéphalique), agissant ainsi directement sur les centres de thermorégulations. Il n'est pas inactif par les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (**Barrios-rodiles, 1998**).

II.6.2. La voie prostaglandine dépendante

Elle est représentée principalement par la prostaglandine E2 (PGE2), sécrétée via la cyclo-oxygénase 2 localisée dans les cellules endothéliales de l'hypothalamus. La prostaglandine E2 (PGE2) joue un rôle central dans la physio-pathogénie de la fièvre en augmentant la valeur cible du centre de thermorégulation hypothalamique (**Barrios-rodiles, 1998**).

Les mécanismes neurobiologiques et les mécanismes psychologiques sont donc des explications au phénomène de la douleur et la fièvre. Après avoir analysé ces derniers d'un point de vue anatomo-psycho-physiopathologique, il faut voir maintenant les traitements médicamenteux de la douleur et la fièvre.

III.1. Les traitements médicamenteux de la douleur et la fièvre

Selon son mécanisme, la douleur peut être soulagée par les antalgiques de pallier I, II, III (la morphine et ses dérivés), les anti-inflammatoires, les corticoïdes, les antidépresseurs, les antiépileptiques, les tranquillisants et les antimigraineux.

III.2. Traitement de la douleur par excès de nociception

Le traitement antalgique des douleurs par excès de nociception chez l'adulte s'appuie en partie sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (Zhang, 2000).

III.2.1. La classification selon l'OMS

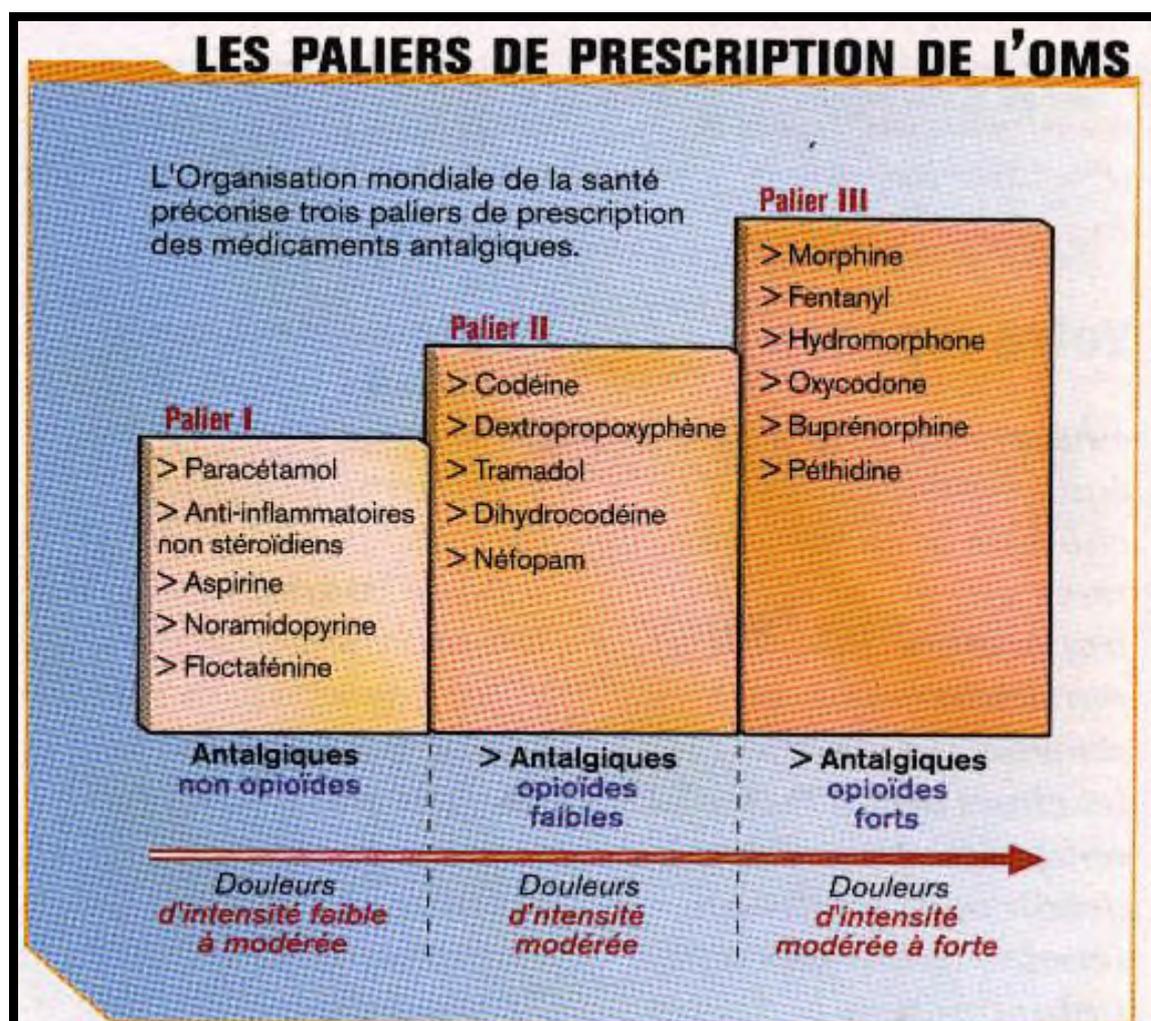
La méthode proposée par l'OMS est basée sur l'utilisation de 03 types de médicaments classés par paliers (**Voir Tableau IV**). Cette classification fut adoptée d'abord pour le traitement des douleurs cancéreuses puis utilisée pour les douleurs non cancéreuses (**Queneau, 1996 ; Rouveix et al., 1999**).

- ***Le premier palier*** : Est celui des douleurs d'intensité faible à modéré pour lesquelles on a recours aux médicaments non morphiniques, essentiellement le paracétamol ou l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

- ***Le second palier*** : Est celui des douleurs considérées comme modérées à sévères et qui n'ont pas été soulagées par les médicaments précédents, pour lesquelles on a recours aux morphiniques dits « faibles », associés ou non aux produits de premier palier.

- ***Le troisième palier*** : Est celui des douleurs intenses d'emblée, avec la morphine comme référence (**Queneau, 1996 ; Rouveix et al., 1999**).

Tableau IV : Les différents paliers de la douleur selon l'OMS (Anonyme, 2004).



Le passage d'un palier au palier supérieur est motivé par l'échec avéré des thérapeutiques du palier précédent, correctement prescrites, administrées et métabolisées (Hajhashemi et *al.*, 2009).

III.2.1.1. Les antalgiques périphériques

- **Les antalgiques antipyrétiques** : comme le paracétamol Il possède des propriétés antipyrétiques et antalgiques périphériques. Son mécanisme d'action est mal connu : il n'empêche pas la synthèse des prostaglandines et ne possède donc pas d'effet anti-inflammatoire, par conséquent il n'en induit pas les effets indésirables (Pons, 1997 ; Dictionnaire Vidal, 2011).

- **Antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires** : Ce groupe comprend les salicylés et les AINS. Il faut noter que seules certaines molécules d'AINS ont leur indication spécifique d'antalgiques pour la sédation de douleurs modérées à intenses. Mais tous les AINS sont particulièrement indiqués pour les douleurs relevant des pathologies inflammatoires (**Afssaps, 2005**).

Les AINS sont des substances qui ont des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (**Dubois et al., 1998**).

L'action des AINS repose sur leur capacité à inhiber l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) par compétition avec l'acide arachidonique ; un certain nombre d'AINS possède aussi une action sur la lipoxygénase (LOX) et la capacité d'activer les neutrophiles (**Afssaps, 2005**). Les prostaglandines sont synthétisées par un grand nombre de tissus et possèdent un rôle de médiateur local ce qui fait qu'il représentent aussi une cible de choix (**Dubois et al., 1998 ; Carroll et Simonson, 2005**).

Les AINS empêchent l'activation des enzymes COX-1 et COX-2. Ces enzymes sont présents dans différents sites et tissus (COX-1 : estomac et reins, COX-2 : sites de l'inflammation). Seule une inhibition de COX-2 est nécessaire (**Blain et al., 2001**).

Les salicylés comme l'aspirine ; l'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Il fait partie de la famille des salicylés où on trouve la salicine et l'acide salicylique ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (**Guillonnet et Jacqz-Aigrain, 1997**).

III.3. Mode d'action de l'aspirine

III.3.1. Mode d'action sur la fièvre

L'activité antipyrétique résulte d'une action au niveau des centres hypothalamiques de la thermorégulation. L'aspirine a un effet uricosurique à forte dose et antiagrégant plaquettaire à faible dose (**Rouveix et al., 1999 ; Steinmeyer, 2000**).

Les effets thérapeutiques de l'aspirine proviennent de sa capacité à inhiber la synthèse des prostaglandines et de leurs dérivés. Cette inhibition a pour origine le blocage des diverses iso- formes de cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) (**Copeland, 2001**).

En inhibant l'activité des enzymes cyclooxygénase membranaires, l'aspirine bloque la production des prostaglandines par l'hypothalamus, ce qui provoque la mise en marche des mécanismes de perte de chaleur par sudation et dilatation des vaisseaux (**Larrouy et al., 1995**).

L'acide acétylsalicylique produit un blocage irréversible de ces enzymes par acétylation de résidus sérine en position 530 pour la COX-1 et 516 pour la COX-2 (**Voir Figure 13**). Au contraire, l'acide salicylique, produit de la désacétylation hépatique de l'aspirine, est un inhibiteur réversible de ces enzymes (ces mécanismes permettent de comprendre pourquoi les effets thérapeutiques varient en fonction des doses employées) (**Copeland, 2001**).

L'acide acétylsalicylique est résorbé et se retrouve tel quel dans la circulation portale. A ce niveau, il va acétyler la COX 1 des plaquettes sanguines et empêcher ainsi toute production de thromboxane A2. Cette inhibition est irréversible et ne peut pas être contrecarrée par une nouvelle synthèse de cyclooxygénase par la plaquette puisque celle-ci est quasiment complètement dépourvue de capacité de synthèse protéique (**Deligne, 2007**).

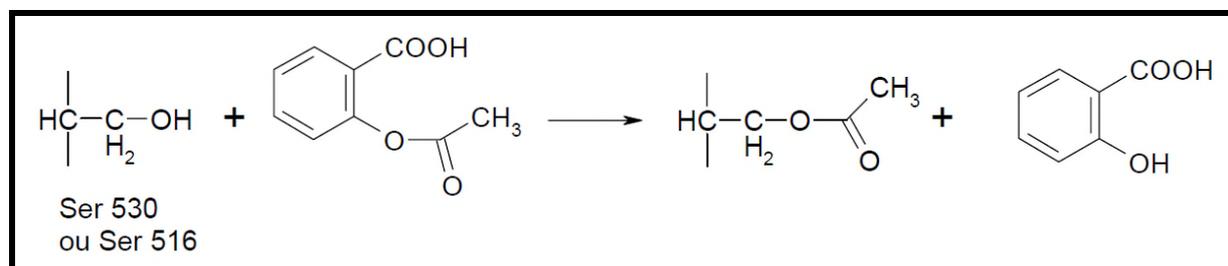


Figure 13 : Site d'action de l'aspirine sur les cyclooxygénase d'après (**Weismann, 1995**).

III.3.2. Mode d'action sur la douleur

Le rôle des prostaglandines dans la douleur est largement confirmé. En inhibant l'activité des enzymes cyclooxygénase, l'aspirine empêche la production des prostaglandines au niveau des terminaisons nerveuses périphériques, à l'endroit même de la lésion (**Auffret 1996**).

La sérotonine, l'histamine, la bradykinine, molécules libérées lors d'une lésion tissulaire activent les récepteurs nerveux de la douleur. Les prostaglandines quant à elles sensibilisent ces récepteurs. Ainsi, une stimulation faible, non douloureuse au départ, le devient sous l'action des prostaglandines (**Dray, 1997**).

III.4. Les phénols : antalgiques et antipyrétiques naturels

III.4.1. Les composés phénoliques

D'après (Harborne, 1994 ; Mampon *et al.*, 1996) plus de 8000 composés naturels ont été isolés et identifiés. Les polyphénols peuvent être localisés dans plusieurs parties de la plante (racines, tige, feuille...etc.).

Les composés phénoliques sont une classe omniprésente et large de produits naturels avec une grande diversité structurale (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

Les plantes produisent une énorme variété de produits naturels avec des structures extrêmement diverses. Ces produits sont communément appelés les métabolites secondaires (Springob et Kutchan, 2009).

Les polyphénols constituent le groupe de métabolites le plus large et le plus répandu du règne végétal, ils peuvent être conjugués avec un ou plusieurs résidu(s) sucré(s) lié(s) ou ils peuvent également être liés avec d'autres composés chimiques, tels que des acides carboxyliques, des amines ou des lipides. Des liaisons avec d'autres phénols existent également (Genta-Jouve *et al.*, 2011).

Il existe une très grande variété de phénols, de composés simples comme l'acide salicylique, molécule donnant par synthèse l'aspirine, à des substances plus complexes comme les composés phénoliques auxquels sont rattachés les glucosides (Harborne, 1989).

III.4.2. Classification

La classification des composés phénoliques diffère d'un auteur à un autre.

La classification suivie dans ce travail est celle décrite par Guignard en 1996, qui est basée sur l'origine biosynthétique des métabolites secondaires.

III.4.2.1. Acides phénoliques

Ce sont des composés dérivés directement de la voie shikimate, constitués de sept atomes de carbones organisés en C_6C_1 provenant de l'acide cinnamique ou de l'acide benzoïque (dérivé de la cinnamate) (Guignard, 1996).

III.4.2.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont les métabolites les plus distribués dans le règne végétal, formés à partir des acides aminés aromatiques phénylalanines et tyrosine et malonate (Pietta, 2000 ; Ghedira, 2005). Ces composés ont une structure fondamentale (le noyau flavan), qui se compose de 15 atomes de carbone, arrangés en deux noyaux aromatiques A et B liés par un autre noyau hétérocyclique C sous la forme C₆-C₃-C₆ (Pietta, 2000 ; Rita et Ana, 2009) (Voir Figure 14).

Les propriétés biologiques, pharmacologiques et médicinales de flavonoïdes ont été largement revues (Di Carlo et al., 1999). Les flavonoïdes ont de multiples activités biologiques notamment vasodilatateur, anticancéreux, anti-inflammatoire, ainsi que d'être des inhibiteurs de plusieurs enzymes telles que la phospholipase A2 et les cyclooxygénase (COX) (Ho et al., 1992).

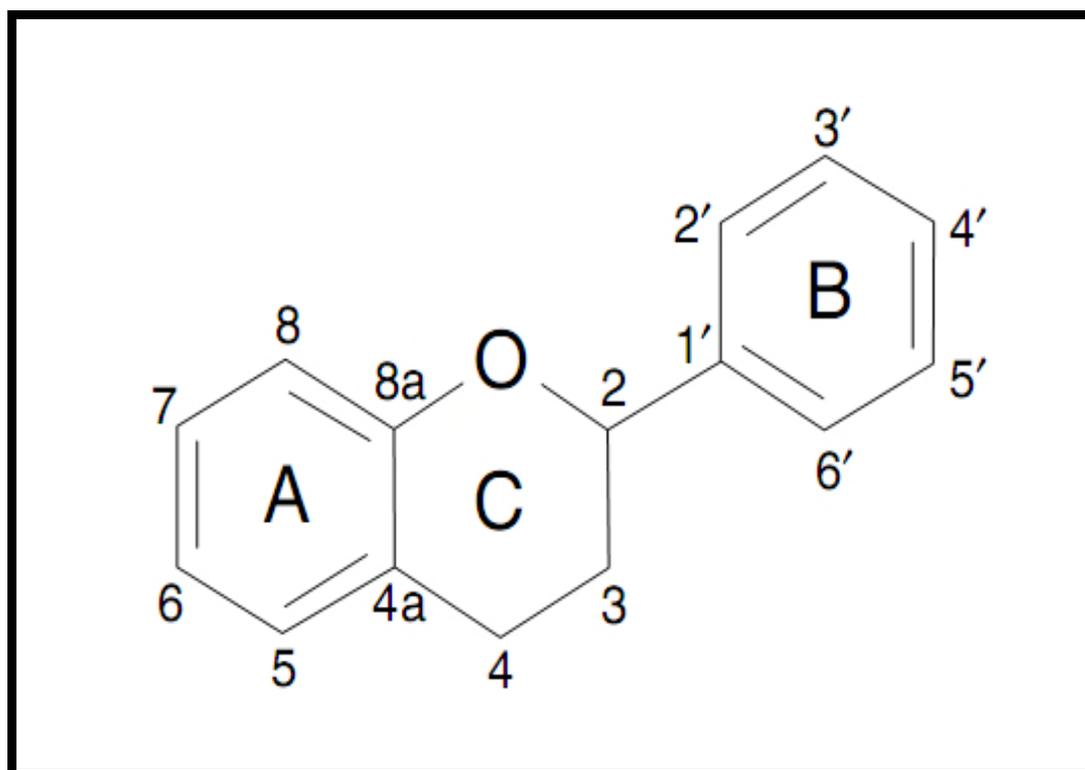


Figure 14 : La structure basique des flavonoïdes (Irfan et al., 2006).

III.4.2.3. Tannins

On distingue, chez les végétaux supérieurs, deux groupes de tannins différents par leurs structure aussi bien que par leurs origine biogénétique : les tannins hydrolysables et les tannins condensés (Bruneton, 2008).

III.4.3. Propriétés biologiques

L'explication de l'efficacité supposée de nombreuses plantes médicinales repose en partie sur la présence de composés phénolique (Hennebelle et al., 2004).

Ce sont des composés non azotés, le noyau benzénique leurs confèrent des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et antiseptiques (Voir Figure 15), (Pietta et al., 2003).

Ces derniers, possèdent de remarquables activités biochimiques et pharmacologiques dues essentiellement à leur pouvoir antioxydant (Djeridane et al., 2006).

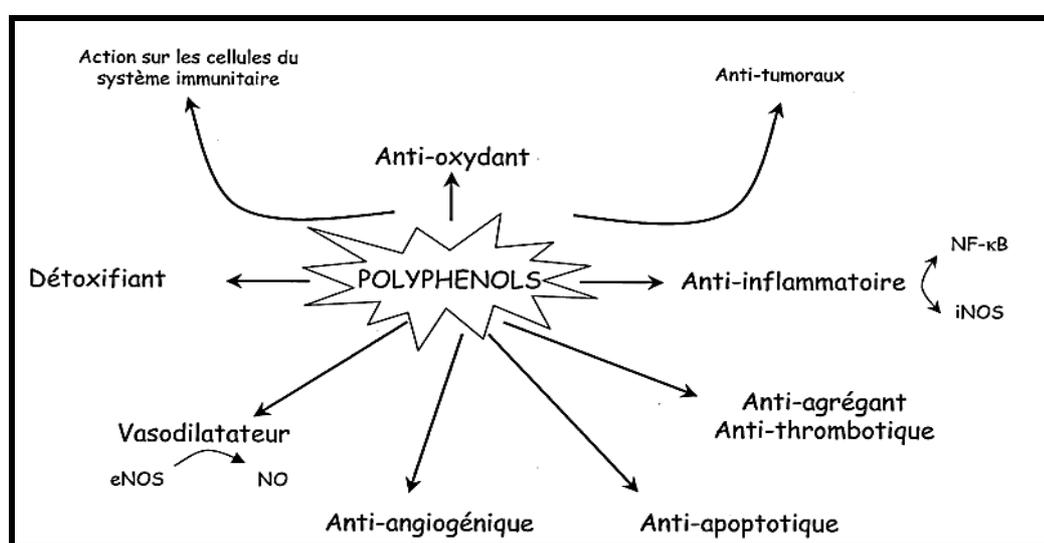


Figure 15: Les activités biologiques des polyphénols (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

En effet, l'étude des antioxydants d'origine végétale suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement des maladies à caractères inflammatoires et cardiovasculaires (Olayinka et al., 2009).

Ce travail consiste à déterminer et évaluer l'activité pharmacologique (analgésique et antipyrétique) de l'extrait éthanolique de la plante *Ulmus campestris*.

I. Matériels et méthodes expérimentales

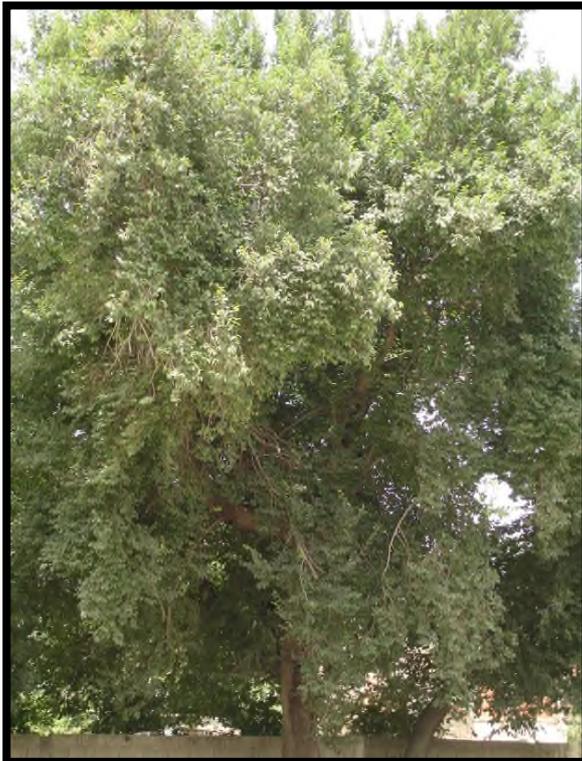
I.1. Matériel biologique

I.1.1. Matériel végétal

L'espèce de plante qui a été sélectionnée pour cette étude est l'écorce de *Ulmus campestris* (Voir Figure 16), du nom populaire Ormeau et communément appelée Orme champêtre (Almeida et al., 2001) ou oulmou.

▪ Classification

L'espèce de *Ulmus campestris* est du règne des plantes à graines, de la classe des angiospermes. La plante appartient à la famille des ulmées. Du nom latin *Ulmus*, d'origine celte et indo européenne. Il s'agit d'une espèce communément établie à des altitudes modestes sur des sols calcaires et secs (Frank, 1986).



a)



b)

Figure 16 : Photographie de l'arbre (a) et de l'écorce d'*Ulmus campestris* (b) (Originale).

▪ Description botanique

Appartenant à la famille des Ulmacées, l'orme champêtre (*Ulmus campestris*) est un arbre répandu dans le monde entier comme diurétique, anticoagulant ou encore astringent (**Delavaud, 1861 ; Boullard, 2001**).

Arbre haut de 30 mètres à feuilles caduques alternes et simples ovales, il a un tronc un peu sinueux, ses nombreuses branches formant une cime dense. Son écorce gris brun est lisse, puis sillonnée d'étroites et profondes crevasses longitudinales, un peu liégeuses (**Cherrah et al., 2007**).

▪ Propriétés thérapeutiques

La Food and Drug Administration (FDA) américaine reconnaît l'emploi thérapeutique des pastilles et sirops à base de liber d'orme rouge pour soulager le mal de gorge et la toux (**Bames et al., 2002**).

Son liber renferme une grande quantité de mucilage auquel on attribue l'essentiel de ses propriétés thérapeutiques, notamment pour traiter les inflammations et les irritations internes et externes (**Morton, 1990**).

De 1820 à 1960, le liber de l'orme rouge a fait partie de la pharmacopée officielle des États-Unis à titre d'émollient, d'adouçissant pour les muqueuses et d'antitussif (**Farnsworth, 1966**).

I.1.2. Matériel animal

Toutes les expériences ont été effectuées au niveau de l'animalerie de l'université ABDERRAHMANE Mira de Bejaia. Des souris mâles albinos de type NMRI (Naval Medical Research Institute, Bethesda, Maryland, USA) ont été sélectionnées (**Voir Figure 18**). De poids corporel variant de 18 à 30g ; provenant de l'animalerie de l'institut pasteur d'Alger, avec un régime alimentaire standard, un accès libre à l'eau et un cycle de lumière 12h / obscurité 12h. La température de l'animalerie a été maintenue à $25 \pm 3^\circ\text{C}$ avec un taux d'humidité relative à $60 \pm 10\%$.

Après une période d'adaptation de 2 semaines au niveau de l'animalerie de l'université de Bejaia, elles ont été aléatoirement assignées en cinq groupes ($n = 6$), (**Voir Figure 17**). Les souris utilisées ont été privées de nourriture 18 heures précédant les expériences et privées d'eau durant la période d'expérimentation, pour réduire toute variabilité dans la réponse nociceptive ou pyrétique.



Figure 17 : Lieu d'élevage des souris au laboratoire d'expérimentation animal (Originale).



Figure 18 : Photographie de souris albinos (Originale).

I.2. Méthodes expérimentales

I.2.1. Préparation des extraits

L'écorce de *Ulmus campestris* (Ulmacées) a été récoltée en septembre 2012, dans un endroit naturel (Foret d'Azru n Bechar cis à Amizour – Bejaia) loin de toutes pollutions.

L'écorce a été coupée en petit morceau et séchée à température ambiante (25 à 28°) dans un endroit ombragé, puis a été mise à l'étuve à 40°C pour enlever toute trace d'humidité. Ces dernières, ont été broyées avec un broyeur électrique et tamisées pour donner une poudre très fine (<65µm) à partir de laquelle l'extraction a été réalisée.

L'extraction des polyphénols a été réalisée en utilisant l'éthanol comme solvant avec une proportion de 1:4 (m/V), le tout a été macéré 24h puis décanté 24h à l'abri de la lumière. Le surnageant a été récupéré dans des cristalloirs et laissé séché à l'air libre jusqu'à obtention d'un résidu sec de poids stable.

I.2.2. Méthode d'étude de l'activité anti-nociceptive

A. Test de torsion

L'induction de torsion a été réalisée en injectant en IP (**Voir Figure 19**) aux souris une solution d'acide acétique à 0,06% (10ml/kg de masse corporelle). Le nombre d'étirement ou de contraction abdominale a été compté pendant 30 min après 5min de l'injection (**Koster et al., 1959**).



Figure 19: Photographie d'une souris pendant l'injection IP (Originale).

Un effectif de 40 souris à été répartis en 05 groupes de 08 souris chacun. Tous les groupes reçoivent les traitements (10 ml/kg), par voie intra-gastrique à 55 minutes avant l'injection de l'acide acétique (**Voir Figure 20**).

- **Le groupe contrôle négatif (G1) :**

Reçoit une solution d'eau physiologique 0.9% (solution véhicule).

- **Le groupe standard ou contrôle positif (G2) :**

Reçoit l'aspirine à 100mg/kg ; un antalgique antipyrétique et anti-inflammatoire non stéroïdien.

- **Les groupes traités (extraits G3 à G5) :**

Recevrons une solution de l'extrait de *Ulmus campestris* à différentes concentrations (100,200 et 400 mg/kg), soigneusement préparé.

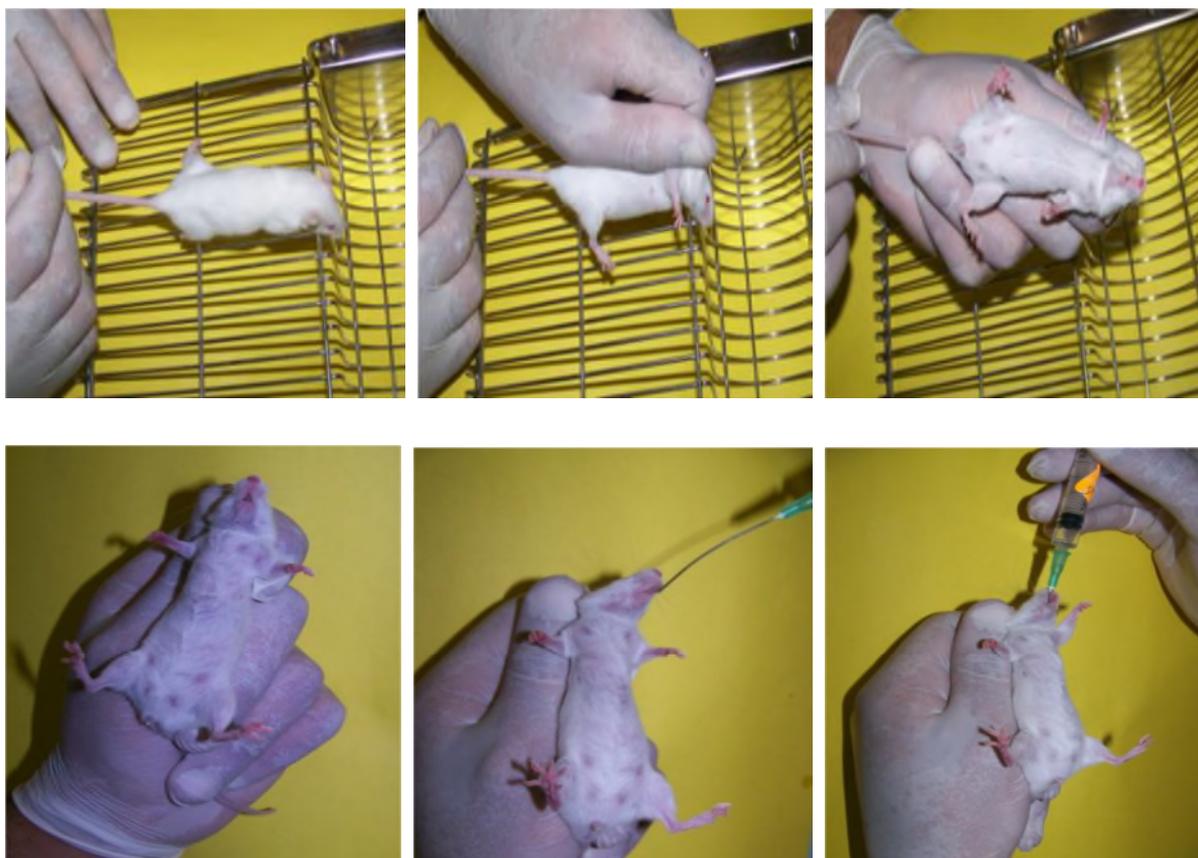


Figure 20: Les différentes étapes d'une administration intra-gastrique (Originale).

Evaluation de l'activité antalgique

L'activité antalgique des extraits et standard testés a été mesurée comme le pourcentage de réduction des moyennes de torsions abdominales, calculé suivant l'équation :

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{\text{Moyenne du nombre de torsions (Contrôle)} - \text{Moyenne du nombre de torsions (test)}}{\text{Moyenne du nombre de torsions (Contrôle)}} \times 100$$

B. Test d'immersion de la queue

Afin d'évaluer le mécanisme central de l'activité analgésique de l'extrait de *Ulmus campestris* le test de l'immersion de la queue a été réalisé en utilisant un model expérimental selon (Eddy & Leimbach, 1953) légèrement modifié (Voir Figure 21 a).

Les réactions de douleur ont été produites par des stimuli thermiques engendrés par l'immersion du bout de la queue de l'animal (environ 2cm), (Voir Figure 21, b) dans un bain d'eau chauffée à 55 ± 0.2 °C. Le temps de retrait de la queue de l'eau chaude a été enregistré comme étant le temps de réaction. Seules les souris dont la réponse s'observe avant les 10s ont été sélectionnées pour l'étude.

La latence de la réponse nociceptive a été testée sur un groupe de souris d'un effectif de 40 souris qui a été réparti aléatoirement en 05 groupes de 08 souris chacun. Tous les groupes reçoivent les traitements (10 ml/kg), la mesure commence 30 minutes après l'administration orale des agents de test.

- **Le groupe contrôle (G1) :** Reçoit une solution saline de 0,9% (solution véhicule).
- **Le groupe standard (G2) :** Reçoit de l'acide acétylsalicylique à 100 mg/Kg.
- **Les groupes traités (extraits G3 à G5) :** Recevrons une solution de l'extrait de *Ulmus campestris* à différentes doses (100,200 et 400 mg/kg).

Evaluation de l'activité antalgique

Pour bien évaluer l'activité anti nociceptive de l'extrait de *Ulmus campestris*, toutes les mesures ont été réalisées 03 fois.

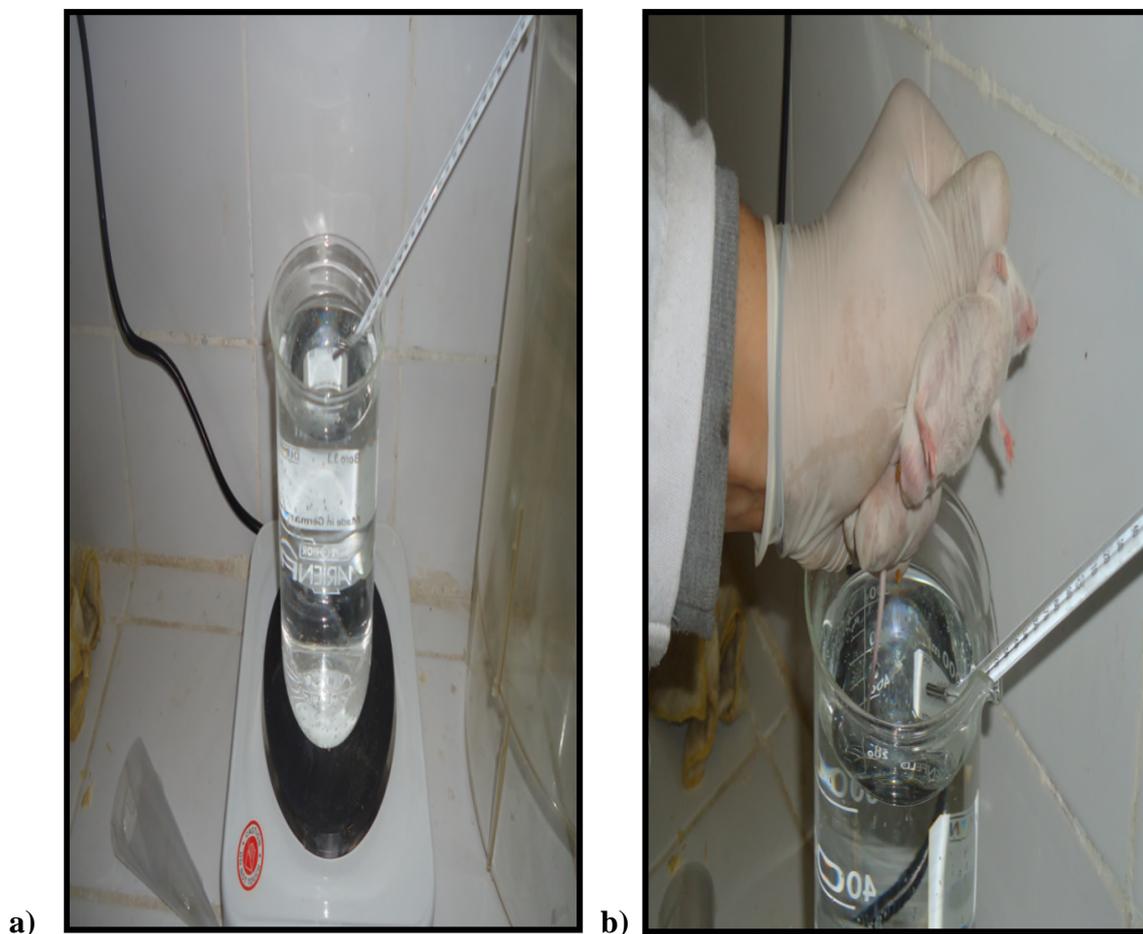


Figure 21: a) Model expérimentale, b) Photographie du test de l'immersion de la queue (Originale).

Les tests ont été réalisés à 30 min, puis chaque heure et cela pendant 3H.

Pour chaque dose le pourcentage d'augmentation du temps de latence a été déterminé selon la formule suivante :

$$\% \text{ Augmentation} = [(Tps \text{ Contrôle} - Tps \text{ traité}) / Tps \text{ Contrôle}] \times 100$$

I.2.3. Méthode d'étude de l'activité antipyrétique

A. Test de levure de bière

Les animaux ont été choisis pour l'expérience après la confirmation de leur température rectale constante approximativement pendant 4 jours. L'activité antipyrétique des extraits a été évaluée en utilisant la méthode qui induit la fièvre par la levure de bière.

La fièvre a été induite par l'injection sous-cutanée de 10 ml/kg de 20 % de suspension de levure de bière au-dessous de la nuque (région dorso-latérale). La température rectale de chaque souris a été mesurée au temps 0h (avant l'injection de la levure). 18h après l'injection Les souris ont été subdivisées en 05 lots de 8 souris et la température a été mesurée. Seules les souris qui ont montré une augmentation de température d'au moins 0,7°C ont été utilisées pour l'expérience.

Tous les groupes reçoivent les traitements (10 ml/kg), la mesure commence 60 minutes après l'administration orale des agents de test.

- **Le groupe contrôle (G1) :** Reçoit une solution saline de 0,9% (solution témoin).
- **Le groupe standard (G2) :** Reçoit le médicament (l'acide acétylsalicylique), à 100 mg/Kg.
- **Les groupes traités (extraits G3 à G5) :** Recevrons toujours une solution de l'extrait de *Ulmus campestris* à dose (100,200 et 400 mg/kg).

Evaluation de l'activité antipyrétique

La température rectale a été mesurée chaque 1H et pendant 4H après l'administration des substances à tester.

La température rectale a été mesurée en insérant environ 2 cm d'une sonde lubrifiée d'un thermomètre numérique de marque (PIC) avec un diamètre externe de 3 millimètres dans le rectum des souris. Le thermomètre affiche des températures avec une précision de 0.1°C. Les valeurs montrées ont été manuellement enregistrées.

L'activité antipyrétique des produits testés a été estimée par détermination des pourcentages de l'hyperthermie, calculée suivant l'équation :

$$\% \text{ d'Inhibition} = [(T_n^\circ - T_0^\circ) \text{ Contrôle} - (T_n^\circ - T_0^\circ) \text{ Traité}] / (T_n^\circ - T_0^\circ) \text{ Contrôle} \times 100$$

I.2.4. Analyses statistiques

Les résultats de l'ensemble des tests réalisés sont exprimés en moyenne \pm (SEM). L'analyse statistique a été effectuée à l'aide d'un logiciel graphique Pad Prisme 5, une analyse de variance (ANOVA), nous avons utilisé le test *t-Dunnett* pour la comparaison de chaque groupe au groupe contrôle. Une différence significative est considérée à partir de $P < 0,05$.

1. L'activité antalgique

1.1. Test de l'acide acétique

Les expériences ont été réalisées sur le modèle animal en utilisant le test des torsions du corps et des relâchements des pattes arrière des souris induites par l'acide acétique. Des lots de souris ont été testés après injection intra péritonéale (voie I.P) d'acide acétique à 0,06%. Cette injection induit une sensation de douleur qui se manifeste chez la souris par un mouvement d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale, appelés crampes abdominales. Une heure après, il a été administré par voie intra-gastrique aux différents groupes l'eau physiologique (témoin), l'acide acétylsalicylique à 100 mg/kg (standard) et les extraits éthanolique à 100, 200 et 400 mg/kg de poids corporel (PC) respectivement. L'effet analgésique a été apprécié par le dénombrement de ces crampes pendant 30 min après l'injection de l'agent algogène.

L'acide acétique provoque dès les premiers instants une agitation des souris, qui se caractérise par des déplacements fréquents. Ces déplacements sont suivis des torsions du corps et des relâchements des pattes arrière (**Voir Figure 22**). Ensuite les animaux se blottissent dans un coin et refont des torsions, les résultats de l'expérience ont été résumés dans le (**Voir Tableau V**) et (**Voir Figure 23**).

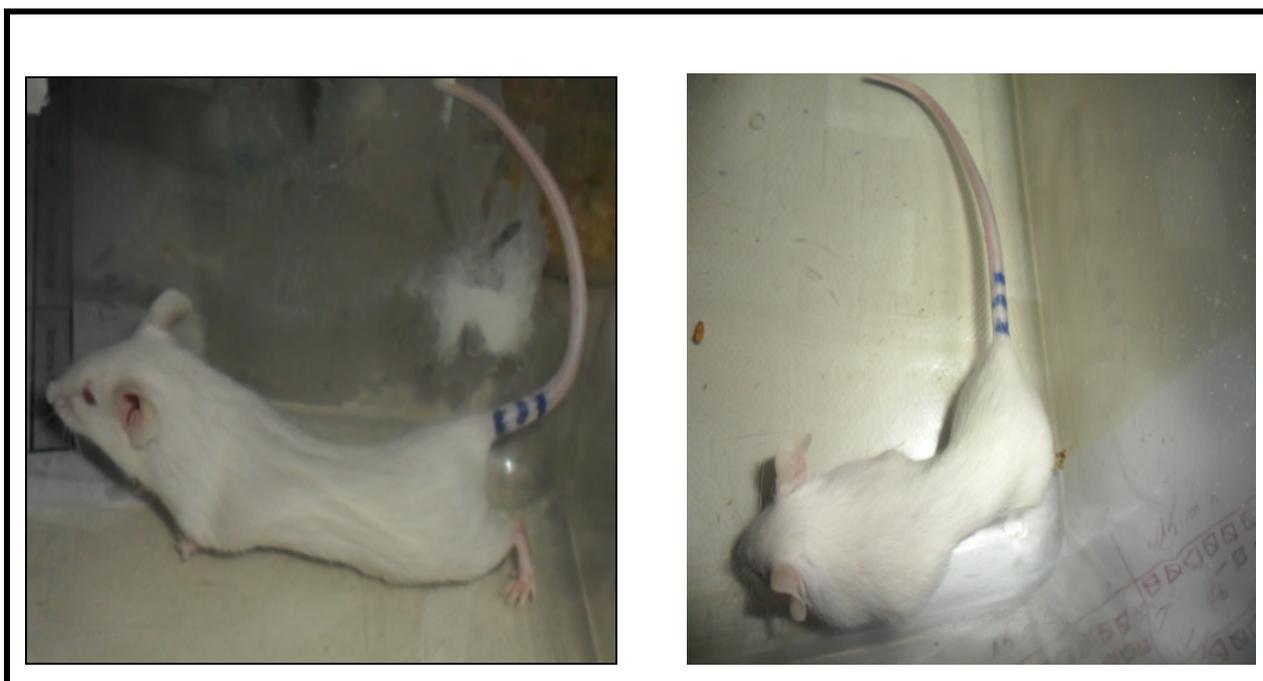


Figure 22 : Photographie de souris avec des torsions abdominales (Originale).

Tableau V : Evaluation de l'activité anti nociceptive de l'acide acétylsalicylique et l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris* testées par la méthode des torsions abdominales induites par l'acide acétique chez la souris.

Traitements	Dose mg/kg	Nombre de torsion après 30min	Pourcentage d'inhibition %
Contrôle (Nacl 0,90%)		63,33 ± 1,38	
L'acide acétylsalicylique	100	32,08 ± 1,84 ***	49,34%
Extrait éthanolique	100	45,42 ± 1,56 ***	28,29%
	200	43,33 ± 2,86 ***	31,58%
	400	42,00 ± 2,57 ***	33,68%

Chaque valeur représente la moyenne ± SEM (erreur standard sur la moyenne) ; n = 6 pour chaque groupe.

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 et ns = non significative.

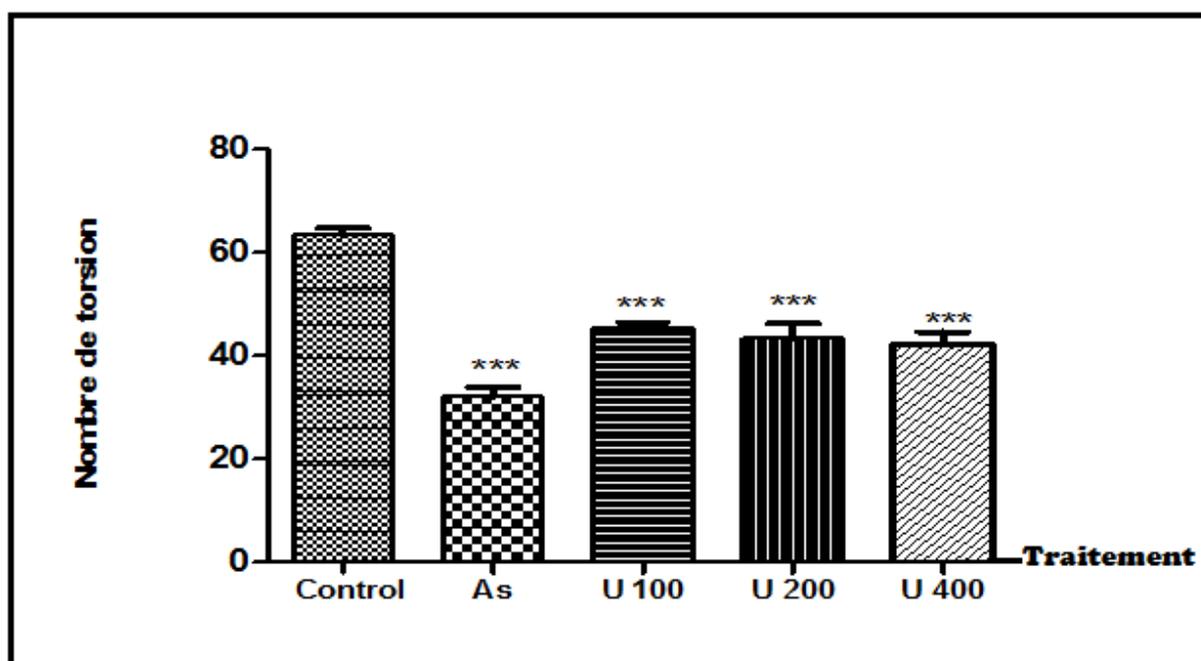


Figure 23 : Représentation du Pourcentage d'inhibition de la douleur par l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris*, le contrôle et l'acide acétylsalicylique induite par le test de l'acide acétique. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour N = 6. (***) Significativement différent du groupe témoin. Acide acétique à $p < 0,001$. (U : *Ulmus Campestris*, As : aspirine).

Au regard des résultats de l'évaluation de l'activité analgésique, il a été constaté que les souris témoins ont développé un nombre important de crampes et de torsions abdominales de l'ordre de $63,33 \pm 1,38$ pendant 30 minutes, ce qui concorde avec les études réalisées par **Uche Fidelia et al., 2011** d'où ont développé un nombre de crampes et de torsions abdominales de l'ordre de $62,10 \pm 2,90$ avec le même contrôle l'eau physiologique à 5 ml/kg.

Ce qui prouve bien que l'acide acétique a induit une réaction antalgique exprimée par un étirement des pattes postérieures et une contraction des muscles intercostaux précédents l'apparition des crampes franches. Ainsi, une injection IP du produit algogène: l'acide acétique, provoque une lésion tissulaire responsable de la libération d'un certain nombre de médiateurs chimiques tels que la bradykinine, l'histamine, la sérotonine, l'acétylcholine et les prostaglandines. Ces dernières sensibilisent les nocicepteurs aux stimuli douloureux et il en résulte une douleur plus tardive et diffuse qui se manifeste chez les souris par un mouvement d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale (**Chatter riahi et al., 2011**).

Les souris traitées par l'acide acétylsalicylique à une dose de 100mg/kg de poids corporelle ont démontré que ce dernier prévient de façon très significative ($P < 0.001$) la diminution du nombre de torsions et de crampes abdominale par rapport au lot témoin induit par l'acide acétique. Le nombre de torsion obtenu est de $32,08 \pm 1,84$ équivalent à un pourcentage d'inhibition de 49,34%. Ce résultat concorde avec les travaux de **Uche Fidelia et al., 2011** qui ont obtenu un nombre de torsion abdominale dans les mêmes conditions et qui est de l'ordre de $28,71 \pm 1,70$ équivalent à un pourcentage d'inhibition de 53,77%.

L'extrait brut de l'écorce de *Ulmus campestris* à différentes concentrations a exhibé une protection très significative $P < 0,001$ contre la douleur chimique avec un nombre des torsions de $45,42 \pm 1,56$; $43,33 \pm 2,86$ et $42,00 \pm 2,57$ équivalent à 28.29%, 31.58% et 33.68% respectivement à 100, 200 et 400mg/kg. Cet effet analgésique concorde et se rapproche de celui d'une plante utilisée en médecine traditionnelle *Conyza dioscoridis* dont les extraits éthanolique ont été soumis au test. Ils ont montré un nombre de torsion abdominales de l'ordre de 44.2, 46.52 et 55.54 respectivement à 250, 500 et 1000 mg/kg (**Amani et al., 2011**).

Le test de l'acide acétique qui représente un test d'évaluation de la douleur par un stimulus chimique est une méthode non spécifique, cette dernière n'établit pas si l'activité antalgique est centrale ou périphérique. Cependant cette méthode est très sensible et idéale pour la détection de l'activité pharmacologique de certains composés en comparaison à d'autres méthodes (**Sofidiya et al, 2010**). Les différents résultats obtenus démontrent une bonne activité antalgique des extraits proche de celle du standard, ce qui nous laisse suggérer que le mode d'action de l'extrait testé pourrait correspondre à celui de l'acide acétylsalicylique. Il a été rapporté dans la littérature que certains composés phénoliques (exemple les flavonoïdes) renfermeraient probablement des substances qui semblent induire la libération de nombreux médiateurs chimiques impliqués dans la douleur tels que l'histamine, la sérotonine, la bradykinine, les prostaglandines (essentiellement celle de la PGE2 et PGE α) par blocage des enzymes spécifiques les cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) impliquées dans la réaction inflammatoire et dans la genèse de la nociception (**Dubois, 1998 ; Blain et al., 2000 ; Carroll et Simonson, 2005 ; Kouakou-Siransy et al., 2010**).

1.2. Test de l'immersion de la queue

La méthode d'immersion de la queue a été utilisée pour évaluer le mécanisme central d'activité analgésique. Les réactions douloureuses chez les souris ont été produites par des stimuli thermiques par l'immersion du bout de la queue dans une eau chaude. Une zone d'environ 2cm de la queue a été marquée et immergée dans un bain d'eau maintenu à une concentration constante de 55°C (Arslan et al., 2010).

L'immersion provoque un mouvement brusque de la queue et parfois un recul global du corps de l'animal. On mesure le délai d'apparition de la réponse nociceptive qui est le temps de sortie de la queue de l'eau chaude (Ben-Bassat et al., 1959). Le retrait de la queue est un réflexe spinal car il persiste après section ou blocage par le froid de la moelle épinière, du moins lorsque la latence est assez brève (Irwin et al., 1951). Les différents temps de latences enregistrés pour les différents lots sont résumés dans (Voir Tableau VI) et représentés dans (Voir Figure 24).

Le temps 0 représente le temps de réaction juste avant le gavage.

Tableau VI : Variation du temps de réaction de la nociception provoquée par l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris* et l'acétylsalicylique induite chez les souris par l'immersion de la queue.

Traitements	Dose mg/kg	Temps de latence de la réponse nociceptive (s)				
		Temps 0	30 min	60 min	120 min	180 min
Contrôle (NaCl 0,90%)		3,10 ± 0,16	1,73 ± 0,11	2,67 ± 0,14	2,95 ± 0,22	3,79 ± 0,28
L'acide acétylsalicylique	100	2,79 ± 0,27	2,58 ± 0,31	3,41 ± 0,12 (18,18%) ns	4,87 ± 0,34 (42,71%) *	6,51 ± 0,51 (57,14%) ns
	100	2,59 ± 0,30	2,51 ± 0,34	3,24 ± 0,34 (20,06%) ns	3,94 ± 0,32 (34,26%) ns	4,70 ± 0,49 (44,89%) ns
Extrait éthanolique	200	2,55 ± 0,29	2,98 ± 0,25	3,75 ± 0,50 (32,00%) ns	5,46 ± 0,64 (53,30%) **	6,48 ± 0,76 (60,65%) ns
	400	2,20 ± 0,21	3,43 ± 0,42	3,92 ± 0,42 (43,88%) ns	5,05 ± 0,45 (56,43%) **	8,15 ± 1,63 (73,00%) **

Chaque valeur représente la moyenne ± SEM (erreur standard sur la moyenne) ; n = 6 pour chaque groupe.

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 et ns = non significative.

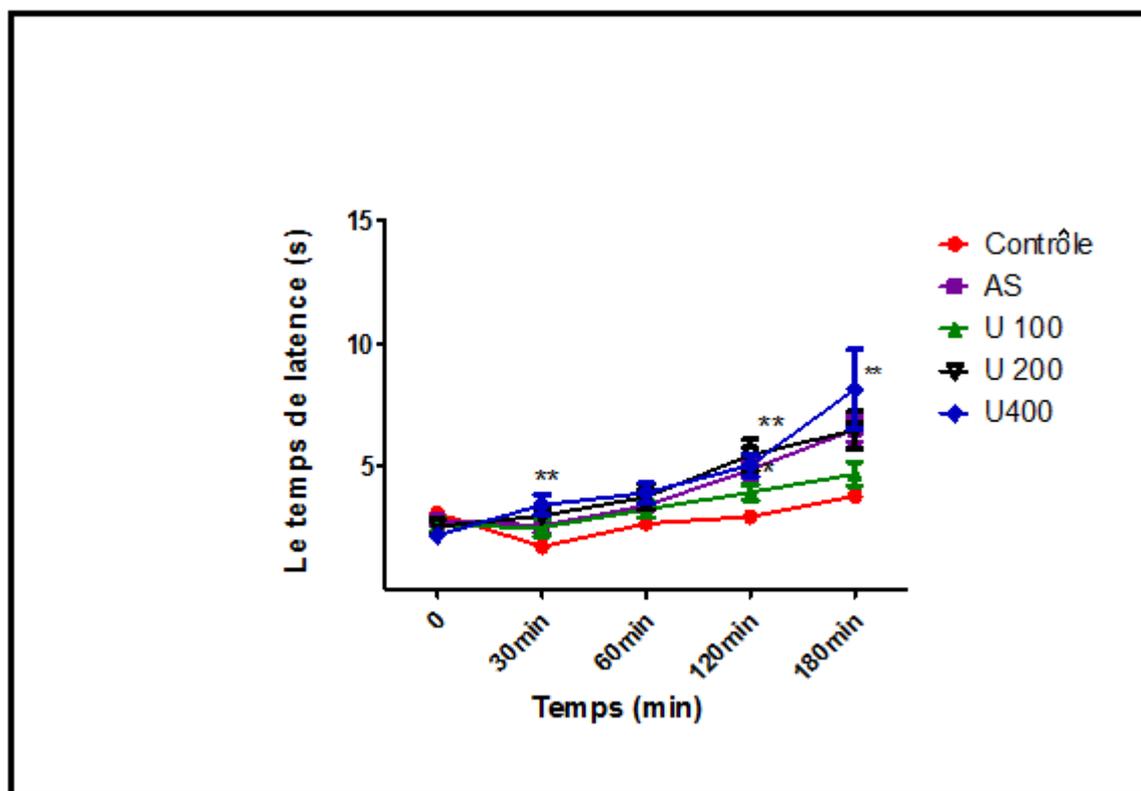


Figure 24 : Représentation de l'évolution du temps de latence en fonction du temps de la douleur pour l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris*, le contrôle et l'acide acétylsalicylique induite par le test d'immersion de la queue. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour N = 6. (U : *Ulmus Campestris*, As : Aspirine).

L'action analgésique se traduisant par l'allongement du temps de réaction, il convient de ne pas prolonger l'exposition au-delà de 10-20 secondes afin d'éviter toutes brûlures au niveau de la queue.

Il n'a été observé aucune augmentation notable du lot témoin, ce qui prouve bien que les souris ne s'adaptent pas à la douleur avec le temps. Pour le standard et les extraits, on observe une augmentation significative de la réponse nociceptive et ce à partir de 120 min pour atteindre son maximum à 180 min.

Pour l'acide acétylsalicylique, la réponse nociceptive est passée de $2,79 \pm 0,27s$ à $6,51 \pm 0,51s$ ce qui correspond à un pourcentage de 57,14% à 180 min. Un effet significatif modéré a été observé à 120 min ($p < 0,05$) avec 42,71%. Ce qui prouve bien que l'AINS a diminué la douleur. Une étude faite par **Haider et al., 2011** a montré une augmentation de temps de latence allant de $2,39 \pm 0,15s$ à $3,69 \pm 0,22s$ avec un autre AINS (ibuprofène à 200 mg/kg).

En ce qui concerne les extraits, on observe bien que la réponse nociceptive augmente avec le temps.

Les extraits ont exhibé un effet significatif dans ce model d'évaluation de la douleur aigüe, supérieur même à celui du standard. Ceci a été démontré par l'augmentation du temps de latence d'une manière significative ($p < 0.01$) par rapport au contrôle à partir de 120 min à 200 et 400 mg/kg avec un pourcentage analgésique de 53,30% et 56,43% respectivement. Pour atteindre à 180 min 60,65% et 73,00% ($p < 0.01$) respectivement. Un effet plus important que celui obtenu par le standard lui-même. L'extrait à 100 mg/kg n'a montré aucun effet significatif en comparaison avec le contrôle avec un effet analgésique maximal à 180 min de 44,89%.

Des études faites par **Bose et al., 2007** qui ont testé un extrait éthanolique de *C. rutidosperma*, a démontré une élévation du temps de latence de $3,75 \pm 0,24s$ à $4,47 \pm 0,19s$ et de $3,62 \pm 0,16s$ à $5,48 \pm 0,27s$ (60min) à 200 mg/kg et 400 mg/kg respectivement. Des résultats qui concordent et démontrent bien la bonne activité de l'extrait de *Ulmus campestris*.

Les tests d'immersion de la queue sont largement utilisés pour évaluer des activités anti-nociceptives centrales. En outre, ce test est connu pour sa tendance de réponse à un stimulus thermique conduit par des sentiers neuronaux, par médiation des réflexes spinaux. Toute nociception induite thermiquement indique l'implication des narcotiques (**Haider et al., 2007**). Les agents opioïdes exhibent leurs effets analgésiques spinaux via les récepteurs μ_2 , κ_1 , δ_2 (**Arslan et al., 2010**).

Sachant que les stimulations brèves conduisent plutôt à l'activation des fibres A delta, tandis que les stimulations pendant ou moins de 6 secondes recrutent principalement les fibres C (**Yeomans et al., 1996**). Ce qui peut activer les mécanismes de contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) et ainsi modifier la latence de réaction de l'animal indépendamment des conditions expérimentales (**Le Bars et al., 2001**).

2. L'activité antipyrétique

2.1. Test de levure de bière

L'hyperthermie induite par l'injection de la levure de bière à (20 %) a permis d'étudier l'effet antipyrétique d'écorce de *Ulmus campestris*.

Les résultats sont résumés dans (Voir Tableau VII) et représentés dans (Voir Figure 25). Ces résultats indiquent que l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris* et l'acétylsalicylique, molécule antipyrétique de référence, entraînent une diminution significative de la température rectale des souris traitées.

Tableau VII : Variation de la température provoquée par l'extrait éthanol d'*Ulmus campestris* et l'acétylsalicylique sur l'hyperthermie induite chez les souris par la levure de bière.

Traitement	Doses mg/kg	Températures rectales après administration des drogues °C					
		Temps 0	18 H	60 min	120 min	180 min	240 min
Contrôle (NaCl 0,90%)		37,03 ± 0,23	38,17 ± 0,25	38,13 ± 0,11	38,17 ± 0,21	38,23 ± 0,35	38,13 ± 0,38
Acide acétylsalicylique	100	36,97 ± 0,11	38,03 ± 0,34	37,77 ± 0,21 (24,52%) ns	37,60 ± 0,14 (40,57%) *	37,63 ± 0,10 (37,73%) ns	37,53 ± 0,14 (47,17%) ns
	100	36,92 ± 0,13	37,73 ± 0,14	37,56 ± 0,12 (20,99%) ns	37,57 ± 0,08 (19,75%) *	37,50 ± 0,11 (28,39%) *	37,42 ± 0,09 (38,27%) ns
Extraits éthanolique	200	36,63 ± 0,15	37,81 ± 0,19	37,65 ± 0,15 (13,56%) ns	37,65 ± 0,11 (13,56%) ns	37,70 ± 0,11 (09,32%) ns	37,57 ± 0,12 (20,34%) ns
	400	36,85 ± 0,14	38,12 ± 0,22	37,98 ± 0,23 (11,02%) ns	37,87 ± 0,19 (19,68%) ns	37,83 ± 0,19 (22,83%) ns	37,48 ± 0,34 (50,39%) ns

Chaque valeur représente la moyenne ± SEM (erreur standard sur la moyenne) ; n = 6 pour chaque groupe. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 et ns = non significative. To : température rectale initiale avant injection de la levure.

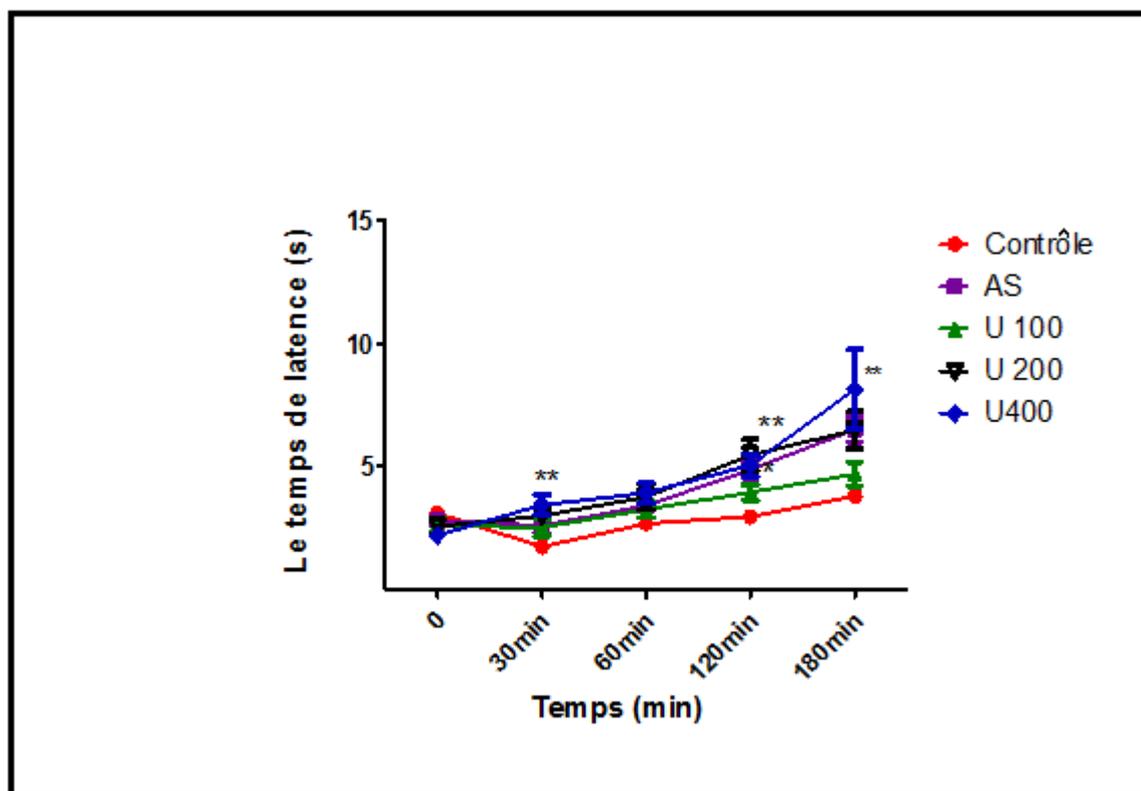


Figure 25 : Représentation du Pourcentage d'inhibition de l'hyperthermie par l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris*, le contrôle et l'acide acétylsalicylique induite par le test de la levure de bière. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour N = 6. (U : *Ulmus Campestris*, As : Aspirine).

La température du lot de souris témoins est restée relativement constante pendant la durée de cette expérience elle avoisinait en moyenne les 38,15°C. Par contre une baisse de la température a été enregistrée chez les lots auxquels l'acétylsalicylique et l'extrait brut de *Ulmus campestris* ont été administrés. Ce qui concorde bien avec les travaux de **Balamurugan et al., 2009 ; Soro et al., 2009.**

L'acide acétylsalicylique a montré une diminution de température dès la première heure, de $38,03 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ à $37,53 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ à 240min qui correspond à un pourcentage d'inhibition de 47.57%. Ce qui concorde avec les résultats démontrés par **Hallala et col, 2010** qui a obtenu une diminution de la température avec l'acide acétylsalicylique à 100 mg/kg de $38,92 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$ à $37,97 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ après 240 min, qui ont testé l'extrait éthanolique de *Cleome rutidosperma*. Vu les résultats du tableau ci-dessous, on remarque que les groupes de souris traité avec la dose de 100 mg/kg a montré une diminution significative $p < 0.05$, de $37,57 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$ et de $37,50 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ équivalent de 19,75% et 28,39% respectivement à 120 et 180 min.

Le groupe de souris qui a reçu l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris* ont tous engendré une diminution de la température qui s'est avérée non significative en comparaison du contrôle. A 100 mg/kg et 200 mg/kg une légère diminution de la température rectale a été observée de $37.73 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ à $37.42 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$ à 240 min et $37,81 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$ à $37,57 \pm 0,12^{\circ}\text{C}$ respectivement.

La meilleure activité antipyrétique a été enregistrée à 400 mg/kg avec une diminution de la fièvre de $38,12 \pm 0,22^{\circ}\text{C}$ à $37,48 \pm 0,34^{\circ}\text{C}$ soit un pourcentage de 50,39%. Une activité supérieure à celle du standard. Ce qui présage une activité de l'extrait brut qui équivaut celle de l'aspirine (AINS) qui est une molécule pure. Des études faites sur un extrait éthanolique de feuilles de *Ficus bengalensis* a exhibé une activité antipyrétique qui a permis d'abaisser la température de $39,19 \pm 0,01^{\circ}\text{C}$ à $38,38 \pm 0,01^{\circ}\text{C}$ et ceci à 200 mg/kg (**Sachdev Yadav et al., 2011**).

Il a été constaté que la baisse de la température rectale induite par l'acide acétylsalicylique à dose 100 mg/kg, est semblable à celle de *Ulmus campestris* à dose 200 mg/kg. Cette activité atteint son maximum entre 1 à 3 heures et commence à diminuer 4 heures après le traitement des souris, cela concorde avec les travaux de (**Soro et al., 2009 ; Muheet et Ishrat, 2013**).

L'aspirine dans cette étude a été utilisée comme substance antalgique de référence, caractérisée par une demi-vie plasmatique de 2 heures et un intervalle d'absorption de 2 à 3 heures après son administration orale (**Jacqz-aigrain et Guillonnet, 1998**) ce qui explique l'augmentation du pourcentage d'inhibition dans les trois premières heures et son élimination induit une diminution progressive dans les heures qui suivent. Ce qui concorde avec les études de (**Balamurugan et al., 2009**) avec la paracétamol à dose 150 mg/kg comme substance antalgique de référence.

L'effet antipyrétique des extraits pourrait être dû à la réduction de la libération des cytokines et de la biosynthèse des prostaglandines. L'hyperthermie induite par l'injection de la levure est liée à la libération des cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6) qui, ayant atteint les vaisseaux sanguins, stimulent la biosynthèse des prostaglandines (PGE 2) aux environs du centre hypothalamique thermorégulateur (**Ribeiro, 2010**).

Dans le présent travail, nous avons procédé à un ensemble de tests afin d'évaluer l'activité anti-nociceptive et antipyrétique de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris* à différentes concentrations, en comparaison avec une molécule de référence de la famille des AINS dont l'activité n'est plus à prouver : l'acide acétylsalicylique (aspirine).

Afin de déterminer l'effet antalgique des extraits de l'orme, deux protocoles *in vivo* ont été sélectionnés. L'un, pour sa fiabilité, sa reproductibilité et sa simplicité de détermination d'un effet anti-nociceptif induit par un stimulus chimique (l'acide acétique) l'autre, pour sa capacité à déterminer l'activité centrale induite par un stimulus thermique par immersion de la queue dans de l'eau chaude.

Nous nous sommes également intéressés à l'effet antipyrétique induit par injection de la levure de bière.

L'activité analgésique de *Ulmus campestris* de tous les extraits testés a montré un résultat très significatif ($P < 0.001$) en ce qui concerne le test de l'acide acétique, dont le meilleur résultat a été obtenu à la dose de 400 mg/kg avec $42,00 \pm 2,57$ torsions pendant les 30min, équivalent à 33,68% qui est comparable aux résultats obtenus par l'acide acétylsalicylique à 100 mg/kg avec $32,08 \pm 1,84$ torsions un pourcentage de protection de 49,34%. La souris témoin ayant fait $63,33 \pm 1,38$.

Pour le test de l'immersion de la queue, le meilleur résultat ($P < 0.01$) a été enregistré à la dose de 400 mg/kg à 180 min avec un temps de retrait de la queue de $8,15 \pm 1,63$ s équivalent à un pourcentage d'inhibition de 73,00% , supérieur à celui du standard lui-même ayant réagit après $6,51 \pm 0,51$ s, soit un pourcentage de 57,14%.

Pour le test antipyrétique, tous les extraits testés ont abaissé la température, avec un maximum atteint à 240 min avec 38,27%, 20,34% et 50,39% à 100 mg/kg, 200 mg/kg et 400 mg/kg respectivement. Des résultats supérieurs à celui observé pour l'aspirine avec 41,17%.

Les résultats obtenus montrent une efficacité inhibitrice comparable à celle du traitement par un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien ; chose ayant permis de valider scientifiquement l'utilisation de notre plante dans la médecine traditionnelle.

Au terme de ce travail, l'extrait éthanolique d'écorce de *Ulmus campestris* a montré des propriétés antalgiques et antipyrétiques intéressantes qui justifient son usage traditionnel et qui sont même comparables aux effets d'un AINS, l'aspirine.

La présence simultanée ou individuelle des activités analgésique et antipyrétique au niveau de l'extrait brut pourrait être expliquée par la présence de flavonoïdes, tannins et phénols, connus pour leur activité inhibitrice sur les COX et prostaglandine génératrice de douleur et fièvre.

A cet effet, il serait intéressant d'élargir le champs d'investigation en envisageant des études chimiques plus poussées en vue d'isoler la ou les substance(s) active(s), d'identifier leurs structures et d'établir le mode d'action qui permettrait la compréhension de l'effet analgésique et/ou antipyrétique.

Ce travail pourrait être approfondi par une étude pharmacologique qui aidera à cibler le niveau d'action des molécules actives.

A

- Auffret, T. (1996).** L'aspirine de la tête aux pieds, *Revue du palais de la découverte, Paris*, 238.
- Ahluwalia, A., Perretti, M. (1999).** B1 receptors as a new inflammatory target. Could this be the 1? *Trends Pharmacology Sci*, 20, 100-104.
- Aubrun, F., Benhamou, D., Bonnet, F., Bressand, M., Chauvin, M., Ecoffey, C. (1999).** Attitude pratique pour la prise en charge de la douleur postopératoire. *SFAR*, 1–30.
- Axelrod, P. (2000).** External cooling in the management of fever. *Clin Infect Dis.*, 31 (5), S224–9.
- Aronoff, D.M. (2001).** Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *The American Journal of Medicine*. 111 (4), September, 304–315.
- Al-Chaer, E.D., Traub, R.J. (2002).** Biological basis of visceral pain, *recent developments. Pain*, (96), 221-225.
- Anonyme, (2003).** D'après : Neurosciences, Purves, Augustine, Fitzpatrick, Katz, LaMantia, McNamara, Williams, De Boeck Éd., 2003. http://www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/etude-de-la-reaction-inflammatoire-partie2_205/c3/221/p3.
- Anonyme, (2004).** Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, *cahier 2 du n°2523 du 14 février*.
- Afssaps, F. (2005).** Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant. *Revue pédiatrie*. (44), 13-18.
- Arslan, R., Bektas, N., Ozturk, Y. (2010).** Anti-nociceptive activity of methanol extracts of fruits of *Capparis ovata* in mice *Journal of Ethno pharmacology*. 131.28–32.
- Auvray, M., Myin, E., Spence, C. (2010).** The sensory-discriminative and affective motivational aspects of pain. *Neuro Sci Bio behave Rev*. 34: 214–223.
- Amani, S., El-meligy, R.M., Qenawy, S.A., Atta, A.H., Gamal, A. (2011).** Anti-inflammatory, anti-nociceptive and antipyretic effects of some desert plants. *Journal of Saudi Chemical Society*. 15:367–373.

B

- Ben-Bassat, J., Peretz, E., Sulman, F.G. (1959).** Analgesimetry and ranking of analgesic drugs by the receptacle method. *ArchInternPharmacodynTher*; 122, 434-447.
- Benedetti, C., Bonica, J.J., Belluci, G. (1984).** Pathophysiology and therapy of postoperative pain: a review. In: **Benedetti, C., Chapman, C.R., Moricca, C.**, editors. *Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press*, 373-407.
- Besson, J.M., Chaouch, A. (1987).** Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol. Rev.*, (67) 167-186.
- Besson, J.M. (1988).** Bases physiologiques de la nociception. **Boureau, F.** In, *Pratiques du traitement de la douleur. Doin*, 19-39.
- Boureau, F. (1988).** Pratique du traitement de la douleur. *Doin*, Paris.
- Bouhassira, D. (1994).** Modifications de la corne dorsale de la moelle induites par les lésions nerveuses périphériques. *CahAnesthésiol*, 42, 689-97.
- Boureau, F., Doubrere, J.F., Lu, M. (1994).** La douleur, abord clinique du patient douloureux chronique. *La revue du praticien*, (44), 1880-1881.
- Breder, C.D., Saper, C.B. (1996).** Expression of inducible cyclooxygenase mRNA in the mouse brain after systemic administration of bacterial lipopolysaccharide. *BrainRes*, 713, 64-69.
- Bahorun, T. (1997).** Substances naturelles actives: La flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. *Food and Agricultural Research Council, Reduit, Mauritius*, p 83-94.
- Besson, J.M. (1997).** La complexité des aspects physio-pharmacologiques de la douleur. *Drugs*, (53), 1-2.
- Barrios-rodiles, M., Chadee, K. (1998).** Novel regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production by IFN-gamma in human macrophage. *J. Immunol*, 161, 1825-1833.
- Blain, H., Boileau, C., Lapique, F., Nédelec, E., Loeuille, D., Guillaume, C., Gaucher, A., Jeandel, C., Netter, P & Jouzou, J.Y. (2001).** Limitation of the in vitro whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use. *Clin, Phormocol*, 53, 1-16.

Beaulieu, P. (2006). Pharmacologie de la douleur, *Les Presses de l'Université de Montréal*, Montréal, 593p.

Brugere, H. (2006). Système Nerveux. Electroencéphalogramme et états de vigilance. Audition. Physiologie de l'œil. Nociception et douleur. *Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Unité Pédagogique de Physiologie-Thérapeutique.* p66.

Bose, A., Mondal, S., Gupta, J.K., Ghosh, T., Dash, G.K., Si, S. (2007). Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities of the ethanolic extract and its fractions of *Cleome ruidosperma*. *Fitoterapia.* 78, 515–520.

Balamurugana, M., Parthasarathia, K., Cooperb, E.L., Ranganathanc, L.S. (2009). Anti-inflammatory and anti-pyretic activities of earthworm extract. *Journal of Ethno pharmacology* 121.330–332.

C

Calvino, B., Villanueva, L., Le Bars, D. (1984). The heterotopic effects of visceral pain, behavioral and electrophysiological approaches in the rat. *Pain*, 20, 261–271.

Coceani, F. (1991). Prostaglandins and fever, facts and controversies. In, *Fever, basic mechanisms and management.* Ed by **Mackowiak, P.** *Revanpress*, 59-70.

Chambon, P. (1995). L'aspirine n'a plus de secret, *Science et vie* – Paris, 939.

Craig, J.C., Rollman, G.B. (1999). Somesthesia. *Annu Rev Psychol.* 50: 305–331.

Cartmell, T., Poole, S., Turnbull, A.V., Rothwell, N.J., Luheshi, G.N. (2000). Circulating interleukin-6 mediates the febrile response to localized inflammation in rats. *J Physiol*, (526), 653-661.

Caterina, M.J. (2000). Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*(288), 306–313.

Corrard, F. (2000). Fièvre du nourrisson : le bon usage des moyens physiques pour la diminuer. *Rev Prat Med Gen.* 14, (488), 296-8.

Copeland, R.A., Williams, J.M., Giannaras, J., Nurnberg, S., Covington, M., Pinto, D and Trzaskos, M. (2001). Mechanism of selective inhibition of isoform of prostaglandin G/H synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 11202-11206.

Craig, A.D. (2003). A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.* 26, 303-307.

Chevallier, B., Dommergues, J.P. (2004). La fièvre aiguë de l'enfant dans tous ses états. *Compte rendu de la 3^o journée du groupe de pédiatrie générale de la SFP. Médecine et enfance*, 24 (4), 230-243.

Carroll, G.L., Simonson, S.M. (2005). Recent developments in non steroidal anti-inflammatory drugs in cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 41, 347-354.

Calvino, B., Grilo, R.M. (2006). Central Pain Control. *Joint Bone Spine*, 75, 10-18.

Chatter, R.R., Tarhouni, S., Kharrat, R. (2011). Criblage de l'effet anti-inflammatoire et analgésique des algues marines de la mer méditerranée. *Archs. Inst. Pasteur Tunis*, (88), 1-4.

D

D'Amour, F.E., Smith, D.L., (1941). A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther.* 72: 74-79.

Descartes, R. (1953). *Traité de l'homme*. Paris: Bibliothèque de la Pléiade, Gallimard.

Doran, T.F., De-Angelis, C., Baumgardner, R.A., Mellits, E.D. (1989). Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr*, 114, 1045 – 1048.

De Witt, D. (1991). Prostaglandin endoperoxide synthase : regulation of enzyme expression. *Biochim, Biophys, Acta.* 121-134.

Dray, A. (1997). Kinins and their receptors in hyperalgesia. *J Physiol Pharmacol*(75), 704-712.

Dubois, R.N. (1998). Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*, 12(12), 1063-1073.

Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A.A., Capasso, F. (1999). Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci*, (65)337–353.

Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*, 97(4), 654–660.

Deligne, J., Grimaldi, L., Jonville-Bera, AP., Giraudeau, B., Blum-Boisgard, C., et Leca, E. (2007). Antipyretic drug use in children in French office based medical practice. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf*, 16(7), 812-817.

Dictionnaire Vidal 2011.

F, G

Farquhar-Smith, W.P. (2008). Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anesth. Intens. Care Med.*, 9, 3-7.

Graham, N.M., Burrell, C.J., Douglas, R.M. (1990). Adverse effects of aspirin, acetaminophen and ibuprofen on immune function, viral shedding and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis*, 162, 1277 - 1282.

Guilbaud, G., Besson, J.M. (1997). Physiologie du circuit de la douleur. In, **Brasseur, L., Chauvin, L., Guilbaud, G.** Douleurs, Bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. *Maloine*, 7-22.

Guillonnet, M., Jacqz-Aigrain, E. (1997). Traitement de la fièvre par l'acide acétylsalicylique. *J Pédiatr Puériculture*, 10, 136-43.

Ghedira, K. (2005). Les flavonoïdes, Structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie 4* : 162-169.

Gogny, M., Bareille, N. (2008). Physiopathologie et conséquence de la douleur des bovins. *Bull. GTV*, (44), 13-18.

Genta-Jouve, G., Antoniotti, S., Thomas, O.P. (2011). Polyketide assembly mimics and biomimetic access to aromatic rings. In, **Poupon, E., Nay, B. (Eds.)**, *Biomimetic Organic Synthesis*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 471.

H

Hla, T., Neilson, K. (1992). Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc, Nati, Acad*, 89, 7384-7388.

Ho, C., Chen, Q., Shi, H., Zhang, K.Q., Rosen, RT. (1992). Anti-oxidative effect of polyphenol extract prepared from various Chinese teas. *Prev Med*, (21), 520-525.

Hajhashemi, V., Sajjadi, S.E., Heshmati, M. (2009). Anti-inflammatory and analgesic properties of *Heracleumpersicum* essential oil and hydro-alcoholic extract in animal models. *Journal of Ethno pharmacology* 124,475-480.

Hallala, A., Benalia, S., Markouk, M., Bekkouchea, K., Larhsinia, M., Chaitb, A., Romanec, A., Abbada, A., El Abdounid M. K. (2010). Evaluation of the analgesic and

antipyretic activities of *L.ChenopodiumAmbrosioides*. *Asian J. Exp. Biol. Sci.* 1(14).894-897.

Hollins, M. (2010). Somesthetic senses. *Annu Rev Psychol.* 61: 243–271.

Haider, S., Nazreen, S., Alam, M.M., Gupta, A., Hamid, H., SarwarAlam,M. (2011). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of ethanolic extract and its various fractions from *Adiantumcapillusveneris* Linn. *Journal of Ethnopharmacology.*(138), 741–747.

I

Irwin, S., Houde, R.W., Bennett, D.R., Hendershot, L.C., Steevers, M.H. (1951). The effects of morphine, methadone and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation. *JPharmacolExpTher* ; 101: 132-143.

Isakson, P. (1996). Vers de nouveaux anti-inflammatoires, *La Recherche* – Paris, 286.

Irfan, R., Saibal, K., Paul, A. (2006). Regulation of inflammation and redox signaling dietary polyphenols *Biochemical pharmacology* 72: 1439-1452.

J, K

Jensen, T.S., Gottrup, H., Sindrup, S.H., Bach, F.W. (2001). The clinical picture of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 429, 1-11.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H. (1985). Central representations of pain and analgesia, in Principles of neural science, *New York: Elsevier*, 331-343.

Kluger, M.J. (1994). Drugs for childhood fever. *Lancet*, 339 (70).

Kurumbail, R.G., Stevens, A.M., Gierse, J.K., Mac-Donald, J.J., Stegemen, R.A., Pak, R.Y., Gildehaus, D., Miyashiro, J.M., Penning, T.D., Seibert, K., Isakson, P.C., Stallings, W.C. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384, 644-648.

Kouakou-Siransy, G., Irienguessan, G., Dally, I., Mohou, B., Kamenan, A., Kouakou, L., Kablan Brou, J. (2010). Etude de l'activité analgésique de l'extraitméthanolique des feuilles de *gossypiumhirsutum*linn. (malvaceae). *J. sci. pharm. Biol*, 11(1), 6-12.

L

Le Bars, D., Dickenson, A., Besson, J.M. (1979). Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC). *Pain*, 6, 227–293.

Le Bars, D., Coll, M. (1983). Advances in pain research and therapy, (5).

Larrouy, D., Ambid, L., Richard, D. (1995). La thermoregulation. *Dis par Perilleux, E. Nathan*. 23-26.

Lodder, M.C., Schildkamp, R.L., Bijlmer, H.A. (1996). Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease, a study of 562 patients. *J Med Microbiol*, 45, 16 - 20.

Lassalle-Fontaine, C. (2000). La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques. *La revue du praticien*, (50), 539-547.

Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S. (2001). Animals models of nociception. *pharmacological reviews*; 53, 628-651.

Le Bars, D., Plaghki, L. (2001). Douleurs, bases anatomiques, physiologiques et psychologiques. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Paris *éditions Med-Line*, 43–82.

Le Bars, D., Adam, F. (2002). Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire. *Ann FrAnesthRéanim*, (21) 315–335

Le Bars, D., Willer, J.C. (2004). Physiology of pain. *EMC-Anesthésie Réanimation*, 1, 227-266.

Le Bars, D., Plaghki, L. (2004). Douleurs. Bases anatomiques, physiologiques et psychologiques. In: **Boureau, F., Blond, S., Calvino, B., Cesselin, F., Desfosses, G., Lassauniere, J.M., Pichard, E., Queneau, P., Salamagne, M.**, editors. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Paris: *Med-Line Éditions*, 45–75.

M

Melzack, R., Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 150, 971-979.

Martin, B.M., Feinman, R.D., Detwiler, T.C. (1975). Platelet stimulation by thrombin and other proteases. *Biochemistry*. (14), 1308-1314.

Mac-Millan, F.D. (1985). Fever, pathophysiology and rational therapy. *CompendContinEducPrat Vet*, 7, 845-855.

Melzack, R. (1990). The tragedy of needless pain. *Scientific American*, 262, 27-33.

Masferrer, J.L., Zweifel, B.S., Seibert, K., Needleman, P. (1992). Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest.* 86, 1375-1381.

Martin, U., Temple, R.M., Winney, R.J., Prescott, L.F. (1993). The disposition of paracetamol and its conjugates during multiple dosing in patients with end stage renal failure maintained on hemodialysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 45(2), 141-145.

Mackowiak, P.A. (1998). Concepts of fever. *Arch Intern Med*; 158(17):1870-1881.

Marceau, F., Hess, J.F., Bachvarov, D.R. (1998). The B1 receptors for kinins. *Pharmacol Rev* 50, 357-386.

Miser, W.F. (2001). Fever without source in infants and young children. *AM Fam Physician* .64(7), 1148-1154.

Martin, S., Andriantsitohaina, R. (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologieetd'angéiologie*(51) 304–315.

Meremikwu, M., Oyo-Ita, A. (2002). Paracetamol for treating fever in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

Me-Carty, P.L. (2003). Fever without apparent source on clinical examination. *Curr, Opin, Pediatr.* (15) 112-120.

Muheet,H., Ishrat, W. (2013). Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities of *Artemisia scoparia* hydro-methanolicextract. *Journal of Ethno pharmacology* 145, 18–24.

N

Newman, J. (1985). Evaluation of sponging to reduces body temperature in febrile children. *Can Med Assoc J.* 132, 641-2.

Narayanan, N., Thirugnanasambantham, P., Viswanathan, S., Kannappa-Reddy, M., Vijayasekaran, V., Sukumar, E. (2000). Antipyretic, anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of *Premna herbacearoots*, *Fitoterapia* 71, 147-153.

Nitu, S., Pankaj, K., Samantha, K.C., Reena, D. (2010). Antipyretic activity of methanolic extract of leaves of *Quisqualisindicalinn.IJPRD*, 2 (9), ISSN, 0974 – 9446.

O

Oies, S., Lowenthal, D.T., Briggs, W.A., Levy, G. (1975). Effect of hemodialysis on kinetics of acetaminophen elimination by anephricpatients.*ClinPharmacolTher*, 18 (06), 680-686.

Olayinka A., Anthony I.O. (2009). Phytochemical Screening and Polyphenolic Antioxidant Activity of Aqueous Crude Leaf Extract of *Helichrysumpedunculatum.International Journal of Molecular Sciences*.10: 4990-5001.

P

Patrignani, P., Panara, M.P., Greco, A., Fusco, O., Natoli, C., Iacobelli, S., Cipollone, F., Maclouf, J., Patrono, C. (1994). Biochimical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of humain blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J, Pharmacol, Exp,Ther.* 271, 1705-1712.

Picot, D., Loll, P.J., Garavito, R.M. (1994). The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandine H2 synthase-1. *Nature*, 367, 243-249.

Pons, G. (1997). Traitement de la fièvre par le paracétamol (aspect pharmacologique). *J PédiatrPuériculture*.10, 144-9.

Pietta, P.G. (2000). Flavonoids as antioxidants of Natural Products.63 : 1035–1042.

Plaisance, K.I., Mackowiak, PA. (2000). Antipyretic Therapy Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences.*Arch Intern Med*.160: 449–56.

Premkumar, L.S.,Ahern, G.P. (2000). Induction of vanilloid receptor channelactivity by protein kinase C. *Nature*, (408), 985-990.

Pursell, E. (2000). Physical treatment of fever.*Arch Dis Child*.82 (3), 238-9.

Penel, N., Hachulla, E. (2001) Physiopathologie de la fièvre et aspects cliniques. *Pyrexie*, 5(2).

Posadas, I., Bucci, M., Roviezzo, F., Rossi, A., Parente, L., Sautebin, L., Cirino, G. (2004). Carrageen an induced mouse paw oedemeisbiphasic, age weight dependant and

displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. *British journal of pharmacology*, 142,331-338.

Patra, A., Jha, S., Murthy, P.N., Vaibhav, A., Chattopadhyay, P., Panigrahi, G, et Roy, D. (2009). Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities of *Hygrophilaspinoso T. Anders* Leaves (Acanthaceae) *Trop J Pharm Res* 8 (2): 133.

Plaghki, L., Decruynaere, C., Van Dooren, P., Le Bars, D. (2010). The fine tuning of pain thresholds, a sophisticated double alarm system. *PLoSOne*. Apr 23; 5(4).

Q,R

Queneau, P. (1996). Médicaments antalgiques et traitement de la douleur. *Impact Internat*, 281, 3-19.

Queneau,P., Ostermann, G.(2004). Le médecin, le malade et la douleur, *Masson*, Paris, 616 p.

Raz, A., Wyche, A., Siegel, N., Needleman, P. (1988). Regulation of fibroblast cyclooxygenase synthesis by interleukin-1. *J, Biol, Chem.* 263, 3022-3028.

Rouveix, B., Bauwens, M.C., Giroud, J.P. (1999). Traitement des différents types de douleurs. *Bull. Acad. Natio. Med.* 183, (5), 889-903.

Ribeiro, R.V., Matos da Silva, R., Corsino da Silva, J.L., Tabajara de Oliveira, M.D. (2010). Anti-inflammatory, anti-nociceptive and anti-pyretic effects of hydro-ethanolic extract from *Macrosiphonia velame*. In animal models, Brazil. *J.PharmaceutSci* (46) 515–523.

S

Stanley, E.D., Jackson, G.G., Panusarn, C. (1975). Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA*, 231, 1248 - 1251.

Sebbag, H. (1994). Physiopathologie de la fièvre. *RevMédVét*, 145(6), 433-447.

Saper, C.B. (1998). Neurobiological basis of fever. *Ann, New York Acad, Sci.* 856, 90-94.

Siddall, P.J., Cousins, M.I., Cousins, M.J., Bridenbaugh, P.O. (1998). Introduction to pain mechanisms. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia: *Lippincott-Raven*, 675-713.

Smith, C.K., Zhang, Y., Kobolt, C.M., Muhammad, J., Zweifel, B.S., Shaffer, A. (1998). Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc, Nati, Acad, Sci.* 95, 13313-13318.

Strait, R.T., Kelly, K.J., Kurup, V.P. (1999). TNF- α , Interleukin-1 α , and Interleukin-6 levels in febrile young children with and without bacteremia. *Pediatrics*, (140) 1321-1326.

Soyeux, E., Boureau, F. (2000). Prise en charge de la douleur chronique en ambulatoire. *Revue Alpha Med* (13), Paris.

Steinmeyer, J. (2000). Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis, Res* (5), 379-385.

Steinman, L. (2008). Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders. *J Clin Invest* 118, 3557-3563.

Soro, T.Y., Traoré, F., Datte, J.Y., Nene-Bi, A.S. (2009). Activité antipyrétique de l'extrait aqueux de *Ximenia americana*. *Phytothérapie* 7: 297-303.

Springob, K., Kutchan, T. (2009). Introduction to the different classes of natural products. *Springer (Osbourn, A.E., Lanzotti, V. eds. Plant-derived Natural Products)*, p 3-50.

Sébastien, F. (2010). Analgésiques antipyrétiques, *Actualités pharmaceutiques*, n° 492.

Sofidiya, M.O., Odukoya, O.A., Adedapo, A.A., Mbagwu, H.O.C., Afolayan, A.J and Familoni, B.O. (2010). Investigation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Hymenocardia acida* Tul. (*Hymenocardiaceae*). *African Journal of Biotechnology*. 9(49), 8454-8459.

Shohaib, T.M., Shafique, N.D., Divakar, M.C. (2011). Importance of flavonoids in therapeutics *Hygeia. J.D. Med*, 3 (1): 1-18.

U, V

Uche, I., Shorinwa, A., Okorie, O., Mgbahurike, A., Chijioke, I. (2011). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of crude extracts of *Ipomoea involucrata* leave in mice and rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 121-124.

Vane, J.R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drug. *Nature, New Biol.* 231, 232-235.

Vibes, J. (2001). Guide de la douleur : le syndrome douloureux chronique Ed *Estem*. Paris.

W, X, Y, Z

Wall, P.D. (1978). The gate control theory of pain mechanisms: A re-examination and re-statement. *Brain*, 101, 1-18.

Weismann, G. (1995). Aspirine en action, *Science et avenir* – Paris, 584.

Willis, W.D. (2007). The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev*.55: 297–313.

Xie, W., Chipman, J.G., Robertson, D.L., Erikson, R.L., Simmons, D.L. (1991). Expression of a mitogen responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc, Natl, Acad, Sci.* 88, 2692-2696.

Yeomans, D.C., Pirec, V., Proudlik, H.K. (1996). Nociceptive to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat, electrophysiological evidence. *Pain*, (68), 133-140.

Yadav, S., Kulshreshtha, M., Goswami, M., V-Rao, Ch, and Sharma, V. (2011). Elucidation of Analgesic and Antipyretic activities of *Ficus bengalensis* Linn. Leaves in rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 01(01): 38-41.

Zhang, X. (2000). Traditional medicines. Definitions. Consulté le 03.02.2013, Sur World Health organization <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/index.html>

RESUME

Actuellement, la prise en charge de la nociception et de l'hyperthermie vise de nouvelles stratégies thérapeutiques pour empêcher la synthèse des prostaglandines. C'est ainsi que de nombreuses recherches portent sur les molécules de synthèse et des extraits végétaux. Notre présente étude est axée sur l'évaluation de l'activité analgésique et antipyrétique de l'extrait éthanolique d'écorce d'une plante médicinale *Ulmus campestris*. L'activité analgésique a été déterminée par l'évaluation de l'inhibition de la douleur provoquée par l'acide acétique dont tous les extraits testés ont montré une activité analgésique très significative ($P < 0.001$), un résultat obtenu à la dose de 400 mg/kg de 33,68% comparé au médicament l'acide acétylsalicylique à 100 mg/kg qui a obtenu un pourcentage de 49,34%. Et par l'immersion de la queue à la dose 400 mg/kg qui a montré un résultat significative ($P < 0.01$) à la 180 min d'un temps de $8,15 \pm 1,63$ équivalent à un pourcentage d'inhibition de 73% comparé au médicament qui a réagit après $6,51 \pm 0,51$ s soit un pourcentage de 57,14%. L'activité antipyrétique a été testée par l'évaluation de l'inhibition de l'hyperthermie induite par la levure de bière chez les souris, dont tous les extraits testés ont montré une baisse de la température de 50,39% à une dose 400 mg/kg comparé au médicament de référence qui a obtenu 47,17%. Ces premiers résultats confirment la validité de l'indication traditionnelle de cette plante dans la perspective de mise au point d'un médicament à base de ces plantes pour la prise en charge de la douleur et la fièvre.

Mots clés: *Ulmus campestris*, analgésique, antipyrétique, nociception, hyperthermie.

ABSTRACT

Currently, the management of nociception and hyperthermia is new therapeutic strategies to prevent the synthesis of prostaglandins. Thus there is considerable research on synthetic molecules and plant extracts. Our present study focuses on the evaluation of analgesic and antipyretic activity of the ethanol extract of the bark of a medicinal plant *Ulmus campestris*. The analgesic activity was determined by assessing the inhibition of pain caused by acetic acid in which all the extracts tested showed highly significant analgesic activity ($P < 0.001$), a result in 400 mg / kg of 33.68% compared to the drug acetylsalicylic acid 100 mg / kg who received a percentage of 49.34%. And the tail immersion in a dose 400 mg / kg which showed a significant result ($P < 0.01$) at 180 min with a time of 8.15 ± 1.63 equivalent to a percentage of inhibition of 73% compared with the medication that reacts after 6.51 ± 0.51 s with a percentage of 57.14%. The antipyretic activity was tested by assessing the inhibition of hyperthermia induced by yeast in mice, in which all the extracts tested showed a decrease in the temperature of 50.39% at a dose 400 mg / kg compared to the reference medicinal product which obtained 47.17%. These first results confirm the validity of the traditional indication of this plant from the perspective of developing a drug based on these plants for the treatment of pain and fever.

Keywords: *Ulmus campestris*, analgesic, antipyretic, nociception, hyperthermia.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PARTIE I
SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

PREMIER CHAPITRE

PHYSIOLOGIE

DE LA

DOULEUR

DEUXIEME CHAPITRE

LA FIEVRE

TROISIEME CHAPITRE

ANTALGIQUES

ET

ANTIPYRETIQUES

PARTIE II

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS
ET
METHODES

RESULTATS
ET
DISCUSSIONS

CONCLUSION

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES