

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI-
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT

ANNEE: 2012

THESE N°: 77

SCREENING PHARMACOLOGIQUE DE SUBSTANCES
D'ORIGINE NATURELLE ET DE SYNTHÈSE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:

PAR

Mlle. Ramata Yvette TIENDREBEOGO

Née le 13 janvier 1988 à Abidjan (Côte d'Ivoire)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Pyridazinones, *Nigella sativa*, *Meiocarpidium lepidotum*,
toxicité aiguë, activité pharmacologique.

MEMBRES DE JURY

M. Yahia CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

M. MY. Abbes FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

M. M'hammed ANSAR

Professeur de Chimie Thérapeutique

M. Abdelkader LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

11. Mai et Novembre 1982

12. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

13. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

14. Pr. BENSOUDA Mohamed

Anatomie

15. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-physiologie

18. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

19. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

22. Pr. BOUCETTA Mohamed*

Neurochirurgie

23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

26. Pr. NAJI M'Barek *

Immuno-Hématologie

27. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

28. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

29. Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

31. Pr. IHRAI Hssain *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

32. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-physiologie

33. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

34. Pr. AJANA Ali

Radiologie

35. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

36. Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANE

Gastro-Entérologie

37. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq

Pneumo-physiologie

38. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

39. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Chimie-Toxicologie Expertise

40. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

42. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

43. Pr. OHAYON Victor*

Médecine Interne

44. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

45. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

46. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

47. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

48. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

49. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

52. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

54. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. CHKOFF Rachid

Urologie

56. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

57. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

58. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

59. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

60. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

61. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

62. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

63. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

64. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

65. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

66. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

67. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

68. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

69. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

70. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

71. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

72. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

73. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

74. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

75. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

76. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

77. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

78. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

79. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et

Hygiène

80. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

81. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 82. Pr. AHALLAT Mohamed
- 83. Pr. BENOUDA Amina
- 84. Pr. BENSOUADA Adil
- 85. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 86. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 87. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 88. Pr. DAOUDI Rajae
- 89. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 90. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 91. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 92. Pr. FELLAT Rokaya
- 93. Pr. GHAFIR Driss*
- 94. Pr. JIDDANE Mohamed
- 95. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 96. Pr. TAGHY Ahmed
- 97. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 98. Pr. AGNAOU Lahcen
- 99. Pr. AL BAROUDI Saad
- 100. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 101. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 102. Pr. BENJELLOUN Samir
- 103. Pr. BEN RAIS Nozha
- 104. Pr. CAOUI Malika
- 105. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 106. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 107. Pr. EL AOUAD Rajae
- 108. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 109. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 110. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 111. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 112. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 113. Pr. ESSAKALI Malika
- 114. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 115. Pr. HADRI Larbi*
- 116. Pr. HASSAM Badredine
- 117. Pr. IFRINE Lahssan
- 118. Pr. JELTHI Ahmed
- 119. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 120. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 121. Pr. OULBACHA Said
- 122. Pr. RHRAB Brahim
- 123. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 124. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 125. Pr. ABBAR Mohamed*
- 126. Pr. ABDELHAK M'barek
- 127. Pr. BELAIDI Halima
- 128. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 129. Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

130. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
131. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
132. Pr. CHAMI Ilham
133. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
134. Pr. EL ABBADI Najia
135. Pr. HANINE Ahmed*
136. Pr. JALIL Abdelouahed
137. Pr. LAKHDAR Amina
138. Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

139. Pr. ABOUQUAL Redouane
140. Pr. AMRAOUI Mohamed
141. Pr. BAIDADA Abdelaziz
142. Pr. BARGACH Samir
143. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
144. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
145. Pr. CHAARI Jilali*
146. Pr. DIMOU M'barek*
147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
148. Pr. EL MESNAOUI Abbes
149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
150. Pr. FERHATI Driss
151. Pr. HASSOUNI Fadil
152. Pr. HDA Abdelhamid*
153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
154. Pr. IBRAHIMY Wafaa
155. Pr. MANSOURI Aziz
156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
157. Pr. RZIN Abdelkader*
158. Pr. SEFIANI Abdelaziz
159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*
161. Pr. BELKACEM Rachid
162. Pr. BELMAHI Amin
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
166. Pr. GAOUZI Ahmed
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed
170. Pr. MOULINE Soumaya
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed
172. Pr. OUZEDDOUN Naima
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Gynécologie-Obstétrique

175. Pr. BEN AMAR Abdesselem
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis
177. Pr. BIROUK Nazha
178. Pr. BOULAICH Mohamed
179. Pr. CHAOUIR Souad*
180. Pr. DERRAZ Said
181. Pr. ERREIMI Naima
182. Pr. FELLAT Nadia
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
184. Pr. HAIMEUR Charki*
185. Pr. KANOUNI NAWAL
186. Pr. KOUTANI Abdellatif
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
189. Pr. NAZI M'barek*
190. Pr. OUAHABI Hamid*
191. Pr. SAFI Lahcen*
192. Pr. TAOUFIQ Jallal
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
196. Pr. ALOUANE Mohammed*
197. Pr. BENOMAR ALI
198. Pr. BOUGTAB Abdesslam
199. Pr. ER RIHANI Hassan
200. Pr. EZZAITOUNI Fatima
201. Pr. KABBAJ Najat
202. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*
204. Pr. KHATOURI ALI*
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*
207. Pr. AIT OUMAR Hassan
208. Pr. BENCHERIF My Zahid
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
211. Pr. CHAOUI Zineb
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
214. Pr. EL FTOUH Mustapha
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
216. Pr. EL OTMANY Azzedine
217. Pr. GHANNAM Rachid
218. Pr. HAMMANI Lahcen
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
220. Pr. ISMAILI Hassane*
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
223. Pr. TACHINANTE Rajae
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

225. Pr. AIDI Saadia
226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
227. Pr. AJANA Fatima Zohra
228. Pr. BENAMR Said
229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
230. Pr. CHERTI Mohammed
231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
232. Pr. EL HASSANI Amine
233. Pr. EL IDGHIRI Hassan
234. Pr. EL KHADER Khalid
235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
237. Pr. HSSAIDA Rachid*
238. Pr. LACHKAR Azzouz
239. Pr. LAHLOU Abdou
240. Pr. MAFTAH Mohamed*
241. Pr. MAHASSINI Najat
242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
243. Pr. NASSIH Mohamed*
244. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil
246. Pr. AOUAD Aicha
247. Pr. BALKHI Hicham*
248. Pr. BELMEKKI Mohammed
249. Pr. BENABDELJLIL Maria
250. Pr. BENAMAR Loubna
251. Pr. BENAMOR Jouda
252. Pr. BENELBARHDADI Imane

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie

253. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
254. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
255. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
256. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
257. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
259. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
260. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
261. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
262. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
263. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
264. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
266. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
268. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
270. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
272. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
273. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
274. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
276. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
277. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
278. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
279. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
280. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
281. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
282. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
283. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
284. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
285. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
286. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
287. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
288. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
290. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
292. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
293. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
294. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
295. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie

296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
297. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
298. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
301. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
302. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
303. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
306. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
308. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
312. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
313. Pr. IKEN Ali	Urologie
314. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
317. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
318. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
321. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
323. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
324. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
327. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
328. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
329. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
330. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
331. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

332. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
333. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
335. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
336. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
338. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

339. Pr. BOURAZZA Ahmed*
340. Pr. CHAGAR Belkacem*
341. Pr. CHERRADI Nadia
342. Pr. EL FENNI Jamal*
343. Pr. EL HANCHI ZAKI
344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
346. Pr. HACHI Hafid
347. Pr. JABOURIK Fatima
348. Pr. KARMANE Abdelouahed
349. Pr. KHABOUZE Samira
350. Pr. KHARMAZ Mohamed
351. Pr. LEZREK Mohammed*
352. Pr. MOUGHIL Said
353. Pr. NAOUMI Asmae*
354. Pr. SAADI Nozha
355. Pr. SASSENOU ISMAIL*
356. Pr. TARIB Abdelilah*
357. Pr. TIJAMI Fouad
- 358.** Pr. ZARZUR Jamila
359. **Janvier 2005**
360. Pr. ABBASSI Abdellah
361. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
362. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
363. Pr. ALLALI Fadoua
364. Pr. AMAR Yamama
365. Pr. AMAZOUZI Abdellah
366. Pr. AZIZ Nouredine*
367. Pr. BAHIRI Rachid
368. Pr. BARKAT Amina
369. Pr. BENHALIMA Hanane
370. Pr. BENHARBIT Mohamed
371. Pr. BENYASS Aatif
372. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
373. Pr. BOUKLATA Salwa
374. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
375. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
376. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
377. Pr. HAJJI Leila
378. Pr. HESSISSEN Leila
379. Pr. JIDAL Mohamed*
380. Pr. KARIM Abdelouahed
381. Pr. KENDOUCI Mohamed*
382. Pr. LAAROUSSI Mohamed
383. Pr. LYAGOUBI Mohammed
384. Pr. NIAMANE Radouane*
- Neurologie
- Traumatologie Orthopédie
- Anatomie Pathologique
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie
- Cardiologie
- Chirurgie Générale
- Pédiatrie
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Traumatologie Orthopédie
- Urologie
- Chirurgie Cardio-Vasculaire
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Gastro-Entérologie
- Pharmacie Clinique
- Chirurgie Générale
- Cardiologie
- Chirurgie Réparatrice et Plastique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Rhumatologie
- Néphrologie
- Ophtalmologie
- Radiologie
- Rhumatologie
- Pédiatrie
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
- Ophtalmologie
- Cardiologie
- Ophtalmologie
- Radiologie
- Ophtalmologie
- Biophysique
- Microbiologie
- Cardiologie
- Pédiatrie
- Radiologie
- Ophtalmologie
- Cardiologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire
- Parasitologie
- Rhumatologie

385. Pr. RAGALA Abdelhak
386. Pr. SBIHI Souad
387. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
388. Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
424. Pr. AFIFI Yasser
425. Pr. AKJOUJ Said*
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual
452. Pr. OUANASS Abderrazzak
453. Pr. SAFI Soumaya*
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
455. Pr. SEFIANI Sana
456. Pr. SOUALHI Mouna
457. Pr. TELLAL Saida*
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ezzohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhousain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie

502. Pr. ABIDI Khalid
503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Réanimation médicale
Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimiHachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Pharmacologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces



A mon père,

Ousseni TIENDREBEOGO

A ma mère,

Alizeta TIENDREBEOGO

A ma marâtre

Djeneba TIENDREBEOGO

Comment parler de moi sans parler de vous, mes chers parents je vous dois tant. Et c'est pour cette raison que je débute en vous remerciant.

Tous les mots ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements, votre soutien et vos prières que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle pour toute l'affection que vous n'avez jamais cessé de me prodiguer.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de ma vie.

A mon compagnon

Ousmane KEITA

A ma fille

Mariam KEITA

Ce travail est le votre, gage de tout mon amour

A ceux sans qui ce présent travail aurait été impossible

Assem, Laila, Latifa

*Merci infiniment du fond du cœur pour votre aide et votre temps perdus,
qu'ALLAH le tout puissant vous le rende au centuple*

A ma Famille.....

*A mes très chers frères, sœurs, cousins, cousines : Rakiata, Abdoul salam,
Ibrahim, Kadidia, Korotimi, Fati, Adama, Téné, Kader*

*Je ne peux exprimer à travers ces quelques lignes tous mes sentiments
d'amours et de tendresse envers vous. Votre aide continue, votre générosité, votre
inlassable soutien a toujours été pour moi une source de courage et de confiance.
Et pour ceci je ne vous remercierai jamais assez.*

*A mes chers oncles et mes chères tantes : Tiendrébéogo Aboubacar,
Tiendrébéogo Habibou, Tiendrébéogo Zakaria, Zongo Moussa,
Kiendrébéogo Lacina, Tiendrébéogo Alima, Kafando Salamata*

*Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde
reconnaissance pour toute l'attention dont vous faite preuve à mon égard.*

*Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite santé, bonheur et
longue vie.*

A la mémoire de mes défunts grands-parents et oncles,

*Puisse Dieu tout puissant, vous accorder sa clémence, sa miséricorde, et
assurer le repos de vos âmes au sein de son paradis*



Mes Sincères Remerciements

A Notre Maitre et Président de thèse

Monsieur Yahia CHERRAH

Professeur de pharmacologie

En acceptant de présider mon Jury de Thèse, vous me donnez une ultime chance et un grand honneur de bénéficier de vos expériences professionnelles qui ont constitué des pierres à l'édification de ma formation en Microbiologie pour un pharmacien bien fait. C'est une aubaine qui m'est offerte de vous témoigner mes reconnaissances les plus distinguées pour l'enseignement universitaire que j'ai reçu de votre part.

Merci, Cher Maitre.

A Notre Maitre et Rapporteur de thèse

Monsieur Moulay El Abbès FAOUZI

Professeur de pharmacologie

Je ne saurai vous remercier à la hauteur de vos actions très humaines, magnifiquement hors du commun à mon endroit. Ce fut une chance, aujourd'hui un grand honneur de vous avoir eu comme Professeur, Maitre et Directeur de Thèse. J'apprends de vous et retiens pour toujours votre humanisme qui couronne en toutes vos qualités professionnelles qui m'ont sans doute séduit. En voici le fruit : cette thèse qui à l'évidence me dépasse. En suivant vos directives si pédagogiques, je suis arrivé à la cerner et à la traiter. J'en suis heureuse. Qu'Allah vous gratifie au centuple de vos bonnes actions. Merci, Cher Maître.

A Notre Maitre et Juge de thèse

Monsieur M'hammed ANSAR

Professeur de chimie thérapeutique

En acceptant de siéger dans mon Jury de Thèse, c'est une nouvelle aubaine pour moi de bénéficier de vos connaissances et expériences professionnelles. J'en suis très honorée. Reconnaissez en ces mots l'expression de ma profonde considération.

Merci, Cher Maître.

A Notre Maitre et juge de thèse

Monsieur Abdelkader LAATIRIS

Professeur Agrégé de pharmacie galénique

Je vous suis très reconnaissante en acceptant de siéger dans mon jury de Thèse.

Tout l'honneur me revient. Par cette note très laconique, veuillez agréer Cher

Maitre l'expression de ma profonde admiration.

Merci, Cher Maitre.

A

Mon Maître et Professeure

Madame Le Dr Bouchra MEDDAH

Professeur Assistant en Pharmacologie

En appuyant sur la dernière ponctuation de ce document, je n'en revenais pas, car en des moments où je sentais que tout s'écroulait autour de moi et sur moi, je puis parachever cette thèse qui constituera le sacre d'un parcours de 20 ans d'étude scolaire. Vous avez su me conduire avec subtilité et beaucoup de tendresse à travailler, ce sans le moindre sentiment de peine. Ce travail est le vôtre. C'est avec nostalgies qu'ici, fini mon bref safari avec vous dans le firmament du screening pharmacologique. J'ai beaucoup appris avec vous sur l'expérimentation animale et bien au-delà pour prendre des leçons de vertus et de civilité. Je vous souhaite de meilleures inspirations pour le colossal travail que vous faite. Vous avez l'assurance de mes meilleures reconnaissances, et pour toujours.

Merci pour Tout.

Au

*Personnel de l'animalerie centrale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Rabat*

*Vous m'avez fait bénéficier de vos expériences professionnelles avec
enthousiasme et sans fléchissement.*

Vous m'avez donné toutes les conditions conviviales.

Puisse le tout Puissant nous redonner de nouvelles retrouvailles.

Qu'Allah vous récompense

A l'Ambassade du Burkina Faso au Maroc – Rabat, Maroc

A L'Agence Marocaine de Coopération Internationale (AMCI)- Rabat, Maroc

*Au Centre national de l'Information, de l'Orientation Scolaire et Professionnelle
et des Bourses (CIOSPB)- Ouagadougou, Burkina Faso*

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE THEORIQUE	4
I. Origine d'un principe actif	5
II. Développement d'un médicament	6
II.1. Phase préclinique	6
II.2. Phase clinique	7
III. Place de l'expérimentation animale en pharmacologie	8
III.1. Objectif de l'expérimentation animale	8
III.2. Protocole expérimentale :	9
III.3. Tests pharmacologiques :	9
III.3.1. Etude du SNC	10
III.3.2. Etude de l'activité parasympholytique	10
IV. Synthèse bibliographique des produits testés	11
IV.1. Produits de synthèse	11
IV.2. Plantes Médicinales	12
IV.2.1. Meiocarpidium lepidotum (M.L.)	12
IV.2.1.1 Identification et aspect botanique de M.L.	13
IV.2.2. Nigella sativa	14
IV.2.2.1. Position systématique (Negre, 1962)	14
IV.2.2.2. Identification et aspect botanique de N. sativa	14
IV.2.2.3. N. sativa et l'histoire de son usage traditionnel	15
IV.2.2.4 Phytochimie de N. sativa	16
IV.2.2.4.1. Lipides et terpénoïdes	16
IV.2.2.4.2. Saponosides	17
IV.2.2.4.3. Flavonoïdes	17
IV.2.2.4.4. Alcaloïdes	18
IV.2.2.4.5. Toxicité de N. sativa	19
V. Généralités sur l'inflammation	21
V.1. Physiopathologie de l'inflammation	21
V.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	23
VI. Généralités sur l'analgésie	24
VI.1. Introduction :	24
VI.2. Bases physiopharmacologiques :	24
VI.3. Différentes classes d'analgésiques :	25
VI.4. La recherche d'une activité analgésique centrale ou périphérique grâce au modèle animal.	26
VII. Généralité sur la dépression	27
VII.1. Introduction :	27
VII.1.1 La Dépression et son traitement	27
VII.1.1.1. Définition	27
VII.1.3. Physiopathologie : Importance de la voie monoaminergique	28
VII.1.2. TRAITEMENT DE LA DEPRESSION	29

VII.1.2.1. Les différentes classes d'antidépresseurs	30
VII.1.2.1.1. Les imipraminiques	30
VII.1.2.1.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase	30
VII.1.2.1.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	31
VII.1.2.1.4. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	31
VII.1.2.1.5. Antidépresseurs divers	31
VIII. Généralités sur les spasmes et les antispasmodiques	32
VIII.1. Le système digestif	32
VIII.1.1. Innervation du système digestif	32
VIII.1.2. Le rôle des sécrétions digestives dans le mécanisme digestif	34
VIII.1.3. Les facteurs augmentant la production des sécrétions digestives	37
VIII.1.3.1 La phase céphalique	37
VIII.1.3.2 La phase gastrique	38
VIII.1.3.3 La phase intestinale	38
VIII.2. Les différentes pathologies pouvant être traitées par la phytothérapie	38
VIII.2.1 Les dyspepsies	38
VIII.2.2 L'aérophagie, le météorisme	39
VIII.2.3 La colique du nourrisson	39
VIII.2.4 Le reflux gastro-œsophagien	39
VIII.2.5 La gastrite et l'ulcère gastrique	40
VIII.2.6 La colopathie fonctionnelle	40
VIII.3. Pharmacologie des antispasmodiques	41
VIII.3.1. Antispasmodiques neurotropes :	41
VIII.3.2. Antispasmodiques musculotropes	42
IX. Animaux de Laboratoire	42
IX.1. Ordre des rongeurs :	42
B.3.1.1. Souris	43
B.3.1.2. Rats	43
B.3.2. Lapin	43
PARTIE PRATIQUE	45
I. Introduction	46
II. Matériels et méthodes	46
II.1. Matériels	46
II.1.1. Etude de l'activité antiinflammatoire	46
II.1.1.1. Réactifs	46
II.1.1.2. Appareillages	47
II.1.1.3. Animaux	49
II.1.2. Etude de l'activité analgésique centrale	49
II.1.2.1. Réactifs	49
II.1.2.2. Appareillage :	49
II.1.2.3. Animaux	50
II.1.3. Etude de l'activité analgésique périphérique	51
II.1.3.1. Réactifs	51

II.1.3.2. Animaux	51
II.1.4. Etude de l'activité antidépressive	51
II.1.4.1. Réactifs	51
II.1.4.2. Animaux	52
II.1.5. Etude de l'activité antispasmodique	52
II.1.5.1. Réactifs :	52
II.1.5.2. Appareillage :	53
II.1.5.3. Animaux	53
II.1.6. Screening phytochimique et étude de la toxicité aiguë de M.L.....	54
II.1.6.1. Matériel végétal	54
II.2. Méthodes	54
II.2.1. Etude de l'activité antiinflammatoire	54
II.2.1.1. Inflammation aiguë à la carragénine : Protocole de Winter et al	54
II.2.1.2. Protocole expérimental	55
II.2.1.3. Expression des résultats.....	56
II.2.2. Etude de l'activité analgésique centrale	57
II.2.2.1. Principe:	57
II.2.2.2. Protocole expérimental	58
II.2.3. Etude de l'activité analgésique périphérique.....	59
II.2.3.1. Principe: Test du Writhing	59
II.2.3.2. Protocole expérimental	60
II.2.4. Etude de l'activité antidépressive	61
II.2.4.1. Test de la nage forcée : Test de Porsolt (Force swimming test).....	61
II.2.4.2. Protocole expérimental	61
II.2.5. Etude de l'activité antispasmodique	62
II.2.5.1. Principe :	62
II.2.5.2. Protocole expérimentale	63
II.2.6. Criblage phytochimique et étude de la toxicité aiguë de M.L.....	65
II.2.6.1. Etude de la toxicité aiguë.....	65
II.2.6.1.1. Protocole expérimentale	65
II.2.6.2. Criblage phytochimique de M.L.....	66
II.2.6.2.1. Tests réalisés.....	68
II.2.6.2.1.1. Recherche des saponosides.....	68
II.2.6.2.1.2. Recherche des alcaloïdes	69
II.2.6.2.1.3. Recherche des flavonoïdes	69
II.2.6.2.1.4. Recherche des tanins flavaniques.....	70
II.2.6.2.1.5. Recherche des anthracénosides.....	70
II.2.6.2.1.6. Recherche des dérivés terpènes.....	71
III. Résultats et discussions	71
III.1. Résultats	71
III.1.1. Recherche de l'activité antiinflammatoire	72
III.1.1.1. Produits de synthèse	73
III.1.1.2. Produits naturelles	78
III.1.2. Recherche de l'activité analgésique centrale	80
III.1.2.1. Produits de synthèse	82

III.1.2.2. Produits naturels	87
III.1.3. Etude de l'activité analgésique périphérique	90
III.1.3.1. Produits de synthèse	91
III.1.3.2. Produits naturels	92
III.2.4. Etude de l'activité antidépressive.....	93
III.1.4.1. Produits de synthèse	93
III.1.4.2. Produits naturels	94
III.1.5. Etude de l'activité antispasmodique.....	95
III.1.5.1. Extrait aqueux de Meiocarpidium lepidotum.....	95
III.1.5.2. Extrait de Nigella sativa	98
III.1.6. Criblage phytochimique et étude de la toxicité aiguë de M.L.	100
III.1.6.1. Criblage phytochimique	100
III.1.6.2. Toxicité aiguë de M.L.	100
III.2. Discussion	101
III.2.1. Etude de l'activité antiinflammatoire	101
III.2.1.1. Produits de synthèse	101
III.2.1.2. Produits naturels	101
III.2.2. Etude de l'activité analgésique centrale	102
III.2.2.1. Produits de synthèse	102
III.2.2.2. Produits naturels	102
III.2.3. Etude de l'activité analgésique périphérique	103
III.2.3.1. Produits de synthèse	103
III.2.3.2. Produits naturels	103
III.2.4. Etude de l'activité antidépressive.....	104
III.2.5. Etude de l'activité antispasmodique.....	104
III.2.6. Screening phytochimique	105
CONCLUSION GENERALE	106
RESUMES	
REFERENCES	



**LISTES DES
ABREVIATIONS
TABLEAUX ET FIGURES**



LISTE DES ABREVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribinucléique
AINS :	Antiinflammatoire non stéroïdien
ARN :	Acide ribonucléique
CaCl ₂ :	Chlorure de calcium
CCK :	Cholécystokine
CH ₂ Cl ₂ :	Dichlorométhane
COX :	Cyclo-oxygénase
ED:	Eau distillée
EDM:	Episode dépressif majeur
pH:	Potentiel hydrogène
FST:	Forced swimming test
IMAO:	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IP:	Intra-péritonéal
ISRS :	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
KCl :	Chlorure de potassium
MgCl ₂ :	Chlorure de magnésium
ML :	Meiocarpidium lepidotum
NaCl :	Chlorure de sodium
NaHCO ₃ :	Carbonate de sodium
NaH ₂ PO ₄ :	Acide phosphorique
NS :	Nigella sativa
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PC :	Poids corporel
PO :	Voie orale
QSP :	Quantité suffisante pour
RGO :	Reflux gastro-œsophagien
SC :	Sous cutané
SNC :	Système nerveux central

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Volume moyen de la patte droite	72
Tableau 2 : Pourcentage de protection des crampes	91
Tableau 3 : Résultat du screening phytochimique de M.L.....	100

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Noyau pyridazinone.....	12
Figure 2 : Feuilles et fruits de <i>Meiocarpidium lepidotum</i>	14
Figure 3 : Thymoquinone.....	17
Figure 4 : Flavonoïdes de <i>Nigella sativa</i>	18
Figure 5 : Alcaloïdes principaux de <i>Nigella sativa</i>	19
Figure 6 : Photos des graines et de la fleur de la Nigelle	20
Figure 7 : Schéma simplifié des dispositifs de contrôle du fonctionnement du tube digestif.	33
Figure 8 : Photo du pléthysmomètre	48
Figure 9 : Analgésimètre caudal.....	50
Figure 10 : Appareil pour organe isolé.....	53
Figure 11 : Dissection du lapin	64
Figure 12 : Trachée et poumon du lapin	65
Figure 13 : Le Polycarpol.....	67
Figure 14 : Alcaloïdes du M.L	68
Figure 15 : Effet de la PZ 1 sur l'œdème	73
Figure 16 : Effet de la PZ 2 sur l'œdème	74.
Figure 17 : Effet de la PZ 3 sur l'œdème	74
Figure 18 : Effet de la PZ 4 sur l'œdème	75..
Figure 19 : Effet de la PZ 5 sur l'œdème	75.
Figure 20 : Effet de la PZ 6 sur l'œdème	76..
Figure 21 : Effet de la PZ 7 sur l'œdème	76.

Figure 22 : Effet de la PZ 8 sur l'œdème induit.....	77
Figure 23 : Surface sous la courbe correspondant à l'effet des 8 Pyridazinones sur l'œdème.	77
Figure 24 : Effet de M.L. à 1mg/kg sur l'œdème.....	78
Figure 25 : Effet de M.L. à 10 mg/kg sur l'œdème.....	79.
Figure 26 : Effet de M.L. à 100 mg/kg sur l'œdème.....	79
Figure 27 : Surface sous la courbe correspondant à l'effet de M.L sur l'œdème	80
Figure 28 : Effet de la morphine à 0,1 ; 1 ; 2 et 4 mg/kg sur le Tr.....	81..
Figure 29 : Aire sous la courbe correspondant à l'effet de la morphine à 0,1 ; 1 ; 2 et 4 mg/kg sur le Tr	81
Figure 30 : Effet de la PZ 1 à 50mg/kg sur le Tr	83
Figure 31 : Effet de la PZ 2 à 100mg/kg sur le Tr	83
Figure 32 : Effet de la PZ 3 à 50mg/kg sur le Tr	84
Figure 33 : Effet de la PZ 4 à 50mg/kg sur le Tr	84
Figure 34 : Effet de la PZ 5 à 50mg/kg sur le Tr	85
Figure 35 : Effet de la PZ 6 à 50mg/kg sur le Tr	85
Figure 36 : Effet de la PZ 7 à 50mg/kg sur le Tr	86
Figure 37 : Effet de la PZ 8 à 50mg/kg sur le Tr	86
Figure 38 : Surface sous la courbe représentant l'activité analgésique des 8 Pyridazinones.	87
Figure 39 : Effet de M.L à 1 mg/kg sur le Tr	88
Figure 40 : Effet de l'AT802 10mg/kg sur le Tr	89
Figure 41 : Effet de l'AT802 100 mg/kg sur le Tr	89.
Figure 42 : Surface sous la courbe représentant l'activité analgésique de M.L.....	90

Figure 43 : Effet des 8 Pyridazinones sur le nombre de crampes	92
Figure 44 : Effet de la M.L. à 1, 10 et 100 mg/kg sur le nombre de crampes.....	93
Figure 45 : Effet des 8 Pyridazinones sur le temps d'immobilité	94
Figure 46 : Effet de M.L.à 1, 10 et 100 mg/kg sur le temps d'immobilité	95..
Figure 47: Enregistrement de l'effet de l'extrait aqueux M.L. sur les contractions spontanées des bronches.....	96.
Figure 48 : Amplitude des contractions due à M.L.....	97
Figure 49 : Fréquence des contractions due à M.L	98
Figure 50 : Amplitude des contractions due à N.S.....	99.
Figure 51 : Fréquence des contractions due à N.S	99
Figure 52 : Evolution du poids des souris : Toxicité aiguë M.L.....	100

INTRODUCTION GENERALE

De mémoire d'homme, on a toujours cherché à soulager les maux de l'homme ou des animaux avec des médicaments. La connaissance des vertus curatives de certaines plantes ou de certains minéraux était déjà inscrite dès l'antiquité dans les traités de botanique. Cette croyance en la vertu bénéfique des plantes ou de certaines substances, transmise exclusivement par tradition, n'avait été soumise à aucun examen critique.

Claude Galien (129-200) cherche le premier à déterminer les bases théoriques de l'utilisation des médicaments. A part égale avec la pratique, la théorie qui permet d'interpréter les observations et les résultats expérimentaux doit conduire à une utilisation rationnelle des médicaments. [1]

« Les empiristes disent que tout sera trouvé par l'expérience. Cependant, nous pensons que les découvertes résultent en partie de la théorie. En effet, ni l'expérience seule, ni la théorie seule ne permettent d'aboutir. »

La pharmacopée définit un médicament comme étant : *«Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humain ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.»*

Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît. Les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus. C'est pourquoi on utilise à nouveau l'absinthe chinoise (*Artemisia annua*) et surtout son principe actif pour soigner la malaria lorsque les protozoaires responsables de la maladie résistent aux médicaments. La phytothérapie, qui propose des remèdes naturels et bien acceptés par l'organisme, est souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en Occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques, comme l'asthme ou l'arthrite. De

plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme.

On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques.

L'exploration des ressources du monde végétale est réalisée par :

Etude chimiotaxonomique qui consiste à rechercher des catégories de molécules dans les plantes en fonction de leur appartenance botanique. Ainsi les Apocynacées, les Rutacées, les Rubiacées renferment souvent des alcaloïdes et c'est parmi ces familles que l'on recherche d'abord les alcaloïdes.

Etude ethnopharmacologique qui consiste à recueillir des renseignements sur l'utilisation des plantes auprès des populations vivant encore près de la nature en Amérique du Sud, dans les îles du Pacifique, en Afrique ou dans le Sud- Est Asiatique.

Etude pharmacologique est caractérisée par l'observation du comportement des plantes dans leur environnement naturel. Les interactions plantes-plantes (allopathie), plantes-microorganismes, plantes-insectes, plantes-animaux sont associées à des signaux chimiques (BARNES et al, 2007). [2,3]

Au Maroc également, cette alternative ne peut faire l'ombre d'aucun doute, dans la mesure où environ 80% de la population y ont recours pour leur besoins de santé (Bellekhdar, 1997).

En effet, environ 800 plantes médicinales parmi les 42000 espèces estimées au Maroc sont impliquées dans 600 recettes pour remédier aux différentes pathologies (Hmammouchi, 1997).

Les produits de synthèse tout comme les produits d'origine naturelle ont leurs avantages et leurs inconvénients. C'est dans cette logique que cette présente étude prend tout son sens.

Les produits de synthèse étudiés dans ce présent mémoire appartiennent à la famille chimique des Pyridazinones : au totale 8 Pyridazinones ont été utilisé, ils ont été synthétisés par

l'équipe du laboratoire de chimie thérapeutique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Quant aux produits d'origine naturelle, il s'agit de deux plantes : *Nigella sativa* (N.S.) appartenant à la famille des Renonculaceae et largement utilisé en médecine traditionnelle pour ses nombreuses vertus thérapeutiques ; et une plante d'origine camerounaise appartenant à la famille des Annonacées : *Meiocarpidium lepidotum* (M.L.) très appréciée pour ses vertus antitussive et sédative de la toux. Cette étude nous permettra de vérifier leurs activités réelles pour espérer en faire des médicaments traditionnels améliorés.

Le screening pharmacologique a été réalisé sur les activités suivantes :

- Activité anti-inflammatoire
- Activité analgésique centrale
- Activité analgésique périphérique
- Activité Antidépressive
- Activité Antispasmodique

L'inflammation et la douleur sont deux phénomènes fréquents dans les maladies (surtout chroniques comme le cancer), il était donc naturel pour nous d'étudier ces deux activités sur nos produits de synthèse (Pyridazinones) d'autant plus que la littérature rapporte les activités anti-inflammatoire et analgésique du noyau pyridazinone [4,5]. Au cours de l'expérimentation, nous avons constaté que ces produits avaient une activité stimulante du SNC, ce qui nous a amenés à expérimenter leurs propriétés antidépressives.

Quant à la N.S. et à la M.L, ce travail sera la première étude visant à démontrer leurs activités antispasmodique et antidépressive.

Cette étude de screening a été effectuée au niveau du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie et de l'Animalerie Centrale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.



PARTIE THEORIQUE



La découverte de nouveaux médicaments est basée sur la recherche, la recherche est fondée sur l'espoir : il faut toujours une ingéniosité secondée par une très grande patience et une permanente curiosité, le médicament se sème comme un arbre et s'élève comme un enfant.

I. Origine d'un principe actif [6-16]

Jusqu'à la fin du siècle dernier, les médicaments utilisés pour le traitement des maladies étaient des produits naturels, dérivés ou non de la matière vivante, le plus souvent des plantes ou des fragments de plantes séchées mais parfois fraîches. Celles-ci peuvent renfermer des substances exerçant une action thérapeutique mais aussi des composés toxiques.

Pour pouvoir disposer de substances médicinales, dérivées du règne végétal, à longueur d'année et non pas simplement au moment de la récolte, on savait déjà depuis l'antiquité conserver les plantes sous forme séchée ou en les trempant dans l'alcool ou l'huile végétale. La dessiccation d'un produit végétal ou animal aboutit à une drogue.

En langage usuel, ce terme de drogue désigne principalement un stupéfiant ou une substance présentant un risque d'abus ou de dépendance. En termes scientifiques, la notion de drogue ne renferme cependant aucune information sur la nature et l'importance des effets. Les feuilles de menthe séchées ou les fleurs du tilleul sont des drogues comme le sont les fleurs et les feuilles séchées du chanvre blanc (marijuana) ou sa résine (haschich) ainsi que la pâte séchée du pavot, qui était obtenue auparavant après incision des capsules (opium brut).

En trempant des plantes ou des fragments de plante dans l'alcool (éthanol), on obtient une teinture : les composants pharmacologiquement actifs sont extraits par l'alcool. Les teintures ne contiennent cependant pas l'ensemble des substances présentes dans la plante ou la drogue mais seulement celles solubles dans l'éthanol.

Dans le cas de la teinture d'opium, ces substances solubles dans l'alcool sont principalement des alcaloïdes : morphine, codéine, noscapine ou narcotine, papavérine, narcéine et bien d'autres. Le choix d'un produit naturel ou d'un extrait pour le traitement d'une maladie

implique en général l'administration d'un ensemble de molécules de nature très diverse. Si bien que la concentration d'une molécule donnée dans un produit naturel peut varier de façon importante selon son origine (lieu de recueil), son mode de culture (moment de la récolte) et ses conditions de stockage (durée et conditions). La proportion d'un composant donné peut également varier de façon importante pour d'autres raisons.

Après la purification de la morphine par F.W. Sertumer (1783-1841), les composants des produits naturels ont été isolés sous forme chimiquement pure dans les laboratoires pharmaceutiques.

La purification de ces composants a pour but :

1. L'identification de la (ou des) molécule(s) active(s)
2. L'analyse des propriétés biologiques (pharmacodynamiques) de chacun des composants ; l'analyse de leur devenir dans l'organisme (pharmacocinétique)
3. La possibilité, lors de l'utilisation thérapeutique de l'une de ces molécules de donner une dose précise et renouvelable
4. La possibilité d'une synthèse chimique. Celle-ci permet de s'affranchir de l'épuisement des ressources naturelles mais permet également l'étude des relations entre structure chimique et activité. Ces efforts peuvent même déboucher sur la synthèse de molécules dérivées de la molécule initiale, douées de propriétés pharmacologiques intéressantes.

II. Développement d'un médicament [6-16]

Le développement d'un nouveau médicament comporte deux grandes phases : la phase préclinique et la phase clinique.

II.1. Phase préclinique

Le développement débute par la synthèse de nouvelles structures chimiques. Les substances aux structures plus complexes peuvent être extraites de plantes (glycosides cardiaques), de

tissus animaux (héparine), de cultures de micro-organismes (pénicilline) ou de cellules humaines (urokinase) ou encore obtenues par recombinaison génétique (insuline humaine). Par ailleurs, il est d'autant plus facile de trouver une molécule nouvelle que l'on connaît la relation entre structure et activité.

L'investigation préclinique fournit des informations sur les propriétés des nouvelles substances. Le premier tri peut être effectué à l'aide d'études pharmacologiques et biochimiques (par exemple des études de liaison aux récepteurs) ou encore d'expériences réalisées sur des cellules en culture, des tissus ou des organes isolés.

Comme ces modèles ne peuvent jamais reproduire les événements complexes qui se déroulent dans un organisme vivant, les médicaments potentiels devront être testés chez l'animal. L'étude chez l'animal indique d'abord si l'effet recherché a bien lieu et s'il existe des effets toxiques. Les études de toxicité permettent de mettre en évidence la toxicité aiguë ou à long terme, les effets mutagènes, cancérigènes et les éventuelles anomalies du développement (effet tératogène). Il faut aussi tester chez l'animal les voies d'administration, la distribution et l'élimination des diverses molécules (pharmacocinétique).

Déjà pendant cette étude préclinique, on se rend compte que seule une faible proportion des molécules pourra être testée chez l'homme. Les techniques galéniques permettent ensuite de préparer les formes d'administration de la substance.

II.2. Phase clinique

L'étude clinique débute par la phase 1 où l'on détermine chez des volontaires sains si les propriétés observées chez l'animal se manifestent également chez l'homme, et où l'on établit la relation entre l'effet et les doses. Au cours de la phase 2, le médicament éventuel est, pour la première fois, testé contre la maladie pour laquelle il est prévu chez un groupe de patients sélectionnés. Si la substance montre une efficacité réelle et peu d'effets secondaires, on passe alors aux études de phase 3 : l'action thérapeutique de la nouvelle substance est comparée chez un groupe de patients plus important, à celle du médicament de référence. Durant ces études cliniques, la majorité des molécules testées s'avère inutilisable. Sur 10 000 molécules synthétisées, seule une aboutira à un médicament. La décision de mise sur le marché est prise

après une demande officielle du laboratoire, par un organisme public (en Allemagne, la commission pour la santé). Le demandeur doit justifier, à l'aide de ses résultats expérimentaux, que les critères d'efficacité et d'innocuité sont remplis et que les formes galéniques répondent aux normes de qualité. Après mise sur le marché, la nouvelle substance reçoit un nom commercial et il reste aux médecins à la prescrire et aux pharmaciens à la délivrer à leurs malades. Durant l'ensemble de la vie du médicament, on continuera à examiner s'il fait ses preuves (phase 4 de l'étude clinique). L'expérience de plusieurs années de prescription permet d'abord d'évaluer les indications et les risques et ensuite de définir la valeur thérapeutique du nouveau médicament.

III. Place de l'expérimentation animale en pharmacologie

L'expérimentation animale proprement dite, est l'utilisation d'animaux aux fins d'acquérir des connaissances biologiques et/ou médicales.

La Médecine expérimentale commence avec Claude Bernard (1813-1878) ; puis vient l'ère de la microbiologie avec Louis Pasteur. A partir de 1900 l'expérimentation animale atteint sa vitesse de croisière ; en effet :

- (1901) : E.A.Von Behring développe le sérum antidiphtérique sur le Cobaye en Allemagne
- (1904) : I.P. Pavlov, définit les principes de la Physiologie de la digestion chez le Chien (Russie)
- (1913) : C. Richet, démontre le Mécanisme de l'anaphylaxie sur le Chien et le Lapin (France)
- (1924) : W. Einthoven, découvre l'électrocardiogramme sur le Chien (Pays Bas)

III.1. Objectif de l'expérimentation animale

Avec l'avènement de la microbiologie, la découverte des hormones, des vitamines, l'essor de la pharmacologie et de l'industrie pharmaceutique, de la radiobiologie, l'animal devient plus qu'un modèle passif.

L'expérimentateur va le soumettre à divers traitements : inoculation de germes, administration de substances chimiques, d'hormones; ablations ou greffes d'organes, action de facteurs physiques divers, modification de régime de vie, etc. Suivi de l'observation des réactions de l'organisme de l'animal à ces différents traitements.

L'animal devient alors un réactif.

Les dernières statistiques européennes (publiées en 2005) indiquent que plus de 10 millions d'animaux ont été utilisés en 2002 dans les laboratoires, ce qui représente une augmentation de près de 10% en comparaison des précédentes statistiques publiées en 1999.

L'expérimentation animale est incontestablement la méthode qui jusqu'à ce jour a permis les plus grandes découvertes dans le domaine du vivant. Elle a permis la compréhension des mécanismes qui expliquent le fonctionnement si harmonieux de la machinerie biologique, elle a également permis de proposer (parfois d'imposer) des solutions aux soucis majeurs ou mineurs de l'Homme. [3]

III.2. Protocole expérimentale :

Trois types de modèles pharmacologiques sont retrouvés dans les protocoles expérimentaux

- Ex-vivo : l'étude d'organes isolés (réactivité bronchique),
- In-vitro : les études *in vitro* (agrégation plaquettaire, fixation tissulaire des médicaments, culture cellulaire...),
- In-vivo : les études sur animal entier (pléthysmographie, thrombose expérimentale, modèles de rats obèses et/ou diabétiques), ainsi que la mise au point et la réalisation de dosages de médicaments *in vivo*.

III.3. Tests pharmacologiques :

Plusieurs tests pharmacologiques sont réalisés sur les animaux de laboratoire, parmi ces tests nous pouvons citer :

III.3.1. Etude du SNC

➤ Etude de l'activité sédatrice

Test de la planche à trous :

Cet essai permet de mettre en évidence l'action inhibitrice des psycholeptiques sur une des composantes du comportement d'investigation : la réaction d'exploration, réaction en rapport à la fois avec la curiosité et avec le désir de fuite de l'animal.

Le matériel utilisé est une planche en contreplaqué de 40x40 cm et de 1,8 cm d'épaisseur. Dans cette planche sont percés 16 trous de 3 cm de diamètre, régulièrement espacés. La planche est disposée sur les quatre pieds d'un tabouret renversé, afin que pour les trous apparaissent sans fond.

Les souris sont déposées une à une au centre de la planche et l'on compte le nombre de fois où la souris plonge la tête dans un des trous. Le nombre de trous explorés est relevé au bout de 1, 2, 3, 4 et 5 minutes (Les moyennes sont calculées pour chaque minute et pour l'ensemble des 5 minutes)

➤ Etude de l'activité anxiolytique

Il apparaît de plus en plus claire que plusieurs troubles psychiatriques ou psychologiques peuvent être modélisés chez les rongeurs, offrant ainsi la possibilité de tester les effets des psychotropes sur les perturbations comportementales. Ceci peut être illustré par quelques modèles d'études réalisées dans le domaine de la dépression mineure (anxiété ou stress) par le test de clarté/obscurité. C'est ainsi qu'on va étudier les effets anxiolytiques des substances à étudier, tester chez le modèle animal l'agitation, l'activité exploratrice, la mobilité, l'anxiété de l'animal et son déplacement d'un compartiment à un autre.

III.3.2. Etude de l'activité parasympholytique

Principe : Les méthodes d'étude des parasympholytiques sont très nombreuses et très variées, cependant le test de salivation demeure le plus utilisé. Un parasymphomimétique accroît la sécrétion salivaire, produisant l'apparition de salive filante, peu épaisse et pauvre en éléments. La suppression de cette hypersalivation est obtenue avec les parasympholytiques administrés

préventivement. Le parasymphomimétique le plus utilisé est la pilocarpine qui a un effet essentiellement muscarinique, d'une durée plus importante que l'acétylcholine. [3]

L'objectif de ce mémoire est l'étude de cinq activités pharmacologiques sur 8 produits de synthèse appartenant à la famille des Pyridazinones et sur deux plantes : *Nigella sativa* (N.S.) et *Meiocarpidium lepidotum* (M.L.)

Nous commencerons d'abord par l'étude de l'activité antiinflammatoire sur le rat par l'induction de l'œdème aigue à la carragénine décrite par Winter et al. Puis le test de l'analgésie centrale chez la souris grâce à l'analgésimètre caudal. L'analgésie périphérique a été étudiée chez la souris en injectant l'acide acétique. Le test de Porsolt nous a permis l'étude de l'activité antidépressive. Quant à l'activité antispasmodique, nous avons utilisé l'appareil à organe isolé.

Ces tests permettront de vérifier les propriétés rapportées par la littérature : en effet on rapporte les propriétés analgésiques et antiinflammatoires du noyau Pyridazinone [4,5], l'usage en médecine traditionnelle de la N.S. comme antispasmodique [17]. Cependant des propriétés non rapportées par la littérature feront l'objet de cette étude : propriété antidépressive des Pyridazinones, activités antiinflammatoire analgésiques et antidépressive de M.L.

IV. Synthèse bibliographique des produits testés

IV.1. Produits de synthèse

Les composés hétérocycliques azotés, tels que la famille des Pyridazinones semblent posséder un large spectre d'activités biologiques telles que anticancéreux, antibiotique, antituberculeux, hypotensive, anti-agrégant plaquettaire, anti-inflammatoires, analgésiques, anticonvulsivant et antidépresseur.[4,5]

Les Pyridazinones ont été synthétisés après plusieurs années de recherche par l'équipe de recherche du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de la Faculté de Médecine et de

Pharmacie de Rabat. Au total huit produits ont été utilisés et à chaque produit a été attribué un code : PZ 1, PZ 2, PZ 3, PZ 4, PZ 5, PZ 6, PZ 7 et PZ 8, leur structure chimique ne sera pas mentionnée puisqu'ils ne sont pas encore brevetés.

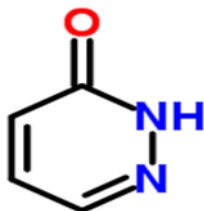


Figure 1 : Noyau pyridazinone [5]

IV.2. Plantes Médicinales

IV.2.1. *Meiocarpidium lepidotum* (M.L.)

Le M.L. est une plante d'origine Camerounaise et appartenant à la famille des Annonaceae.

La famille des Annonacées est une famille de plantes dicotylédones primitives qui comprend deux milles espèces réparties en une centaine de genres. Ce sont des arbres, des arbustes ou des lianes des zones tropicales ou sub-tropicales.

➤ **Classification de Cronquist** :[18]

- Règne : Plantea
- Sous-règne : Tracheobionta
- Division : Magnoliophyta
- Classe : Magnoliopsida
- Sous-classe : Magnoliidae
- Ordre : Magnoliales
- Famille : Annonaceae

- Genre : Meiocarpidium
- Espèce : Meiocarpidium lepidotum

IV.2.1.1 Identification et aspect botanique de M.L.

Le genre monospécifique *Meiocarpidium* appartient à la famille des Annonacées, sous-famille des Anniionoideae, tribu des Unoneae, sous-tribu des Xylopheae. Voisin des *Polyceratocarpus*, il s'en distingue essentiellement par la présence de poils écailleux peltés.

Le M.L. est un arbuste ou un petit arbre, remarquable par l'aspect argenté de ses feuilles. Ramilles et feuilles sont couvertes de poils écailleux peltés ; la face inférieure du limbe, argentée, se caractérise par la présence d'écailles fauves. Les fleurs sont jaunes, solitaires, oppositifoliées, Les fruits sont pédicellés ; ils sont formés de méricarpes cylindriques, jaunâtre, couverts d'écailles fauves. Les graines, nombreuses, sont elliptiques-oblongues, aplaties, noyées dans une pulpe juteuse légèrement sucrée. Localement, le bois sert à fabriquer divers ustensiles : cuillers, pagaies, avirons. Au Congo, ou il est connu sous le nom de Begué.

Il est endémique de L'Afrique équatoriale ; on le signale dans les forêts primaires denses humides ou semi-décidues du sud du Cameroun, de la Guinée équatoriale, du Gabon, du Congo. [18, 19]



Figure 2: Feuilles et fruits de *Meiocarpidium lepidotum*

IV.2.2. *Nigella sativa*

IV.2.2.1. Position systématique (Negre, 1962)

La famille des Renonculacées comprend une trentaine de genres et environ 1200 espèces.

- Classe: Dicotylédones
- Sous classe : Dialypétales
- Série : Thalamiflores
- Ordre : Ranales
- Famille : Renonculacées
- Genre : *Nigella*
- Espèce : *N. sativa*

IV.2.2.2. Identification et aspect botanique de *N. sativa*

La nigelle possède trois noms latins *Cuminum nigrum*, *Nigella indica* et *Nigella sativa*, ce dernier étant le plus employé. Ce sont des noms dérivés du latin "niger" qui signifie noir.

Originnaire d'Asie occidentale, *N. sativa* est une plante herbacée, annuelle, à tige dressée, côtelée, anguleuse et rameuse d'une soixantaine de centimètres de hauteur, portant des feuilles inférieures pétiolées et des feuilles supérieures sessiles.

Les pétales des fleurs sont petits, blanches et mêlées de bleu. Les pétales sont au nombre de cinq et présentent une tache verte au sommet. Le fruit est une capsule largement ovoïde et couverte de tubercules granuleux. Il est formé de 3 à 6 carpelles soudées entre elles et renferment des graines noires triangulaires et ridées transversalement.

IV.2.2.3. *N. sativa* et l'histoire de son usage traditionnel

La nigelle tient une place importante parmi les plantes médicinales les plus utilisées et ce, depuis plus que 2000 ans. Elle était le « Chanquit » des anciens égyptiens. Elle est citée dans leurs papyrus comme un médicament pour les maladies pulmonaires et la toux. Elle est aussi citée dans certaines livres sacrés ainsi que dans le traité des simples d'Hippocrate. Discorde, préconisait l'usage des graines de *N. sativa* contre les maux de tête, les affections des yeux, les maux des dents et les morsures d'araignées. Galien conseille de les brûler pour tuer les moucheron et les moustiques et Tragus les employait comme antihelminthiques (Chamss-Edine, 1972).

On crédite à l'excellence des arabes en médecine l'élargissement du champ d'application de cette plante en thérapeutique. Les disciples du Prophète Mohamed(S.A.W), tel qu'Ibn Atîq, avait utilisé les graines de *N. sativa* macérées dans l'huile d'olive. On instille trois gouttes de cette huile dans chaque orifice nasal pour traiter la grippe qui s'accompagnait d'éternuements en salves (Alami, 1989).

Avicenne (Ibn Sina) conseillait de griller les graines et de les réduire en poudre. Cette préparation est mise dans une bourse en tissu qu'on fait inhaler quotidiennement pour désobstruer les voies nasales, selon le même principe qu'un vaporisateur (Al-Nassimi, 1984). Avicenne préconisait aussi la nigelle dans la dyspnée et dans le traitement de l'asthme et les bronchites. Cette même préparation, prise avec de l'eau bouillie, possède des actions

diurétiques et dissolvantes des calculs rénaux (Ibn Sina, 1972). D'autre part, la prise de l'huile de nigelle avec de l'huile de l'olive était très réputée comme aphrodisiaque. À la nigelle on reconnaît aussi des propriétés emménagogues, galactagogues, abortives, vermifuges, et ténicides.

Les graines de *N. sativa* en poudre utilisée en cataplasme avec du vinaigre aurait une action résolutive dans les pustules et la gale surinfectée et aurait une action verrucide, si on lui ajoute de miel (Ibn Sina, 1972; Ibn Al-Qaïm, 1957). Enfin, les médecins arabes connaissaient la toxicité de *N. sativa* à forte dose. De ce fait, ils recommandaient de ne pas dépasser une dose unitaire d'un demi-Dirham (1,62 g) et une dose journalière de deux Dirhams (6,48 g). [17]

IV.2.2.4 Phytochimie de *N. sativa*

La famille des Renonculacées et notamment l'espèce *N. sativa* ont bénéficié de nombreuses études phytochimiques. Des échantillons de graines de *N. sativa* ont été analysés et caractérisés en termes de propriétés physiques, de composés chimiques, de minéraux et de composés lipidiques. Ces études ont montré la présence d'une diversité de substances naturelles regroupant des lipides, des terpénoïdes, des flavonoïdes, des alcaloïdes et des saponines. *N. sativa* constitue une importante source de protéines (21%) et de sels minéraux: phosphore, calcium, potassium, magnésium et sodium. Les valeurs et proportions fournies par la littérature diffèrent d'un auteur à l'autre; la variété et l'origine des échantillons peuvent en être partiellement responsables.

IV.2.2.4.1. Lipides et terpénoïdes

Les graines *N. sativa* renferment environ 0,4 – 0,45% d'huile essentielle, plus de 30% d'huiles fixes et 38% de lipides totaux. Les acides oléique et linoléique sont les deux importants acides gras de l'huile de *N. sativa*, ils constituent 75,2% des acides gras totaux. D'autres auteurs fournissent des valeurs différentes : les graines contiendraient 26,6% d'huiles dont 64,6% d'acide linoléique et 20,4% d'acide palmitique.

Les huiles de *N. sativa* contiendraient approximativement 46% de monoterpènes et 25% de composés carbonyles dont 24,5% de Thymoquinone, 1,7% de phénol, 0,9% d'alcools et 16%

d'esters. D'autres études montrent que les huiles fixes contiendraient 0,17% de Thymoquinone et de nombreux acides gras dont la composition varie peu selon l'origine des échantillons.

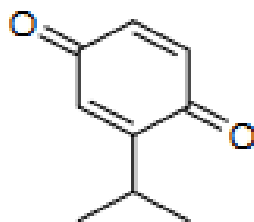


Figure 3 :Thymoquinone [17]

IV.2.2.4.2. Saponosides

Les saponosides sont des hétérosides de stérols ou de triterpène. Ce sont des composés très répandus dans le règne végétal. Solubles dans l'eau, ils libèrent par hydrolyse un ou plusieurs oses et une génine (sapogénine). La première saponine isolée par Greenisch en 1882 à partir des graines de *N. sativa* est la mélanthine.

Récemment, d'autres saponosides ont pu être isolés à partir d'un extrait éthanolique des graines de *N. sativa* dont le 3-O-[beta-D-xylopyranosyl-(1-3)-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1-2)-alpha-L-arabinopyranosyl]-2 a été identifié par Ansari, alors que de nombreux autres saponosides ont pu être déterminés à partir des huiles de *N. sativa*.

IV.2.2.4.3.Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés aromatiques dont la biosynthèse constitue l'un des processus fondamentaux de la phytochimie. Ils font partie de ce que l'on appelle les composés phénoliques. Les flavonoïdes sont des substances généralement colorées très répandues chez les végétaux. Parmi les flavonoïdes présentant un intérêt, nous citerons les anthocyanes qui

présentent des couleurs différentes selon divers pH : du rouge-orange en milieu acide au bleu-mauve en milieu alcalin. Les Renonculacées sont un groupe riche en flavonols et en flavones. En 1997, trois nouveaux flavonoïdes triglycosylés ont été isolés par Merfort à partir des graines de *N. sativa* et leurs structures ont été déterminées.

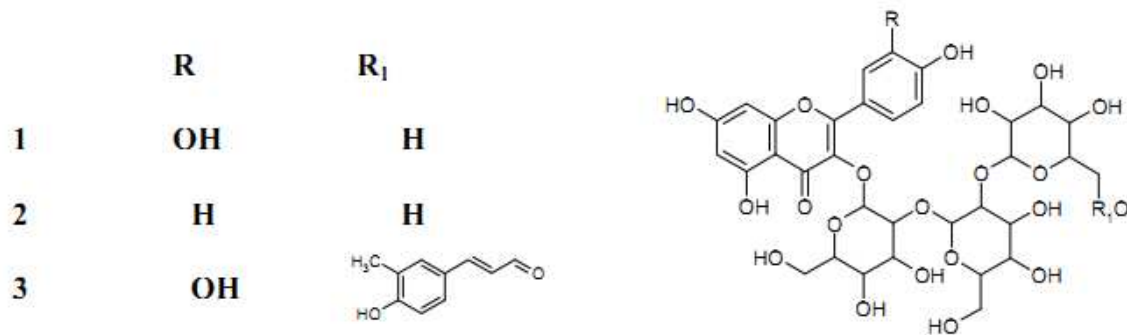


Figure 4 : Flavonoïdes de *Nigella sativa*

IV.2.2.4.4. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances présentant des caractères alcalins, contenant de l'azote, le plus souvent inclus dans un hétérocycle. Les alcaloïdes ont, pour la plupart, des actions physiologiques et thérapeutiques à faibles doses. Ils deviennent cependant très toxiques à fortes doses. Les plus importants alcaloïdes de *N. sativa*, ont été isolés à partir des graines par Atta-ur-Rahman entre 1985 et 1995 : Nigellicine, Nigellimine, Nigellimine N-oxyde et Nigellidine.

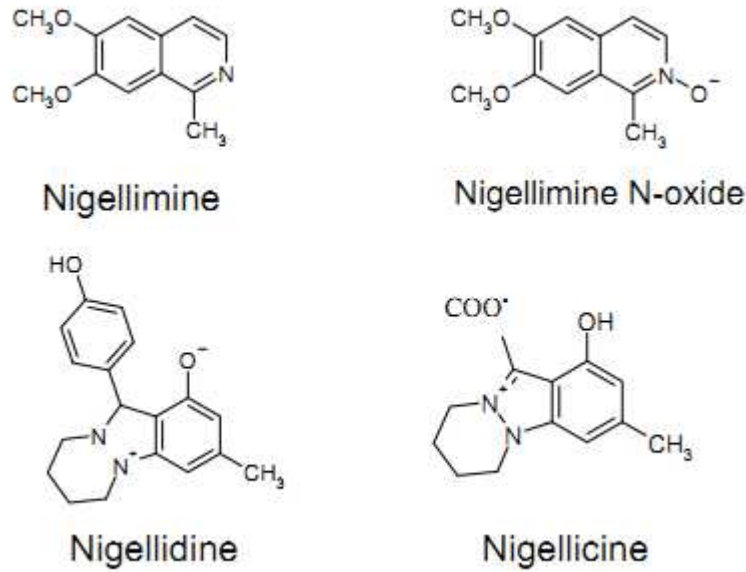


Figure 5 : Alcaloïdes principaux de *Nigella sativa* [17]

IV.2.2.4.5. Toxicité de *N. sativa*

La toxicité de la nigelle est bien connue par la plupart des herboristes. En effet, elle n'est utilisée qu'à faible dose, que ce soit par la voie interne, externe, en fumigation ou en inhalation. Un surdosage des graines de *N. sativa* peut être mortel. J. Bellakhdar (1978) a rapporté dans son ouvrage que le surdosage thérapeutique peut provoquer des d'avortements. Cette toxicité, comme celles de la plupart des espèces de la famille des renonculacées, est due essentiellement à la présence de forte quantité de saponines et d'alcaloïdes dans les graines de nigelle. Mahfouz et collaborateurs en 1965, et ensuite Tenekoon et collaborateurs en 1991, ont étudié la toxicité des extraits aqueux et alcooliques de *N. sativa*. Les concentrations plasmatiques de γ -glutamyl transférase (GGT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) ont été augmentées chez le rat après un traitement oral durant 14 jours; cependant aucune anomalie histologique n'a été observée chez ces rats (Tenekoon et coll., 1991). Zaoui et collaborateurs ont rapporté que les huiles fixes présentent unDL50 de 28,8 ml/kg (P.O.) et 2,06 ml/kg (I.P.). Dans le même sens, la toxicité chronique de 2 ml/kg des huiles durant 12

semaines présente des valeurs normales pour les ALAT, les GGT et l'aspartate aminotransférase (ASAT) (Zaoui et coll., 2002). La plupart de ces études montrent clairement que la nigelle possède un index thérapeutique élevé et une excellente innocuité à des doses inférieures à 4 g/kg/jour de *N. sativa*. [17]



a.



b.

Figure 6 : Photos montrant les graines de Nigelle en a. et la fleur de la Nigelle en b.

V. Généralités sur l'inflammation

V.1. Physiopathologie de l'inflammation

Le processus inflammatoire qui atteint un tissu comprend une cascade d'événements qui sont liés les uns aux autres et qui ont pour but final d'éliminer l'agent inflammatoire au bout d'un certain temps par des processus de réparations, ou de modifier les tissus environnants dans le cas de l'inflammation chronique. La persistance anormale du processus inflammatoire aura des conséquences indésirables sur les fonctions des organes touchés et sur tout l'organisme. C'est dans ces types de pathologies (rhumatismes, œdème articulaire) que les anti-inflammatoires trouvent tout leur sens.

Le processus inflammatoire débute le plus souvent par une phase vasculaire presque immédiatement après contact avec l'agent phlogistique et, caractérisé par l'augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant une vasodilatation prolongée (rougeur et gonflement). Cette vasodilatation est à la fois initiée et entretenue par des médiateurs chimiques comme l'histamine ou la sérotonine, libérés par des mastocytes et des polynucléaires.

Cette vasodilatation est maintenue par des substances à action plus lente ou plus prolongée comme les kinines, et certaines fractions du complément.

Le complément, et plus particulièrement le facteur C3, va interagir dans l'enchaînement des processus inflammatoires. L'activation du complément libère des anaphylatoxines, qui provoquent à leur tour la libération de substances inflammatoires (histamine) par les cellules qui les contiennent.

Les mastocytes participent à l'entretien du processus inflammatoire en synthétisant d'autres médiateurs de l'inflammation, à partir d'un constituant normal des membranes cellulaires : L'acide arachidonique. Pour cette synthèse, deux voies enzymatiques "oxydatives" sont possible :

❖ la voie de la cycloxygénase qui synthétise * les prostaglandines

* les thromboxanes

❖ la voie lipoxygénasique qui synthétise * les leucotriènes (surtout responsables de l'inflammation chronique).

Ces médiateurs chimiques ont pour rôle d'attirer différentes cellules par chimiotactisme (polynucléaires, macrophages, phagocytes), sur les lieux de l'inflammation où elles libèrent elles aussi des médiateurs chimiques (histamine, leucotriènes, PAF acéther). Ces cellules sont capables d'accroître les défenses locales par phagocytose des matières étrangères (toxines, bactéries,...) ou des matières résultant de la dégradation locale des tissus de l'organisme.

Lors de la phagocytose, les polynucléaires neutrophiles libèrent des enzymes et radicaux libres qui sont bactéricides (dans le cas d'une attaque bactérienne), mais entraînent aussi des lésions tissulaires par les réactions en chaînes qu'ils génèrent.

La production de radicaux libres intervient également lors de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, par l'intervention d'enzymes comme la peroxydase. Or les membranes cellulaires, riches en lipides insaturés, vont être une cible de choix pour les radicaux libres oxygénés. Une cascade de réactions oxydatives conduira à la désorganisation de la membrane avec libération d'hydroperoxydes lipidiques ROOH et de radicaux alcoperoxy RO₂.

Cette atteinte membranaire se traduira par une perte de la perméabilité sélective. Le phénomène de peroxydation permet d'expliquer la fuite plasmatique.

Lorsque les macrophages ont phagocyté les matières étrangères, et lorsque les réactions inflammatoires ont permis d'anéantir l'agent inflammatoire, le processus de restauration s'installe avec réorganisation d'un tissu de remplacement' sauf dans le cas des inflammations chroniques.[20]

V.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés pour le traitement de la douleur, de l'inflammation, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose. Leur commune toxicité et le risque accru d'ulcération gastro-intestinale, de perforation et hémorragie-hémorragie limitent leur utilisation. L'enzyme cyclo-oxygénase (COX) catalyse la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandine G₂. L'acide arachidonique sert de précurseur pour la synthèse des prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes qui sont collectivement appelés prostanoides. L'activité de l'enzyme cyclo-oxygénase est le site d'action des AINS. Cependant, l'inhibition de biosynthèse des prostanoides est associée à des effets secondaires tels que l'ulcération et l'altération des fonctions rénales. Les dégâts gastro-intestinaux des AINS sont généralement attribués à deux acteurs, à savoir une irritation locale par le groupement acide carboxylique commun à la plupart des AINS (effet topique), et diminution de la protection des tissus par les prostaglandines. Il a été bien établi que les cellules expriment deux isoformes de la cyclo-oxygénases, à savoir cyclooxygenase-1 (COX-1) et de la cyclooxygénase-2 (COX-2). La COX-1 est exprimée dans de nombreux tissus normaux et est la forme majeure présente dans les plaquettes, les reins, les voies gastrique interne et jouent un rôle clé dans les processus physiologiques, tandis que la COX-2 est une forme inducible par de nombreux cytokines pro-inflammatoires et les mitogènes. La COX-2 n'est généralement pas détectable dans les tissus normaux, mais il est élevé dans un état inflammatoire et est également impliqués dans les cancers du côlon, et la maladie d'Alzheimer. La COX-2 est également constitutivement exprimé dans les reins, cerveau, de la moelle épinière et dans la muqueuse de l'estomac. Comme la plupart des AINS inhibent à la fois les deux isoformes de l'enzyme COX. Actuellement le principal objet de la recherche est de découvrir des agents, qui inhibent collectivement la COX-2 inducible avec peu ou pas d'effet sur la COX-1. Par conséquent de nouvelles approches synthétiques basées sur la modification chimique des AINS ont été entreprises avec le but d'améliorer leur profil de sécurité. Il est connu que certains dérivés de la pyrazolone comme la dipyrone et la phénylbutazone possèdent des activités analgésiques et anti-inflammatoires, mais plusieurs effets secondaires ont limité l'utilisation clinique de ces médicaments. Des dérivés de

Pyridazinone qui sont structurellement reliés aux dérivés pyrazolone dans le point de l'élargissement de l'anneau pyrazolone à pyridazinone. [21-24]

VI. Généralités sur l'analgésie

VI.1. Introduction :

La douleur est un problème récurrent pour la médecine et elle est la plus commune raison que les patients ont de demander conseil à leur pharmacien. Selon l'Organisation mondiale de la Santé environ, 90% des maladies sont associées à la douleur. Malgré une croissante connaissance des systèmes endogènes nociceptifs et anti nociceptif, de nombreux syndromes douloureux comme la polyarthrite rhumatoïde et certains cancers avancés n'ont encore aucun traitement adéquat.

La douleur, qu'elle soit secondaire à une intervention ou symptôme d'un état pathologique, est aujourd'hui de plus en plus difficilement admise par le malade et le soulagement rapide de sa souffrance apparaît comme une priorité thérapeutique. L'appel au praticien correspond souvent à un deuxième recours de la part du patient en cas d'échec de son automédication habituelle. Elle correspond dans ce cas à une demande de technicité supérieure impliquant une évaluation précise et un soulagement rapide. Les antalgiques sont des médicaments symptomatiques agissant de façon aspécifique sur les sensations douloureuses qu'ils atténuent ou abolissent sans agir sur leur cause. À la différence des anesthésiques, ils n'altèrent pas les autres sensations ni la conscience. [25]

VI.2. Bases physiopharmacologiques :

Le message nociceptif périphérique est véhiculé par différentes fibres nerveuses ou nocicepteurs polymodaux, fibres A delta et C de petit calibre, activées par des stimulations mécaniques, thermiques et chimiques. De nombreuses substances chimiques participent à la genèse des messages nociceptifs (histamine, sérotonine, prostaglandines...). Par ailleurs, des neuropeptides, comme le peptide lié au gène de la calcitonine et surtout la substance P, ont vu leur rôle clairement démontré dans l'activation de l'inflammation neurogène précoce. D'autres substances (bradykinine, cytokines...) sont impliquées dans la persistance du

processus douloureux, ainsi que le facteur de croissance neuronale, qui accroît l'excitabilité cellulaire des nocicepteurs et favorise l'action du système sympathique qui joue un rôle majeur dans le contrôle de la douleur. Du fait de la diversité de ces substances interagissant toutes entre elles, l'approche pharmacothérapeutique est extrêmement complexe. Cependant, de nouvelles voies thérapeutiques ont ouvert des perspectives intéressantes, notamment la recherche d'inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase (COX2), induite par le processus inflammatoire, qui respecteraient la COX1, constitutive et physiologique, offrant ainsi une meilleure tolérance que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) actuels qui agissent sur les deux COX. La synthèse d'antagonistes de la bradykinine, de la substance P et des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate constitue un des axes de recherche majeurs pour la mise au point d'analgésiques. La notion de centre unique de la douleur est remise en cause par le fait que, aux différents niveaux du circuit de la douleur, le transfert de l'information nociceptive est constamment modulé par différents systèmes de contrôle.

Ainsi, au niveau segmentaire, l'activation des fibres cutanées de gros calibre (Aa et b bloque les stimuli douloureux véhiculés par les fibres de petit calibre. Ce mécanisme de gate control de la corne postérieure de la moelle est utilisé en thérapeutique par les techniques de neurostimulation électrique. Les aspects pharmacologiques sont moins bien connus et dépendent pour partie des systèmes gabaergique et endomorphinique. Les contrôles d'origine supraspinale passent par les voies descendantes inhibitrices et sont très complexes. Ils mettent en jeu les voies bulbospinales sérotoninergiques et les voies noradrénergiques dont les effets s'exercent par la stimulation des récepteurs α_2 -noradrénergiques. La mise en évidence de ces systèmes offre de nouvelles perspectives dans la lutte contre la douleur. [3]

VI.3. Différentes classes d'analgésiques :

Elles recouvrent des molécules très diverses et la distinction classique entre analgésiques centraux et périphériques ne rend plus compte de la réalité de l'action de ces molécules. On préfère maintenant classer les analgésiques en opioïdes et non opioïdes.

Les analgésiques opioïdes sont, soit extraits de l'opium, soit produits par synthèse ou hémisynthèse. Leurs indications sont vastes, et plusieurs de leurs représentants sont utilisés : la

buprénorphine inscrite en liste I et prescrite sur ordonnances sécurisées, produit puissant ayant peu d'effets secondaires et, plus fréquemment, la codéine et le dextropropoxyphène associés ou non au paracétamol, ainsi que la poudre d'opium associée au paracétamol et à la belladone.

Les antalgiques non opioïdes regroupent de nombreuses molécules de nature chimique très variée ; ils exercent souvent une action anti-inflammatoire et antipyrétique et sont efficaces sur les douleurs d'intensité moyenne. Les principaux représentants de cette classe sont :

- l'aspirine et les dérivés salicylés ; l'aspirine est analgésique à la posologie de 1 à 2 g/j et exerce des effets anti-inflammatoires lorsque sa posologie atteint 4 à 6 g/j ;
- le paracétamol dont l'activité est comparable à celle de l'aspirine mais qui est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires ; sa posologie est habituellement de 3 g/j ; il est présent dans de nombreuses spécialités destinées à l'adulte et à l'enfant ;
- les AINS, qui, à dose antalgique, conviennent pour les douleurs d'intensité moyenne ; le kétoprofène en est un exemple ;
- la noramidopyrine (ou métamizole), qui est un antalgique puissant, mais qui appelle à la prudence, car elle a provoqué quelques rares cas d'agranulocytose sévère par réaction immunoallergique ;
- les antalgiques dits « purs », qui sont représentés par la floctafénine et le néfopam (injectable par voie intramusculaire ou intraveineuse), ce dernier ayant une action proche de celle des antidépresseurs. [2,3]

VI.4. La recherche d'une activité analgésique centrale ou périphérique grâce au modèle animal.

Si la sensation douloureuse reste très subjective, sa nature et son intensité pouvant être perçues différemment d'un individu à l'autre, l'expérimentation animale n'explore, quant à elle, que des phénomènes objectifs, sous la forme de modifications de réflexes plus ou moins élaborés et finalisés (réactions de fuite, de retrait, léchage, cris ...), à la suite de

l'application de divers stimuli nociceptifs de nature électrique (stimulation électrique de certaines régions cutanées, de la pulpe dentaire...), chimique (injection d'agents algogènes tels que la bradykinine, la phénylbutazone, l'acide acétique...), ou thermique (stimulation par la chaleur radiante ou de contact).

Ainsi, l'ensemble de tests pharmacologiques couramment utilisés permet d'étudier un comportement en réponse à un stimulus, connu pour être ressenti comme douloureux chez l'homme, plutôt que la douleur proprement dite (Reuse, 1978 - Benoist et Misset, 1979).

Si les analgésiques centraux sont capables d'exercer leur activité, vis à vis de stimuli algogène électrique, chimiques ou thermiques, les analgésiques périphériques ne sont efficaces que lors de l'injection de substances chimiques nociceptives.

Aussi, la recherche de propriétés analgésiques centrales ou périphériques pour les Pyridazinones nous a enclin à sélectionner deux tests pharmacologiques permettant de dissocier ces deux types d'effets : le test du Writhing, basé sur l'induction de la douleur par injection I.P. d'acide acétique, qui induit chez l'animal des contorsions et des contractions abdominales, et le test du tail flick qui permet de quantifier l'effet analgésique de la substance étudiée, vis à vis d'une douleur occasionnée par la chaleur.[26]

VII.Généralité sur la dépression

VII.1. Introduction :

VII.1.1 La Dépression et son traitement

VII.1.1. Définition

Il existe plusieurs définitions de la dépression, traduisant la complexité du tableau clinique. Cependant, la DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4ème éditions)

et la CIM – 10 Classification internationale des maladies, version 10, constituent les références au niveau international.

Selon le DSM-IV un épisode dépressif majeur (EDM) se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir généralisée (anhédonie) pendant au moins deux semaines consécutives, et ce pratiquement toute la journée et presque chaque jour. Alors que les versions précédentes du DSM caractérisaient la pathologie uniquement sur une symptomatologie clinique, la notion de retentissement des symptômes sur les activités de la vie quotidienne est devenue un critère nécessaire dans le DSM-IV.

Citons la définition de Guelfi qui a le mérite d'être particulièrement clinique : « l'état dépressif est un syndrome habituellement constitué de deux symptômes fondamentaux, une humeur triste et une perte de l'élan vital (ou ralentissement idéo-moteur) et de symptômes associés tels qu'une anxiété, des troubles instinctuels et des troubles de la libido ». [27,28]

VII.1.2.Epidémiologie de la dépression

Selon l'OMS, les troubles dépressifs, qui constituent jusqu'à présent la quatrième cause de maladie et d'incapacité, devraient occuper la deuxième place d'ici 2020, après les maladies cardio-vasculaires. Au Maroc son taux atteint

VII.1.3.Physiopathologie : Importance de la voie monoaminergique

La voie monoaminergique (qui implique la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine) joue un rôle crucial dans le contrôle de l'humeur et de la cognition, ainsi que dans les sécrétions endocrines et les rythmes chronobiologiques.

Étant donné que ceux-ci sont tous perturbés dans les états dépressifs, il était logique d'imaginer une perturbation de la transmission monoaminergique dans l'étiologie des troubles dépressifs.

Cela a été confirmé par la découverte d'un déficit en monoamines chez les patients souffrant de dépression, confirmant l'importance de voies monoaminergiques compétentes pour combattre la dépression.

Une preuve supplémentaire est apportée par l'efficacité clinique des traitements de la dépression qui restaurent l'activité compromise des voies monoaminergiques corticolimbiques.

Bien que la nature précise du déficit reste à discuter, il est clair que la transmission monoaminergique est perturbée dans les états dépressifs.

VII.1.2. TRAITEMENT DE LA DEPRESSION

Le traitement de la dépression est basé sur une approche médicamenteuse et psychothérapeutique.

Le rôle des traitements antidépresseurs est triple :

-Dans la phase aiguë, l'objectif est de maîtriser l'évolution des signes morbides, puis d'obtenir la disparition complète des symptômes, et de réduire la durée de l'épisode dépressif. Cette phase peut s'étaler de six à douze semaines selon les patients.

-La phase de consolidation commence après la rémission complète de l'épisode. Elle a pour objectif principal de diminuer le risque des rechutes, c'est-à-dire d'empêcher la réapparition des manifestations dépressives en cours de traitement ; elle dure en moyenne quatre mois.

-Enfin, la phase de maintenance a pour but de prévenir la récurrence chez les patients à risque.

Si tous les antidépresseurs ont par définition, une action sur l'humeur dépressive, leurs mécanismes d'action et leurs effets secondaires varient selon leur nature chimique.

On distingue :

-les tricycliques classiques,

-les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO),

-et les antidépresseurs de deuxième génération, parmi lesquels les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) occupent une place centrale.

On peut, en outre, classer les antidépresseurs selon leur mécanisme d'action pharmacologique (action par inhibition de la recapture de la noradrénaline et/ou de la sérotonine et/ou de la dopamine) ou leur profil clinique (plutôt sédatif, plutôt désinhibiteur ou intermédiaire).

VII.1.2.1. Les différentes classes d'antidépresseurs

VII.1.2.1.1. Les imipraminiques

Les imipraminiques, également appelés tricycliques, ont été les premiers médicaments utilisés dans la dépression.

Les tricycliques agissent par blocage combiné de la recapture présynaptique de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine dans les structures corticolimbiques, d'où une augmentation de leurs concentrations extracellulaires.

Dans la mesure où les niveaux extracellulaires de dopamine dans le cortex frontal sont régulés par les transporteurs de noradrénaline (qui surpassent grandement leurs homologues dopaminergiques dans cette structure), la transmission dopaminergique fronto-cortical est également renforcée.

Cela est important car la réduction de la dopamine dans le cortex frontal pourrait être impliquée dans les déficits affectifs et cognitifs des états dépressifs.

De plus, des propriétés antagonistes auxiliaires des tricycliques sur différentes classes de récepteurs de sérotonine (incluant le blocage du récepteur 5HT_{2A/2C}) pourraient contribuer à leurs actions bénéfiques.

VII.1.2.1.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

En bloquant l'enzyme clé de la voie catabolique de la sérotonine et de la noradrénaline et de la dopamine, la monoamine oxydase, les IMAO augmentent la concentration synaptique de l'ensemble des monoamines.

Les IMAO sélectifs de type A inhibent sélectivement la monoamine oxydase de type A, métabolisant surtout la sérotonine et la noradrénaline.

Alors que les IMAO non sélectifs inhibent la monoamine oxydase de type A et de type B (métabolisant surtout la dopamine).

Il n'y a plus qu'un seul IMAO classique, l'iproniazide (Marsilid®), qui impose d'importantes précautions de prescription. Un nouvel IMAO, réversible et sélectif, est plus maniable, le moclobémide (Moclamine®).

VII.1.2.1.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

La conviction qu'une transmission sérotoninergique compromise serait le déficit clé à la base des états dépressifs a promu le développement des ISRS, médicaments qui interagissent de façon « sélective » avec les transporteurs sérotoninergiques.

Les ISRS ont été développés dans le but de conserver les propriétés thérapeutiques des tricycliques sans leurs effets indésirables.

Ces molécules inhibent de façon sélective la recapture présynaptique de la sérotonine. Ce sont les antidépresseurs les plus prescrits actuellement.

VII.1.2.1.4. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Ils agissent à la fois au niveau de la sérotonine et de la noradrénaline. Il s'agit d'une classe relativement récente qui comprend : la venlafaxine (Effexor®), et le milnacipran (Ixel®).

VII.1.2.1.5. Antidépresseurs divers

- Miansérine et mirtazapine :

La mirtazapine est le successeur tétracyclique de la miansérine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et un antagoniste du récepteur 5HT_{2A/2C}.

Contrairement à la miansérine, la mirtazapine est dénuée d'affinité pour les transporteurs de noradrénaline (et autre monoamine), mais partage des propriétés antagonistes des récepteurs 5HT_{2C} et 5HT_{2A}.

La mirtazapine et la miansérine accélèrent la libération de noradrénaline et dopamine dans les structures corticolimbiques (145).

- Tianeptine :

La tianeptine, antidépresseur inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine (à l'opposé des antidépresseurs sérotoninergiques), paraît aussi efficace que l'imipramine dans les états dépressifs modérés. [27-28]

VIII. Généralités sur les spasmes et les antispasmodiques

VIII.1. Le système digestif

L'appareil digestif est composé d'un ensemble d'organes allant de la bouche à l'anus dont le but est de transformer les aliments en nutriments pour qu'ils soient directement assimilables par l'organisme. [29]

VIII.1.1. Innervation du système digestif

Le système digestif est innervé par le système nerveux autonome non contrôlé par la volonté et qui agit sur les muscles lisses du tube digestif. Au sein de ce système nerveux autonome, on distingue le système nerveux central dans lequel l'influx nerveux part du cerveau pour agir sur l'organe et le système nerveux périphérique dans lequel le signal va de l'organe au cerveau.

Une des particularités du système digestif est qu'il possède aussi son système nerveux propre: c'est le système nerveux entérique. Celui-ci est composé d'un plexus sous-muqueux qui contrôle l'activité des glandes et des muscles lisses, d'un plexus entérique qui contrôle la motricité des deux couches musculaires de la musculature et d'un plexus sous-séreux.

Il existe deux types de messages nerveux contrôlant les fonctions digestives dont le principe est l'arc réflexe :

- l'arc réflexe long est mis en œuvre par les mécanorécepteurs et chimiorécepteurs du tube digestif qui envoient au système nerveux central un message se traduisant par un influx nerveux contrôlant la motricité et la contraction du tube digestif ;
- l'arc réflexe court fait intervenir le système nerveux entérique et peut interagir avec le système nerveux autonome. Les systèmes nerveux entériques et autonomes interagissent ensemble.

De manière générale, le système nerveux parasympathique dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine va augmenter la sécrétion et la motricité du tube digestif. Par contre, le système nerveux sympathique dont le neurotransmetteur est la noradrénaline va diminuer la sécrétion et la motricité digestive.

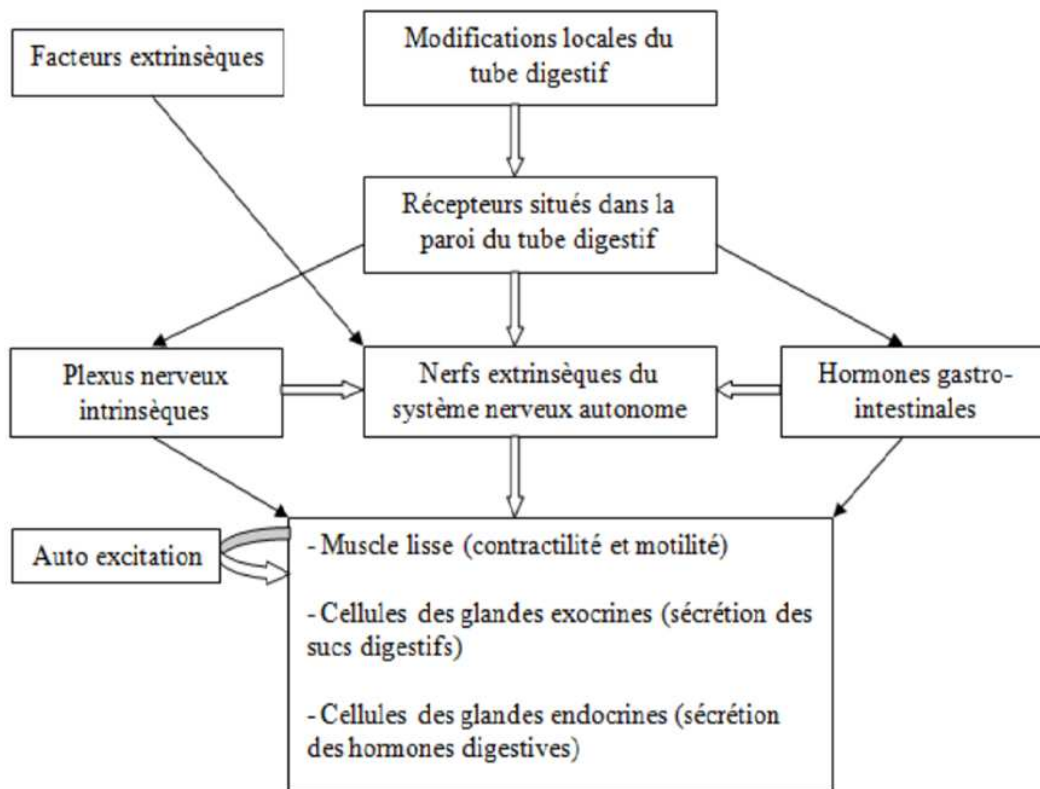


Figure 7 : Schéma simplifié des dispositifs de contrôle du fonctionnement du tube digestif [29]

VIII.1.2. Le rôle des sécrétions digestives dans le mécanisme digestif

La salive sécrétée par les glandes salivaires, est riche en ions sodium, potassium, mais aussi en ions bicarbonates et chlorures ce qui la rend alcaline. Elle renferme également des enzymes digestives permettant une première dégradation des aliments. Ainsi, la lipase va permettre de dégrader les triglycérides en acides gras et glycérol. La lipase linguale dégrade près de 30% des lipides alimentaires. Quant à l'alpha amylase salivaire, celle-ci dégrade l'amidon en sous unités glucose.

Le suc gastrique est sécrété par les différentes cellules de l'estomac qui, bien que très variées, contribuent toutes au mécanisme digestif :

- les cellules pariétales sécrètent des protons via la pompe à protons qui, en se liant aux ions chlorures forment de l'acide chlorhydrique libéré dans l'estomac. Le suc gastrique est donc très acide avec un pH proche de 1. C'est le liquide le plus acide du corps humain.

Cette acidité va permettre de stériliser le bol alimentaire et d'optimiser le fonctionnement de la lipase, et va être plus ou moins tamponnée par la salive alcaline ;

- les cellules caliciformes produisent du mucus qui va protéger la paroi digestive de l'acidité du suc gastrique ;

- les cellules principales sécrètent un précurseur inactif, le pepsinogène qui en milieu acide est transformé en pepsine. Celle-ci est une des seules enzymes du suc gastrique permettant la dégradation des protéines en acides aminés (tryptophane, phénylalanine et tyrosine).

L'estomac possède aussi une capacité de sécrétion hormonale :

- les cellules G produisent de la gastrine en réponse à la présence d'aliments dans l'estomac et par effet de l'acétylcholine. Cette hormone est libérée dans le sang et va avoir une action sur l'estomac ; en effet, la cellule pariétale possède un récepteur à la gastrine sur sa face basale. Une fois fixée sur son récepteur, la gastrine va stimuler la cellule pariétale qui va augmenter sa sécrétion de protons ;

- l'histamine est une hormone produite par les cellules de type entérochromaffines (ECL) en réponse à la présence d'aliments dans l'estomac et par effet de l'acétylcholine. Elle va avoir le même effet que la gastrine ; se fixant sur son récepteur présent sur la cellule pariétale, elle entraîne une augmentation de la production de protons. L'histamine n'est pas libérée dans le sang ; elle exerce son action sur les cellules situées en sa périphérie. On parle d'hormone paracrine.

La gastrine, l'histamine et l'acétylcholine sont trois hormones favorisant la digestion par stimulation de la sécrétion de protons. L'acétylcholine a la capacité d'activer aussi bien les cellules pariétales que les cellules G et ECL.

La bile est sécrétée par les cellules hépatiques. On distingue la bile hépatique et la bile vésiculaire.

Produite par les hépatocytes, la bile hépatique est légèrement alcaline car elle contient des ions notamment des bicarbonates. Elle renferme des protéines telles que la bilirubine qui provient de la destruction des globules rouges. Ses constituants majeurs sont des sels ou acides biliaires qui sont des dérivés lipidiques du cholestérol. Ils ont un rôle de détergent ; ils permettent d'émulsionner les lipides alimentaires en dégradant les liaisons entre les acides gras. Ils vont ainsi favoriser le rôle de la lipase pancréatique qui dégrade les lipides.

La bile hépatique est produite en continu ; de ce fait, elle va être stockée dans la vésicule biliaire où elle sera enrichie en mucus et appauvrie en ions. La vésicule biliaire réabsorbe un tiers de l'eau contenue dans la bile hépatique et réabsorbe les ions chlorures et bicarbonates. La bile vésiculaire est donc plus visqueuse et légèrement acide.

Le suc pancréatique est produit par les cellules du pancréas. Les cellules centro-acineuses enrichissent le suc pancréatique en eau et électrolytes tels que bicarbonates, chlorures, sodium et potassium. Le pH du suc pancréatique est alcalin et a pour rôle principal de tamponner l'acidité du chyme provenant de l'estomac. Les cellules acineuses quant à elles vont sécréter les différentes enzymes composant le suc pancréatique :

- l'alpha amylase pancréatique dégrade les polysaccharides en disaccharides ;

- la nucléase dégrade les acides nucléiques tels que l'ARN ou l'ADN en nucléotides ;
- la lipase dégrade les triglycérides émulsionnés par les acides biliaires. Son action est renforcée par la colipase en se liant à elle. La colipase provient d'un précurseur activé par la trypsine, c'est la procolipase. Il existe aussi des lipases un peu plus spécifiques comme la phospholipase dégradant les constituants membranaires des cellules. La phospholipase doit aussi être au préalable activée pour être fonctionnelle ; ainsi les prostaglandines transforment la phospholipase A2 en phospholipase active ;
- la peptidase est une enzyme protéolytique qui va compléter l'action de la pepsine stomacale. On distingue les endopeptidases qui clivent les protéines en leur centre et les exopeptidases qui coupent l'extrémité des protéines. Parmi les endopeptidases, on dénombre plusieurs enzymes. Le trypsinogène est un précurseur qui va être transformé en trypsine sous l'action d'une enzyme, l'entérokinase située sur la muqueuse duodénale. La trypsine va être à l'origine d'une cascade d'activation des différentes peptidases ; en effet, elle va s'auto-entretenir en activant le trypsinogène, mais va aussi activer la réaction du chymotrypsinogène en chymotrypsine et la réaction de la proellastase en ellastase. La trypsine va également activer les exopeptidases ; elle va ainsi activer la réaction de la procarboxypeptidase en carboxypeptidases A et B. L'intérêt de tels précurseurs est d'éviter une dégradation anarchique des constituants alimentaires, mais aussi et surtout du tube digestif, le but étant de protéger le tube digestif d'une auto dégradation par ses propres enzymes.

Le suc intestinal est sécrété par les glandes de Lieberkühn, elles-mêmes constituées de différents types de cellules :

- les cellules caliciformes produisent le mucus protecteur du chyme stomacal ;
- les entérocytes vont fixer l'entérokinase qui est l'enzyme synthétisant la trypsine à partir de son précurseur ; le trypsinogène ;
- les cellules endocrines vont libérer dans la circulation sanguine deux hormones qui vont agir sur des cibles précises.

La cholécystokinine (CCK) est synthétisée par la muqueuse duodénale lorsqu'un chyme gras y est enregistré. Elle va augmenter la production de suc pancréatique riche en enzyme en stimulant les cellules acineuses du pancréas et va stimuler la contraction de la vésicule biliaire: on parle de substance cholagogue.

La sécrétine est synthétisée en réponse à un chyme acide. Elle va enrichir le suc pancréatique en bicarbonates en stimulant les cellules centro-acineuses. Elle va aussi augmenter la sécrétion de bile hépatique : on parle de substance cholérétique.

VIII.1.3. Les facteurs augmentant la production des sécrétions digestives

Dans cette partie, nous allons davantage nous intéresser aux sécrétions gastriques et pancréatiques qui sont les plus riches en enzymes et les plus importantes dans le processus digestif.

Au cours d'un repas, on distingue globalement une augmentation puis une diminution de la production de sucs digestifs. Plus précisément, trois contrôles vont contribuer à l'augmentation des sécrétions digestives. On parle de phases céphaliques, gastriques et intestinales.

VIII.1.3.1 La phase céphalique

La vue et l'idée de la nourriture vont activer le cortex cérébral qui va stimuler le bulbe rachidien et l'hypothalamus par l'intermédiaire du réflexe conditionné. Cela va entraîner une activation du système nerveux parasympathique par le nerf vague qui va libérer de l'acétylcholine au niveau du tube digestif. L'acétylcholine se fixe sur ses récepteurs muscariniques au niveau des cellules pariétales gastriques entraînant une libération de protons mais aussi au niveau des cellules acineuses du pancréas provoquant un enrichissement en enzymes du suc pancréatique. L'acétylcholine va également activer les cellules G productrices de gastrine ce qui va compléter l'action sur la cellule pariétale.

Enfin, l'acide chlorhydrique va catalyser la synthèse du pepsinogène en pepsine. La présence d'aliments dans la cavité buccale va stimuler les récepteurs olfactifs et gustatifs ce qui active

l'hypothalamus et le bulbe rachidien entraînant à terme une libération d'acétylcholine dans le tube digestif.

VIII.1.3.2 La phase gastrique

La présence d'aliments dans l'estomac va étirer la paroi stomacale ce qui va activer les mécanorécepteurs qui vont entraîner des réflexes locaux et vaso-vagaux et à terme, une stimulation du système nerveux parasympathique avec libération d'acétylcholine. Les chémorécepteurs quant à eux, vont enregistrer la présence de substances chimiques provenant de la nourriture dans l'estomac ce qui entraîne une libération de gastrine dans le sang et à terme, une libération de protons par la cellule pariétale.

VIII.1.3.3 La phase intestinale

La présence d'aliments partiellement digérés dans le duodénum active les cellules G qui libèrent de la gastrine dans le sang ce qui va stimuler la cellule pariétale. La présence d'un chyme acide et gras au niveau intestinal va entraîner la libération de sécrétine et CCK qui vont respectivement stimuler la production de bile hépatique et la contraction de la vésicule biliaire. [29]

VIII.2. Les différentes pathologies pouvant être traitées par la phytothérapie

De nombreuses pathologies ou désagréments d'ordre digestif peuvent être pris en charge par l'utilisation de plantes médicinales.

VIII.2.1 Les dyspepsies

La dyspepsie est une gêne, un inconfort ou une douleur principalement localisée dans le centre de l'abdomen supérieur. Ces symptômes peuvent être isolés ou associés à un sentiment de satiété précoce, de pesanteur abdominale, un météorisme ou des nausées. La dyspepsie peut être d'origine organique dont les causes les plus fréquentes sont l'ulcère et le reflux gastro-œsophagien. Lorsqu'aucune cause n'a été démontrée, on parle de dyspepsie fonctionnelle.

VIII.2.2 L'aérophagie, le météorisme

L'aérophagie qui signifie littéralement « manger de l'air » est une déglutition excessive d'air dans l'œsophage et l'estomac. Le météorisme est l'accumulation de gaz au niveau intestinal. Les symptômes de ces deux troubles digestifs seront sensiblement les mêmes avec une sensation de gonflement de l'épigastre parfois douloureuse et un ballonnement intestinal. L'expulsion des gaz peut se faire par la bouche provoquant des éructations ou par l'anus entraînant des flatulences.

VIII.2.3 La colique du nourrisson

La colique de nourrisson est définie par des crises de pleurs intenses, inconsolables et sans cause apparente durant au moins trois heures par jour. Ces crises apparaissent vers les deux ou trois premières semaines de vie et disparaissent en général vers trois mois. L'origine des coliques infantiles n'est pas clairement établie, mais il semblerait qu'elles surviennent après le repas et soient dues à des spasmes digestifs ou à un excès de gaz au niveau intestinal provoquant des douleurs.

VIII.2.4 Le reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est caractérisé par une remontée d'acide gastrique dans l'œsophage provoquant des brûlures épigastriques ou pyrosis, des remontées acides voire des régurgitations. Les facteurs prédisposant au RGO sont une hernie hiatale, une pression intra abdominale accrue (surpoids, grossesse, repas copieux), le tabac et la consommation d'alcool. Les conséquences sont une inflammation de la muqueuse œsophagienne appelée œsophagite pouvant évoluer en ulcère. Il peut également se produire un rétrécissement de l'œsophage. Le traitement phytothérapique est basé sur des plantes ayant un effet complémentaire ; on utilisera ainsi du fenouil pour ses vertus prokinétiques, de la matricaire (*Matricaria recutita*) ou du souci (*Calendula officinalis*) comme anti-inflammatoires, des stimulants biliaires comme le boldo (*Peumus boldus Molina*) ou la fumeterre (*Fumaria officinalis*), des enzymes digestives tels que la papaine ou les bromélaïnes contenues dans l'ananas (*Ananas comosus*) et des spasmolytiques telles que les plantes de la famille des Apiacées.

VIII.2.5. La gastrite et l'ulcère gastrique

La gastrite est une inflammation de la muqueuse gastrique où sont distinguées les formes aiguës et chroniques. Dans la forme aiguë, l'inflammation peut être due à la prise d'aspirine ou autres anti-inflammatoires, un excès d'alcool ou un stress important. Dans la forme chronique, la cause est principalement une infection à *Helicobacter pylori* ((Marshall et coll., 1985) Goodwin et coll., 1989). La gastrite chronique peut donc évoluer vers l'ulcère gastrique.

H. pylori est aussi presque toujours l'agent infectieux de l'ulcère duodéal chronique. Pour traiter la gastrite, on préconisera l'usage de plantes anti-inflammatoires telles que la camomille (*Chamaemelum nobile*). Pour l'ulcère dont l'agent causal est *H. pylori*, on utilisera des plantes reconnues pour leur activité bactéricide vis-à-vis de ce microorganisme. En effet, des expérimentations ont montré que les huiles essentielles de fleur d'oranger (*Citrus aurantium*), de rhizome de gingembre (*Zingiber officinale*), de lavande (*Lavandula angustifolia*) et de camomille ont des propriétés bactéricides sur *H. pylori*. Par ailleurs, les plantes aux principes amers sont reconnues comme des antiulcéreux. On peut citer l'angélique (*Angelica archangelica*), le fenouil amer (*Foeniculum vulgare*) ou encore le gingembre, la gentiane (*Gentiana lutea*) et la petite centaurée (*Centaurium erythraea*).

VIII.2.6. La colopathie fonctionnelle

La colopathie fonctionnelle appelée également colopathie spasmodique ou côlon irritable est une affection dans laquelle il n'y a pas de lésions organiques du côlon et l'état général n'est pas atteint. Les symptômes sont représentés par des ballonnements ainsi que des douleurs de type spasmodique avec très souvent des alternances de diarrhée et de constipation. On retrouve par ailleurs très régulièrement un terrain anxieux, voire dépressif chez les malades ce qui explique l'alternance des symptômes. En effet, le stress va entraîner une hypertonie et une augmentation du péristaltisme accompagné d'une production de liquide par stimulation de la muqueuse. Ces troubles vont créer la diarrhée. S'ensuit alors une phase hypotonique de l'intestin avec diminution du péristaltisme et sécheresse de la muqueuse expliquant la constipation.

Après avoir établi le diagnostic de la colopathie fonctionnelle en écartant les pathologies auto-immunes telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique ainsi que les infections et cancers, on pourra traiter cette pathologie par phytothérapie. On choisira des plantes antiseptiques pour maintenir une flore normale et saine et éviter le développement de germes. On optera aussi pour des plantes antispasmodiques pour réduire les douleurs liées aux spasmes intestinaux et traiter les ballonnements. Enfin, on pourra traiter le terrain par des plantes agissant sur la nervosité comme l'aubépine (*Crataegus laevigata*), la passiflore (*Passiflora incarnata*), la mélisse (*Melissa officinalis*) ou la valériane (*Valeriana officinalis*). [30]

VIII.3. Pharmacologie des antispasmodiques

Les antispasmodiques ou spasmolytiques sont des médicaments qui suppriment les spasmes. Le spasme est un ensemble de phénomène où coexiste une contraction intense et durable des fibres musculaires lisses des organes creux associée à la douleur. Les antispasmodiques vont donc relâcher les fibres musculaire lisse et une disparition de la douleur. Les organes concernés sont les fibres musculaires lisses génitales, urinaires, bronchiques et digestives.

La méthode d'étude des antispasmodique se fait sur le muscle lisse in vitro : c'est la recherche d'effet relaxant vis-à-vis d'une substance contractante, acétylcholine ou carbachol (substance neurotrophe) et KCl (substance musculotrope). Secondairement, on recherchera aussi les effets sur les contractions produites par:

- d'autres contracturants qui exercent en principe leur action par des récepteurs spécifiques (post hypophyse, histamine, sérotonine)
- d'autres contracturants actifs sur les mécanismes intracellulaires, qui complètent ce que peut apporter le KCl, telle la vératrine.

VIII.3.1. Antispasmodiques neurotropes :

Ils sont antagonistes de l'acétylcholine sur son récepteur muscarinique, le chef de file est l'atropine

Les Principaux antispasmodiques neurotropes sont :

- Iodure de tiémonium : antispasmodiques type (Viscéralgine ®)
- Prifinium : Traitement syndromes douloureux abdominaux (coliques). Interdit chez animaux élevés pour la production de denrées
- Hyoscine

Leurs Contre-indications sont celles de tous les anticholinergiques : Glaucome, difficultés de miction, voies basses, adénomes prostatiques (prudence dans l'insuffisance cardiaque)

VIII.3.2. Antispasmodiques musculotropes

Ils agissent directement sur la fibre musculaire lisse, ce sont des produits bien tolérés dénués d'effets secondaires anticholinergiques. Le chef de file est la papavérine, alcaloïde naturel mineur de l'opium. On peut citer comme autres antispasmodiques musculotropes : l'alverine (Spasmaverine®), drotaverine (No-spa®), mebeverine (Duspatalin®), trimebutine (Trimedat®), phloroglucinol (Spasfon®). [2]

IX. Animaux de Laboratoire

IX.1. Ordre des rongeurs :

- Souris (*Mus musculus*)
- Rat (*Rattus norvegicus*)

Le corps est allongé, terminé par une queue nue qui est aussi longue que le corps chez la souris, pas tout à fait aussi longue que le corps mais annelée. Les oreilles sont petites, rondes et dressées. Les pattes antérieures possèdent 4 doigts, les postérieurs 5.

B.3.1.1. Souris

Dans le cadre des manipulations sur les rongeurs, nous avons utilisé des souris Swiss adultes mâles et femelles d'environ 20 à 30 g, ces animaux provenant de l'élevage du laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

La veille de l'expérience, les souris sont soumises au jeun préalable de 18heures avant l'administration du produit, sous un volume 0.2 ml pour 20g de poids corporel de souris en vue des différentes études pharmacologique.

B.3.1.2. Rats

Les animaux utilisés sont des rats adultes de souche Wistar des deux sexes. Le rat Wistar est un albinos, avec une tête épaisse et une queue plus courte que le corps. Leur poids initial se situe entre 150-250g, hébergés par l'animalerie centrale de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat dans les conditions décrites précédemment.

B.3.2. Lapin

Ordre des lagomorphes

- Lapin (*Oryctolagus cuniculus*)

Lagomorphe à corps solides et allongé. La tête est ronde et le cou est court. Les membres antérieurs possèdent 4 doigts, les postérieurs 5. Ces animaux sont élevés au sein de l'animalerie centrale. Ils sont logés dans des cages avec accès libre à la nourriture et à l'eau à température ambiante avec une photopériode adéquate. La veille de leur sacrifice, les lapins sont privés de nourriture, les expériences sont réalisées sur le muscle lisse jéjunal. [31]

Tous les animaux sont élevés dans des conditions standards de laboratoire avec de l'eau du robinet et la nourriture *ad libitum*, dans un cycle de 12h/12h de lumière et obscurité, maintenus à une température de $22^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$, l'humidité relative est 70 ± 5 . Les animaux ont été traités selon les directives du Journal Officiel de la Communauté Européenne (JOCE) au sujet du soin et de l'utilisation des animaux de laboratoire. [31]



PARTIE PRATIQUE



I. Introduction

L'objectif de cette deuxième partie est l'étude des cinq activités pharmacologiques. Nous commencerons d'abord par l'étude de l'activité antiinflammatoire sur le rat par l'induction de l'œdème aiguë à la carragénine décrite par Winter et al. Puis le test de l'analgésie centrale chez la souris grâce à l'analgésimètre caudal. L'analgésie périphérique a été étudiée chez la souris en injectant l'acide acétique. Le test de Porsolt nous a permis l'étude de l'activité antidépressive. Quant à l'activité antispasmodique, nous avons utilisé l'appareil à organe isolé.

Ces tests permettront de vérifier les propriétés rapportées par la littérature : en effet on sait les propriétés analgésiques et antiinflammatoires du noyau Pyridazinone [4,5], l'usage en médecine traditionnelle de la N.S. comme antispasmodique [17]. Cependant des propriétés non rapportées par la littérature feront l'objet de cette étude : propriété antidépressive des Pyridazinones, activités antiinflammatoire analgésiques et antidépressive de M.L.

II. Matériels et méthodes

II.1. Matériels

II.1.1. Etude de l'activité antiinflammatoire

II.1.1.1. Réactifs

- Solution Triton
- Carragénine à 2,5%
- Indométacine : 10 mg/kg
- Aspirine : 150 mg/kg
- Huile végétale

- Pyridazinones : PZ1 PZ2 PZ3 PZ4 PZ5 PZ6 PZ7 PZ8 à 50mg/kg en suspension dans de l'huile végétale
- Extrait aqueux lyophilisé de M.L: en suspension dans du NaCl 9‰ et utilisé à 3 doses 1, 10 et 100mg/kg P.C.

II.1.1.2. Appareillages

- Balance
- Pléthysmomètre :

Description :

Le digital pléthysmomètre LE 7500 est constitué des éléments suivants :

- Unité sensor LE 7500 (électrode platinum, valve, sensor flask, contenaire)
- Unité contrôle LE 7500 : reçoit les informations de l'unité sensor et les transforment en millilitres
- Accessoires : pédale, câbles de communications

Mesure :

- Brancher le câble d'alimentation,
- Allumer l'ordinateur ainsi que l'unité contrôle LE 7500
- Aller sur le bureau de l'ordinateur pour double clic sur SedaCom
- Aller vers Windows et choisir l'appareil (appuyer sur LE7500 et Com4)
- Remplir le réservoir de l'unité sensor, à partir du réservoir central en ouvrant le petit robinet, jusqu'au trait de jauge par la solution Triton 200ml
- Mettre l'étalon 3ml (étalonnage de l'appareil)

- Appuyer sur la touche calibration de l'unité contrôle (on doit obtenir la valeur)
- Appuyer sur le zéro
- Mettre la pâte du rat
- Appuyer sur la pédale pour enregistrer la valeur sur l'ordinateur

Recommandations :

- Lire le manuel d'utilisation
- Il faut changer la solution du réservoir une fois devenue trouble
- Vérifier s'il n'y a pas des bulles d'air dans la solution du réservoir



Figure 8 : Photo du plethysmomètre

II.1.1.3. Animaux

Les animaux utilisés sont des rats adultes de souche Wistar des deux sexes, ayant un poids compris entre 150-280g et soumis aux conditions d'élevage décrites précédemment. Au total 15 lots ont été étudiés et chaque lot compte 6 rats (n=6). [31]

II.1.2. Etude de l'activité analgésique centrale

II.1.2.1. Réactifs

- Sulfate de morphine dilué dans du NaCl 9‰ : quatre doses ont été utilisées 0,1 mg/kg ; 1 mg/kg ; 2 mg/kg et 4 mg/kg et injectées par voie sous-cutanée
- Suspensions de produits de synthèse dans de l'huile végétale : PZ1, PZ3, PZ4, PZ5, PZ6, PZ7, PZ8 à 50 mg/kg P.C et PZ2 aux doses de 50 et 100 mg/kg P.C administrés par voie orale.
- Suspensions d'extrait aqueux de M.L. dans du NaCl 9‰ : 3 doses ont été expérimentées 1, 10 et 100mg/kg P.C.

II.1.2.2. Appareillage :

L'appareil utilisé est un Tail-flick meter LE 7106 PANLAB (part of the Harvard Bioscience Family Spain), il se compose d'une unité de stimulation (contenant une lampe halogène pour la relance de la chaleur) et une unité de contrôle électronique (figure 9). Le système peut servir pour les rats et les souris de différentes tailles et de poids compris entre 20 g et 400 g. Les animaux peuvent être mis dans des cages de contention pour les stabiliser et placés sur la plate-forme de l'unité de stimulation. Une télécommande-interrupteur à pédale pour contrôler start/stop. L'appareil donne une précision de 0,01 seconde pour les mesures de temps de réaction et une résolution de 0,1 seconde. Un temps de coupure du stimulus est défini par défaut à 20 secondes pour éviter les lésions tissulaires. Le plan de relance est fourni par une

lampe halogène (100W-12V) définie sur un support pivotant. La lampe a 10 intensités de chaleur afin de couvrir un gradient de température de 40°C à 220°C (figure 9). [32]



Figure 9 : Analgésimètre caudal [32]

II.1.2.3. Animaux

Les animaux utilisés pour ce test sont des souris Swiss mâles, exempt d'organismes pathogènes spécifiques d'un poids compris entre 20 et 30g. Elles sont mises à jeun 24h avant le test. Chaque groupe compte 6 souris (n=6) et chaque animal est utilisé à l'état vigile et une seule fois par essai.

II.1.3. Etude de l'activité analgésique périphérique

II.1.3.1. Réactifs

- Acide acétique 1,2%
- Pyridazinones : PZ 1, PZ 2, PZ 3, PZ 4, PZ 5, PZ 6, PZ 7 et PZ 8 à 50mg/kg en suspension huileuse
- Extrait aqueux de M.L. : en suspension dans du NaCl à 9‰ à 3 doses 1, 10 et 100mg/kg
- Aspirine : à 150mg/kg
- Huile végétale
- Solution isotonique de NaCl à 9‰

II.1.3.2. Animaux

Les animaux utilisés sont des souris males Swiss exempt de germes pathogènes et dont les caractéristiques et les conditions d'élevage sont détaillées dans le paragraphe consacré aux animaux. Chaque groupe compte 6 souris (n=6).

II.1.4. Etude de l'activité antidépressive

II.1.4.1. Réactifs

- Fluoxetine : en suspension dans une solution isotonique de NaCl à 9‰ à la dose de 32mg/kg P.C
- Pyridazinones : PZ1, PZ2, PZ3, PZ4, PZ5, PZ6, PZ7 et PZ8 en suspension dans de l'huile végétale à la dose de 50mg/kg P.C

- Extrait aqueux de M.L. : en suspension dans une solution isotonique de NaCl à 9‰ administrée à 3 doses 1, 10 et 100mg/kg P.C
- Extrait aqueux de la Nigelle : en suspension dans une solution isotonique de NaCl à 9‰ à 500mg/kg P.C
- Solution physiologique : solution isotonique de NaCl à 9‰

II.1.4.2. Animaux

Des souris Swiss des deux sexes de poids compris entre 20-30g ont été utilisées. Elles sont maintenues dans les conditions d'élevage décrites plus haut. Les animaux sont nourris ad libitum et la veille du test sont privé de nourriture. Chaque lot est constitué de 10 souris (n=10).

II.1.5. Etude de l'activité antispasmodique

II.1.5.1. Réactifs :

- Solution de Tyrode : barboté en continu par du carbogène (95% O₂ et 5% CO₂) à 37°C et pH=7,4 et dont la composition en mM est la suivante:
NaCl=136,9 KCl=2,7 CaCl₂=1,8 MgCl₂=1,05 NaHCO₃=11,9
NaH₂PO₄=0,4 Glucose=5,6 ; Eau distillée QSP 1 L
- Extrait aqueux de M.L : en suspension dans une solution isotonique de NaCl à 9‰, 5 doses sont testées 1µg/ml ; 100 µg/ml ; 500 µg/ml; 1 mg/ml et 2 mg/ml)
- Extrait aqueux de Nigella sativa : en suspension dans la solution physiologique 1 µg/ml ; 100 µg/ml ; 500 µg/ml; 1 mg/ml et 2 mg/ml), sont évaluées sur les contractions spontanées du muscle lisse jéjunal et bronchique.
- Adréaline 10⁻⁵ M

- Charbachol 10^{-5} M
- KCl 80 mM

II.1.5.2. Appareillage :

Appareil pour organe isolé (Figure 10)

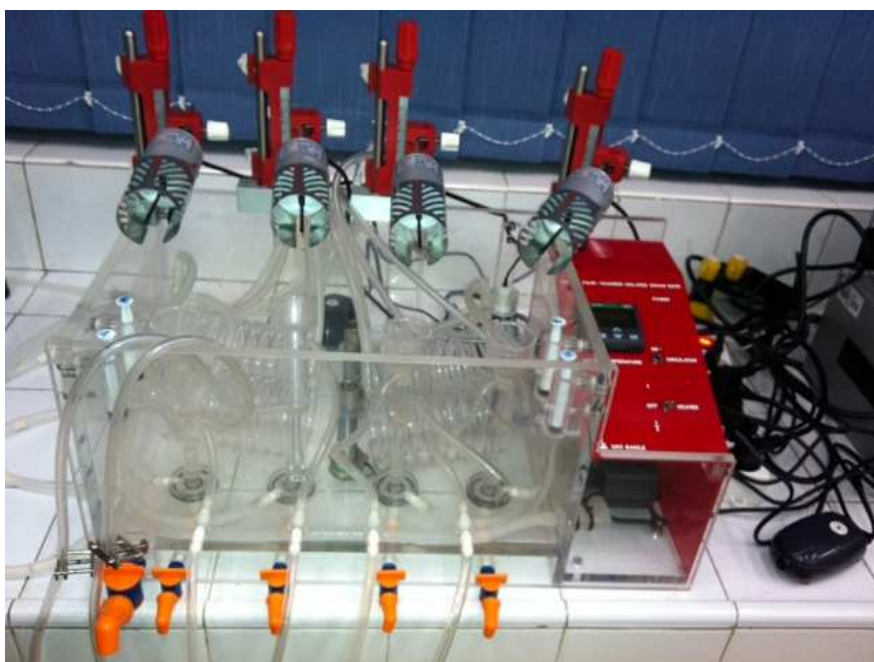


Figure 10 : Appareil pour organe isolé

II.1.5.3. Animaux

Les bronches pulmonaires du lapin, coupés en anneaux sont utilisés pour tester M.L. Le lapin est non à jeun e poids entre 1,5 et 2 kg, il est maintenu dans les conditions d'élevage décrites dans le chapitre consacré aux animaux.

Le jéjunum du rat coupé en morceaux de 1 à 2 cm de longueur est utilisé pour mettre en évidence l'activité antispasmodique. Les rats pesant entre 150-250 g sont maintenus dans les mêmes conditions d'élevage, ils sont mis à jeun la veille du test.

II.1.6. Screening phytochimique et étude de la toxicité aiguë de M.L.

II.1.6.1. Matériel végétal

M.L. et N.S. sont utilisés après une macération dans de l'eau distillée bouillante pendant 24 h ; puis le macérât est lyophilisé à l'I.N.R.A. Nous avons utilisé l'extrait aqueux lyophilisé de M.L. pour le screening phytochimique et l'étude de la toxicité aiguë.

II.2. Méthodes

II.2.1. Etude de l'activité antiinflammatoire

II.2.1.1. Inflammation aiguë à la carragénine : Protocole de Winter et al

Principe :

Nous avons choisi comme protocole expérimental, un modèle d'inflammation aiguë, le test de l'œdème plantaire à la carragénine. Ce modèle consiste en l'induction d'un œdème localisé mesurable par un appareillage simple. L'agent phlogistique sélectionné est la carragénine, qui est injectée dans la région sub-plantaire de la patte postérieures droite du rat.

Selon OTTERNESS et GANS (1988), dans ce modèle expérimental, la distribution et le mécanisme d'action des anti-inflammatoires seraient proches des phénomènes observés chez l'homme. L'œdème de la patte du rat, induit par la carragénine est dû à la libération initiale d'histamine et de sérotonine, suite à une augmentation de la perméabilité vasculaire. Après la première heure, les kinines agissent de manière continue et après 6 heures, les prostaglandines se montrent d'importants médiateurs (BLOTMAN et coll., 1983). Cette libération de prostaglandines est associée à la migration leucocytaire vers la zone enflammée.

L'œdème à la carragénine est une des méthodes les plus utilisées pour l'étude des potentialités anti-inflammatoires de substances supposées actives. De plus, il existe une

proportionnalité entre les résultats obtenus et les doses utilisées en clinique. Cette corrélation n'existe pas toujours dans d'autres tests pharmacologiques utilisés pour l'évaluation de cette activité (MARIN PARES, 1990).

Cette technique a été sélectionnée également en raison de sa simplicité d'exécution, de sa rapidité d'apparition des effets (développement de l'œdème dans les trente minutes qui suivent l'injection, avec un effet maximal au bout de 3 ou 4 heures) et aussi en raison de sa reproductibilité. L'utilisation antérieure de ce test dans notre laboratoire, pour d'autres plantes et extraits végétaux, permet d'avoir des références pratiques et techniques sur la reproductibilité du type d'inflammation et de son intensité. Ce test sera validé par l'utilisation de deux AINS, l'indométacine et l'acide acétylsalicylique, qui permettent d'entraver l'évolution de l'œdème induit par la carragénine (GYIRES et coll., 1985 ; TSURUMI et coll., 1986).[33]

II.2.1.2. Protocole expérimental

Au total 14 lots de 6 rats chacun ont été expérimenté dans ce test, le protocole expérimental comprend les étapes suivantes :

- Mesure du volume de la patte : avant le test proprement dit, le volume de la patte postérieure droite de chaque animal est mesuré, par immersion dans la cellule contenant la solution mouillante, jusqu'au niveau de la malléole latérale. (Vo : volume moyen mesuré avant l'injection de la carragénine).
- Injections : les suspensions de Pyridazinones, de M.L. et les substances de référence sont administrées par voie orale. Trente minutes après le gavage, chaque animal reçoit, dans la patte postérieure droite, une injection subplantaire d'une suspension de carragénine à 2,5% dans le NaCl (0,9 %), à raison de 0,05 ml/rat (Carragénine \, type IV, lab. Sigma, St louis, U.S.A.).
- Extrait : on utilise la suspension des Pyridazinones dans l'huile végétale à la dose de 50 mg/kg. L'extrait aqueux de M.L est administré à la dose de 1, 10 et 100mg/kg P.C.

- Substances de référence : on utilise l'indométacine (Indocid*, laboratoires Merck Sharp et Dohme-Chibret, Paris) à la dose de 10 mg/kg et l'aspirine à la dose de 150 mg/kg (Aspro* eff, Laboratoire Bayer, Casablanca) par voie orale.
- Témoin : les témoins ne reçoivent que le véhicule : l'huile végétale, dans les mêmes conditions que les substances de synthèse.
- Mesures : le volume de la patte postérieure droite est mesuré avant toute injection puis 30 min, 1, 2, 3 et 4 heures après l'injection de l'agent inflammatoire. (Vn : volume moyen mesuré aux heures de relevé n= 30min et 1 à 4 heures après l'injection de la carragénine).[33]

II.2.1.3. Expression des résultats

- les variations individuelles du volume de la patte après injection de la carragénine serviront aux tests statistiques :

$$V_n - V_0$$

- L'importance et l'évolution de l'œdème peuvent être estimées par détermination des pourcentages moyens de variation, calculés suivant la formule :

$$\% \text{ d'œdème} = \left[\frac{(V_n - V_0)}{V_0} \right] \times 100.$$

- L'activité anti-inflammatoire des produits testés et son évolution peuvent être estimées par détermination des pourcentages moyens d'inhibition de l'œdème, calculés suivant la formule :

$$\% \text{ d'inhibition} = \left[\frac{[(V_n - V_0)_{\text{témoins}} - (V_n - V_0)_{\text{traités}}]}{(V_n - V_0)_{\text{témoins}}} \right] \times 100.$$

- Calculs statistiques : après vérification de l'homogénéité des variances par le test de ANOVA, les comparaisons statistiques entre les différents lots témoins et

traités sont effectuées à l'aide du test two-way ANOVA, sur les variations individuelles des volumes avant et après l'injection de carragénine ($V_n - V_0$). [33-36]

II.2.2. Etude de l'activité analgésique centrale

II.2.2.1. Principe:

La queue de l'animal est soumise à une source de chaleur rayonnante. Lorsque l'animal ressent un inconfort, il réagit par un mouvement brusque de la queue ("Tail Flick") qui stoppe automatiquement la stimulation et le chronomètre mesurant le temps de latence de la réaction.

Ce test est particulièrement adapté à l'étude des propriétés analgésiques de substances pharmacologiques. Il peut également être utilisé pour évaluer la sensibilité de base à la douleur ou pour la détermination des différences génétiques putatives entre animaux non drogués.

La méthode décrite par d'Amour et Smith (1941) est utilisée. Les souris sont réparties en lots de 6.

Le dispositif expérimental utilisé pour produire la chaleur est un appareil composé d'une ampoule émettant une chaleur irradiante de 55 à 60°C, d'un chronomètre qui est déclenché en même temps que la source de chaleur irradiante, et d'une cellule photoélectrique qui arrête automatiquement le chronomètre dès que l'animal retire sa queue.

Au début de chaque épreuve, la souris est immobilisée dans une cage en plexiglas, la queue de l'animal est positionnée à sa mi-longueur sur le trajet lumineux, et repose sur l'orifice photoélectrique situé sur ce même trajet. Le comptage de la latence de retrait de la queue et l'émission de la chaleur irradiante sont simultanément déclenchés. L'émission de la chaleur et le chronomètre sont automatiquement arrêtés dès que la queue subit une brusque déflexion

La distance lampe queue et l'intensité de l'irradiation sont ajustées en vue d'obtenir le retrait de la queue pour un temps compris entre 1 et 3 secondes lors des tests contrôles effectués

avant l'injection de la substance à l'étude. Après l'administration du produit, le temps maximum d'irradiation sera de 20 secondes, afin d'éviter la brûlure de la queue, ce qui rendrait les essais ultérieurs aléatoires. [37-42]

II.2.2.2. Protocole expérimental

Au total 16 lots de 6 souris chacun ont été étudié. La morphine est administrée par voie sous cutanée à 0,1ml/20g P.C tandis que les produits à tester : les 8 Pyridazinones et l'extrait aqueux de M.L. sont administré par voie orale à la concentration de 0,2ml/20g P.C. Afin d'évaluer l'effet de la morphine et de déterminer la concentration à utiliser comme référence pour ce test, nous avons utilisé 4 doses différentes : la morphine étant administré par voie S.C le délai d'action est plus court que celui de la voie orale. [43]

- Le lot témoin : reçoit le liquide physiologique (solution isotonique de NaCl à 9%) par voie orale 1h avant l'irradiation de la queue au focus 40
- Le lot 2 : reçoit la suspension de morphine à la dose de 0,1mg/kg P.C par voie sous cutanée 30 min avant de subir le même traitement que le lot témoin
- Le lot 3 : reçoit la suspension de morphine à 1 mg/kg par voie S.C 30 min avant l'irradiation de la queue
- Le lot 4 : reçoit la suspension de morphine à 2 mg/kg par voie S.C 30 min avant le test
- Le lot 5 : reçoit la suspension de morphine à 4 mg/kg par voie S.C 30 min avant le test

Les produits de synthèse sont administrés par gavage sous forme de suspension dans de l'huile végétale, 1H après les souris traités sont soumises à l'irradiation de leur queue.

- Le lot 6 : reçoit la suspension huileuse de PZ 1 à 50mg/kg P.C par voie orale avant de subir le même traitement que le lot témoin.
- Le lot 7 : reçoit d'abord la PZ 2 à 50mg/kg sans effet. La dose de 100mg/kg est ensuite utilisée
- Le lot 8 : reçoit la suspension de PZ 3 à 50mg/kg P.O, 1H avant le test
- Le lot 9 :reçoit la suspension de PZ 4 à 50mg/kg P.O, 1H avant le test
- Le lot 10 :reçoit la suspension de PZ 5 à 50mg/kg P.O, 1H avant le test
- Le lot 11 :reçoit la suspension de PZ 6 à 50mg/kg P.O, 1H avant le test

- Le lot 12 :reçoit la suspension de PZ 7 à 50mg/kg P.O, 1H avant le test
- Le lot 13 :reçoit la suspension de PZ 8 à 50mg/kg P.O, 1H avant le test

L'extrait aqueux de M.L est mis en suspension dans une solution isotonique de NaCl à 9‰ puis est administré aux souris par voie orale, 1h avant le test. Trois doses ont été utilisées :

- Le lot 14 : reçoit la suspension de M.L. à 1 mg/kg P.C par gavage 1H avant le test
- Le lot 15 :reçoit la suspension de M.L. à 10 mg/kg P.C par gavage 1H avant le test
- Le lot 16 :reçoit la suspension de M.L. à 100 mg/kg P.C par gavage 1H avant le test

Après administration des produits, le test est réalisé pendant 2H. Les souris sont immobilisées dans la cage de contention, la queue positionnée sur le trajet du faisceau lumineux de telle sorte que ce soit la partie inférieure de la queue qui soit irradié. Le comptage de la latence de retrait de la queue (Tr) et l'émission de la chaleur irradiante sont simultanément déclenchés. L'émission de la chaleur et le chronomètre sont automatiquement arrêtés dès que la queue subit une brusque déflexion pour se mettre hors du trajet lumineux calorifique. On effectue les mesures en 5 temps : T0, T 30min, T 1H, T 1H 30min et T 2H.

Le temps maximum d'irradiation de la queue est de 20 s pour éviter toute brûlure et lésion de la peau des souris. [44-46]

II.2.3. Etude de l'activité analgésique périphérique

II.2.3.1.Principe : Test du Writhing

Le test du Writhing permet de mettre en évidence l'activité des analgésiques majeurs de type morphine et mineurs de type aspirine. La technique utilisée est inspirée de la méthode de Koster et al. [45, 46]

Les substances testées sont administrées par voie orale, une heure avant l'agent algique. Les huit Pyridazinones sont administrés à la même dose : 50mg/kg P.C. L'extrait aqueux de M.L. est testé à 3 doses 1, 10 et 100mg/kg P.C.

Le produit de référence testé est l'acide acétylsalicylique (Aspro*eff, Laboratoire Casablanca), à la dose de 150mg/kg.

Les témoins reçoivent le véhicule, dans les mêmes conditions. Une heure après l'administration des produits, l'agent algique (acide acétique à 1,2 %) est injecté par voie I.P. à 0,15 ml/20g de PC (acide acétique Rectapur* 99-100 %, Prolabo, Paris).

Les animaux sont aussitôt placés en cage individuelle (24 x 11 x 10 cm), pour être observés durant dix minutes.

Le paramètre pris en compte est le nombre total de contorsions et/ou d'étirements des pattes postérieures, permettant de calculer, pour chaque lot traité, le % de protection par rapport au lot témoin, selon le rapport :

$$\% \text{ de protection} = [(N_{\text{témoin}} - N_{\text{traité}}) / N_{\text{témoin}}] \times 100$$

N : nombre de crampes pendant 10 min

II.2.3.2. Protocole expérimental

Au total 13 lots de 6 souris chacun ont été étudiés. Tous les produits sont administrés par voie orale à 0,2ml/20g P.C.

- Le lot témoin : ne reçoit que la solution physiologique P.O 1h avant l'injection de l'acide acétique à 1,2% I.P
- Le lot 2 : lot de référence reçoit l'aspirine à 150 mg/kg P.O 1H avant de subir le même traitement que le lot témoin
- Les lots 3 à 10 : reçoivent les Pyridazinones dans l'ordre respectif à la dose de 50mg/kg par voie orale
- Les lots 11 à 13 : reçoivent la plante M.L. respectivement à 1, 10 et 100 mg/kg P.O

Une heure après le gavage, l'acide acétique est injecté par voie I.P à raison de 0,15 ml/20g de P.C. On attend 5 min puis on place les souris dans des cages individuelles pour comptabiliser le nombre de crampes pendant 10 min. [45,46]

II.2.4. Etude de l'activité antidépressive

II.2.4.1. Test de la nage forcée : Test de Porsolt (Force swimming test)

Principe :

Le test de la nage forcée a été établi par Porsolt en 1977 (Porsolt et al, 1977): c'est un test validé pour prédire l'activité de type-antidépressive d'une molécule (Petit-Demouliere et al, 2005). Il consiste à placer une souris dans un bocal de 10 cm de diamètre et de 25 cm de profondeur rempli d'eau (à une température de +23-25°C).

Le test dure 6 minutes et consiste à comptabiliser le temps d'immobilité des animaux durant ce temps. Après une période de nage d'échappement, l'animal s'immobilise et adopte un comportement dit de « désespoir ». Les souris ayant reçu une dose unique d'un antidépresseur (administré 60 min avant le test) ont classiquement un temps d'immobilité réduit (ou un temps de mobilité augmenté) en comparaison des souris contrôles non traitées. Le temps de mobilité d'animal comprend le temps de nage (un indice de l'activation du système sérotoninergique) et le temps d'escalade (un indice de l'activation du système noradrénergique) (Dulawa et al, 2004, Holick et al, 2008). Dans le FST chez la souris, il existe une très bonne corrélation entre l'activité de type antidépressive prédite pour une molécule et son effet avéré en clinique puisque 94% des molécules, dont le test montre une baisse du temps d'immobilité chez l'animal, se sont révélées être de futurs antidépresseurs en clinique. Ce chiffre n'est que de 89% pour le FST chez le Rat. Cette corrélation dans le FST entre l'effet de type antidépresseur et l'effet thérapeutique chez l'Homme n'est retrouvée dans aucun autre test de comportement chez l'animal (Thiebot et al, 1992). [47-51]

II.2.4.2. Protocole expérimental

Les souris sont individuellement forcées à nager dans récipient cylindrique remplie à hauteur de 12 cm d'eau. La durée total du test est de 6 min, la souris est jugée immobile lors qu'elle ne fait pas de tours dans le récipient ou qu'elle ne se débat pas pour sortir mais juste des mouvements des pattes postérieures pour maintenir son équilibre dans l'eau. Au total 14 lots

de 10 souris chacun ont été utilisés pour ce test, tous les produits sont administrés par gavage à 0,2ml/20g P.C 1h avant le début du test.

- Le lot témoin : reçoit la solution physiologique comme véhicule
- Le lot 2 : lot de référence reçoit la Fluoxetine à 32 mg/kg
- Les lots 3 à 10 : reçoivent les suspensions de Pyridazinones suivant l'ordre respectif à la même dose de 50 mg/kg P.C
- Les lots 11 à 13 : reçoivent les suspensions de l'extrait aqueux de M.L. dosée respectivement à 1, 10 et 100 mg/kg P.C
- Le lot 14 : reçoit l'extrait aqueux de Nigelle à 500 mg/kg P.C

Après 1h d'incubation, le temps d'immobilité est comptabilisé durant 6 min : les deux premières minutes permettent à la souris de s'adapter au stress puis elle se fatigue et s'immobilise avec le temps. Le temps d'immobilité est comptabilisé en secondes (s) puis comparé à celui du lot témoin, la Fluoxetine étant pris comme référence. [52-58]

II.2.5. Etude de l'activité antispasmodique

II.2.5.1. Principe :

Des fragments de jéjunum et de bronches pulmonaires de 1 à 2 cm chacun, respectivement prélevés chez des rats Wistar (150 - 200 g) et le lapin (1,5 à 2 kg) sont conservés pendant les essais dans le liquide physiologique de Tyrode (8 g NaCl ; 0,2 g KCl ; 0,1 g MgSO₄ ; 0,05 g NaH₂PO₄ ; 1 g NaHCO₃ ; 0,2g CaCl₂ ; 1 g glucose ; E.D. qsp 1 000 ml) oxygéné et maintenu à 37°C. Par unité, ces fragments d'iléon sont montés dans une cuve à organe isolé de 15 ml de volume et relié à un transducteur isotonique (type Ugo Basile 7006). Les contractions toniques sont enregistrées et visualisées simultanément sur le moniteur de l'ordinateur. Un volume de chaque extrait est ajouté au milieu de perfusion sans dépasser 10% du volume de la cuve et les effets sont observés. Après 2 à 3 lavages au Tyrode et stabilisation pendant 20 min, une dosesupérieure d'extrait est ajoutée dans la chambre à organe.

Les effets de différentes doses des extraits aqueux de l'AT802 et de la Nigelle (1µg/ml ; 100 µg/ml ; 500 µg/ml; 1 mg/ml et 2 mg/ml), sont évaluées sur les contractions spontanées du muscle lisse jéjunal et bronchique. [59-62]

II.2.5.2. Protocole expérimental:[63-66]

➤ Préparation du jéjunum :

Une fois tué par exsanguination, le rat a été placé en décubitus dorsal, ses pattes ont été écartées latéralement. Une incision de la peau a été réalisée le long de la partie ventrale par une paire de ciseaux à dissection en partant du dessous du menton, en ligne droite le long de la ligne blanche, et la plupart des organes internes ont été visualisés en place y compris la masse digestive.

Le jéjunum montre des anses horizontales contrairement à l'iléon ou les anses sont verticales. Ensuite, plusieurs segments de jéjunum ont été isolés à partir de l'intestin grêle et ont été rapidement placés dans la solution du Tyrode refroidie à 4°C pour stopper toute déperdition de l'ATP afin de faciliter la relance de la contraction du jéjunum. Des segments du jéjunum de 1 à 2 cm ont été débarrassés du tissu conjonctif et montés sur une cuve à organe isolé contenant du Tyrode barboté en continu par du carbogène.

➤ Prélèvement des bronches

L'appareil respiratoire comprend les voies aérifères d'une part (cavités nasales, larynx, trachée, bronches) et les poumons d'autre.

-Après l'anesthésie de l'animal on découpe la peau jusqu'au la tête en commençant par l'abdomen

-Dégager la peau vers les pattes à l'aide de scalpel.

-Ouverture de la cage thoracique par l'incision de la paroi musculaire.

-On souffle l'aire à travers la bouche de lapin à l'aide d'une paille

-On essaye de bien extérioriser la trachée et les bronches puis on effectue le prélèvement

➤ **Expériences à réaliser:**

1 : témoin ne reçoit rien, on ne mesure que les contractions spontanées du jéjunum pour avoir un tracé témoin et mettre à la fin le charbachol 10^{-5} Mou le KCl 80 mM qui sont spasmogènes

2 : Faire l'effet dose de M.L. sur les bronches du lapin coupés en anneaux et de N.S. sur les morceaux du jéjunum sur la contraction spontanée de l'intestin allant de la concentration la plus petite $1 \mu\text{g/ml}$ à 2mg/ml en utilisant des doses cumulatives sur le même tissu. Toujours terminer avec une concentration de 10^{-5} M de l'adrénaline qui est un spasmolytique.

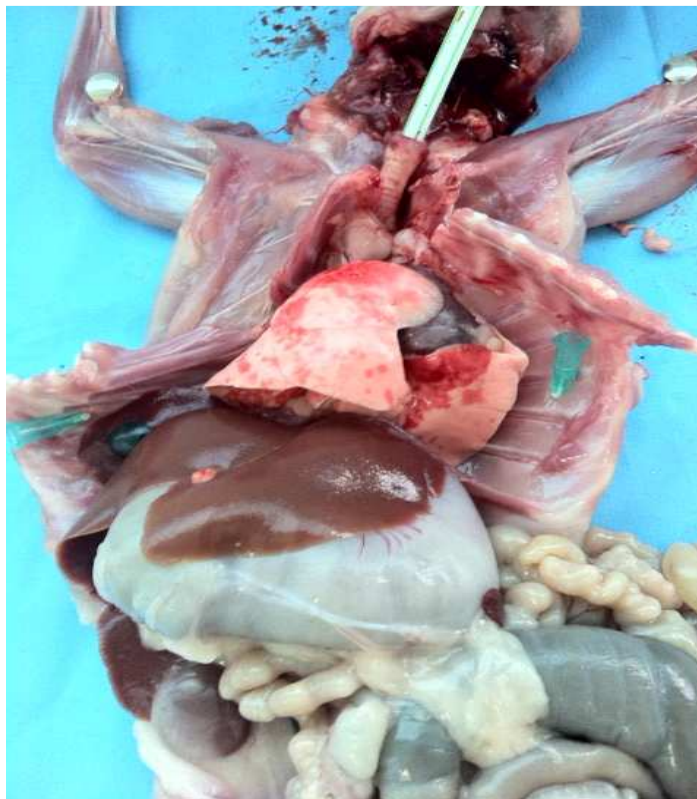


Figure 11 : Dissection du lapin



Figure 12 : Trachée et poumon du lapin

II.2.6. Criblage phytochimique et étude de la toxicité aiguë de M.L.

Avant d'étudier les activités pharmacologiques de M.L, nous avons fait des études de toxicité aiguë et un criblage phytochimique de la plante.

II.2.6.1. Etude de la toxicité aigue

II.2.6.1.1. Protocole expérimentale

Pour la détermination de la toxicité aiguë par la voie orale. Six souris femelles à jeun et d'un poids compris entre 20-40 g sont utilisées pour cette étude, elles sont maintenues dans les conditions expérimentales décrites plus haut. M.L est administré à l'aide d'une sonde gastrique à la dose maximale de 2 g/kg (OCDE), à raison de 0,5 ml/ 20 g de poids corporel de souris.

Les animaux doivent être observés individuellement :

- au moins une fois pendant les premières 30 minutes

- et régulièrement pendant les premières 24 heures après le traitement.
- Une attention particulière s'impose pendant les premières 4 heures
- et quotidiennement pendant 14 jours après l'administration de la substance

Une fiche individuelle étant établie pour chaque animal

Noter :

- Toutes les observations :
 - o modifications de la peau, des poils, des yeux et des muqueuses,
 - o modifications que de l'appareil respiratoire, du système circulatoire, des systèmes nerveux autonome et central, de l'activité somato-motrice
 - o modification du comportement.
 - o manifestations de tremblement, convulsion, salivation, diarrhée, léthargie, sommeil et coma.
- Les moments où apparaissent et disparaissent les signes de toxicité
- Les réactions de toxicité, de leur vitesse d'apparition
- La période de récupération.
- Le moment de la mort.
- Le poids individuel de chaque animal avant l'administration de la substance d'essai et ensuite au moins une fois par semaine.

A la fin de l'essai :

- Les animaux survivants sont pesés puis tués avec humanité.
- Tous les animaux d'essai doivent être soumis à une autopsie à l'échelle macroscopique.
- Chez les animaux qui survivent 24 heures ou plus à l'administration de la dose initiale, l'examen microscopique des organes présentant des signes évidents de pathologie doit également être envisagé.[31]

II.2.6.2. Criblage phytochimique de M.L.

Différents tests phytochimiques préliminaires pratiqués sur les écorces de tiges et de racines [18,19,30] se sont avérés négatifs en ce qui concerne les flavonoïdes, les

saponosides, les tanins et les quinones ; par contre, ils ont révélé la présence de dérivés terpéniques ou stéroïdiques (réaction de LIEBERMAN légèrement positive.) et surtout d'alcoïdes (réactions de MAYER et de DRAGENDORFF nettement positives).

Le dérivé terpénique est un triterpène tétracyclique dérivé du lanostatriène : le polycarpol (lanosta-7,9(11), 24-triene-3,15-diol)

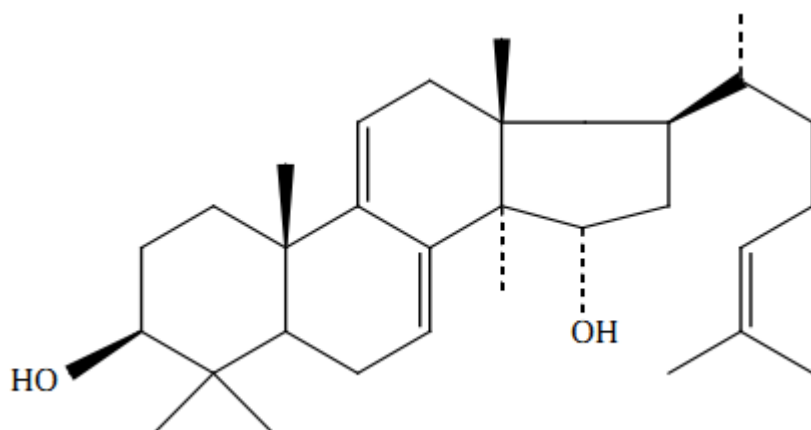


Figure 13 :le Polycarpol [30]

Deux alcaloïdes ont pu être isolés et possèdent le squelette aminoéthylphenanthrene[18,22]

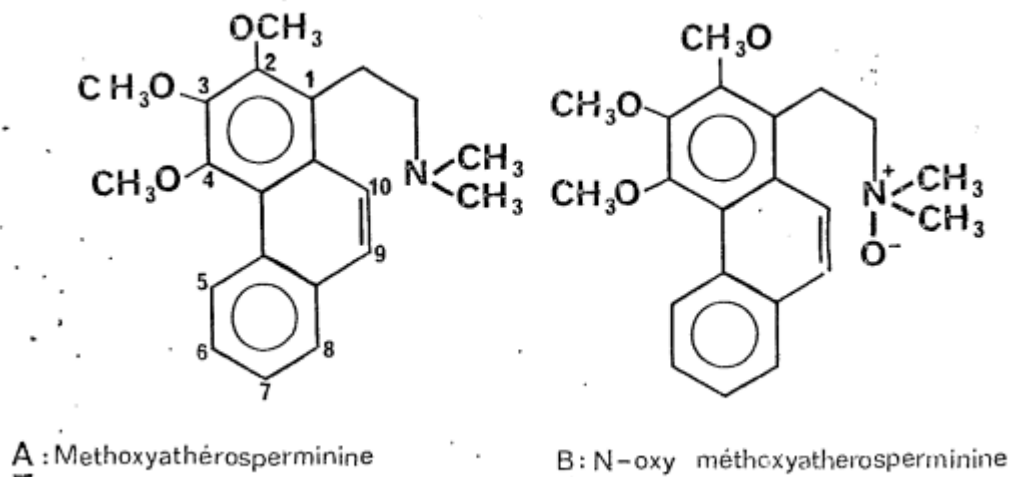


Figure 14 : Alcaloïdes du M.L. [18]

II.2.6.2.1. Tests réalisés

II.2.6.2.1.1. Recherche des saponosides

Les propriétés physicochimiques les plus caractéristiques des saponosides sont la modification de la tension superficielle et le pouvoir moussant en solution aqueuse. Un test préliminaire de détection peut être pratiqué par simple agitation d'une décoction de la drogue examinée.

➤ Protocole

- Prélever 5 ml de solution de l'extrait aqueux de la plante et mettre dans un tube à essai
- Agiter énergiquement pendant 20 s
- Si présence de saponosides, il y a une mousse qui remplit tout le tube à essai

II.2.6.2.1.2. Recherche des alcaloïdes

La propriété générale la plus utilisée pour la caractérisation des alcaloïdes est la formation de précipité, blanc ou coloré, en milieu aqueux acide avec certains sels de métaux lourds et divers complexes iodés. Dans la pratique on utilise souvent :

- une solution neutre d'iodure de potassium (réactif de Mayer)
- une solution acide d'iodobismuthate de potassium (réactif de Dragendorff)

➤ Protocole

- Prélever 5 ml de la solution aqueuse de l'extrait aqueux de la plante et ajouter 5 ml d'acide sulfurique 2%
- Filtrer le mélange sur papier filtre
- Partager le filtrat en 2 tubes
- Ajouter dans le premier tube 3-4 gouttes de réactif de Mayer. L'extrait devient alors trouble et un précipité blanchâtre se forme progressivement
- Ajouter dans le deuxième tube 3-4 gouttes de réactif de Dragendorff. L'extrait devient alors trouble et un précipité rougeâtre se forme

II.2.6.2.1.3. Recherche des flavonoïdes

➤ Protocole

a) Réaction d'hydrolyse

Cette réaction a pour objection de casser la liaison entre la génine et le sucre, elle se fait à chaud en milieu acide.

19 mg de l'extrait aqueux sont mis dans 20 ml de HCl 2N et chauffé à reflux pendant 40 min, puis on laisse refroidir l'hydrolysate. Celui-ci a une couleur rose.

b) Réaction d'extraction de la génine

-A 20 ml d'hydrolysaton rajoute 20 ml de dichlorométhane (CH_2Cl_2)

-On mélange les deux phases puis on laisse décanter : le CH_2Cl_2 est plus dense que l'eau donc se trouve en bas

-On récupère la phase organique

c) Réaction de caractérisation des flavonoïdes

On dépose une goutte de l'extrait organique sur du papier filtre, puis on pose le papier sur une bouteille contenant une solution d'ammoniaque à 25% : la présence de flavonoïdes se caractérise par une coloration jaune

II.2.6.2.1.4. Recherche des tanins flavaniques (tanins condensés)

La réaction mise en œuvre pour la détection des tanins flavaniques est la réaction classique de BATE SMITH : traitement des tanins à chaud en milieu acide pour libérer les anthocyanes correspondants de couleur rougeâtre (rouge à rouge violacé, selon la drogue testée).

➤ Protocole :

-Introduire, dans un tube à essai, 500 mg de matériel végétal broyé et 10 ml d'acide chlorhydrique 2N,

-Porter le tube à essai au bain-marie bouillant pendant au moins 15 min, il doit se développer alors une coloration rougeâtre

II.2.6.2.1.5. Recherche des anthracénosides

Leur caractérisation se fait par la réaction de BORNTRAGER : les solutions d'anthraquinones libres donnent en présence d'un alcali une coloration rouge plus ou moins violacée. Cette coloration est donnée par les quinones en général. Les hétérosides doivent être hydrolysés et/ou oxydés au préalable.

➤ **Protocole :**

- Introduire dans un tube à essais 500 mg de matériel végétal finement broyé,
 - Ajouter 10 ml d'une solution de HCl 2N
 - Porter au bain-marie pendant 10 min
 - Filtrer sur papier filtre dans un tube à essai
 - Ajouter au filtrat refroidit 10 ml de toluène et agiter avec précaution pour confronter les deux phases
 - Transférer le toluène après décantation, dans un autre tube, à l'aide d'une propipette
 - Agiter le toluène avec un volume égal d'une solution de NaOH 1N
- La couche aqueuse devient alors rouge-violacée.

II.2.6.2.1.6. Recherche de dérivés terpènes

➤ **Protocole**

- Le matériel végétal est solubilisé dans un peu d'eau, puis on dépose une goutte de la suspension sur du papier CMC
- On place la lampe UV sur le papier CMC à la longueur d'onde de 365 nm
- La fluorescence bleue témoigne la présence de terpènes

III. Résultats et discussions

III.1. Résultats

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad Prism 4.0 (San Diego, Mo, Ca, USA). La comparaison des moyennes des mesures entre lots a été faite à l'aide du test two-way ANOVA, *** $p < 0.001$ est considéré comme différence très significative, ** $p < 0,05$ est considéré comme différence significative.

III.1.1. Recherche de l'activité antiinflammatoire

Le tableau 1 nous montre les effets de l'indométacine, l'aspirine, des Pyridazinones et de M.L. sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine sous l'aponévrose de la patte postérieure droite du rat.

Groupe	Dose (mg/kg)	Volume moyen de la patte droite (ml)				
		T 30	T 1H	T 2H	T3H	T 4H
Témoin	-	0,79	0,84	0,87	0,91	1,28
Indométacine	10	0,608	0,58	0,555	0,54	0,56
Aspirine	150	0,71	0,66	0,608	0,64	0,71
P 1	50	0,71	0,66	0,64	0,67	0,68
P 2	50	0,57	0,51	0,6	0,63	0,9
P 3	50	0,59	0,54	0,6	0,68	0,97
P 4	50	0,54	0,56	0,57	0,69	0,99
P 5	50	0,52	0,53	0,62	0,68	0,98
P 6	50	0,49	0,45	0,57	0,61	0,95
P 7	50	0,55	0,61	0,68	0,8	1,2
P 9	50	0,58	0,53	0,68	0,78	1,15
AT 802	100	0,78	0,7	0,8	0,84	1,25
AT 802	10	0,691	0,648	0,63	0,74	1,11
AT 802	1	0,646	0,616	0,596	0,705	1

Tableau 1 : Volume moyen de la patte droite Vm

Après l'injection de la carragénine, 30 minutes après on observe un œdème et une inflammation très visible pour le lot témoin, le volume de la patte augmente avec le temps et atteint une valeur de 1,28 ml au bout de 4h. En présence d'indométacine à 50 mg/kg on note une baisse de ce volume d'œdème avec un pourcentage d'inhibition de l'œdème qui commence à 23,04 % au bout de 30 min à 56,25 % 4h après l'injection de la carragénine. L'aspirine à 150 mg/kg provoque aussi une baisse de l'œdème qui suit une cinétique croissante et atteint une valeur de 44,53 % au bout de 4h. $p=0,26099$ ($p>0,05$) entre

l'indométacine et l'aspirine, il n'y a pas de différence significative entre l'effet de ces deux AINS.

III.1.1.1. Produits de synthèse

Les suspensions huileuses de Pyridazinones quant à elles inhibent l'œdème à des degrés différents pour une dose de 50 mg/kg. La PZ 1 entraîne une inhibition de l'œdème qui est maximale après 4h avec une valeur de 46,86 %. La PZ 2 atteint un pourcentage de 39,29 % au bout d'1h puis diminue progressivement jusqu'à la fin du test. La PZ 3 a une cinétique similaire avec une inhibition de l'œdème de 35,75 % après 1h qui baisse jusqu'à 24,22 % au bout de 4h. Les produits PZ 4, PZ 5 et PZ 6 provoquent d'emblée une forte inhibition de l'œdème respectivement de 31,65% ; 34,17% et 37,97% 30 min après l'injection de la carragénine. Cette inhibition atteint son effet maximale à T 1h pour les trois produits qui est respectivement de 33,33% 36,90% et 46,42% puis régresse avec le temps. La PZ 7 induit une inhibition maximale à T 30 minutes de 37,97% puis une baisse progressive. La PZ 8 atteint également son effet maximal au bout d'1h avec une inhibition de 36,90%. Ces résultats sont illustrés de la figure 15 à 23. $p=0,09$ ($p>0,05$) pour toute les Pyridazinones, il n'y a pas de différence significative entre leur effet et celui des AINS.

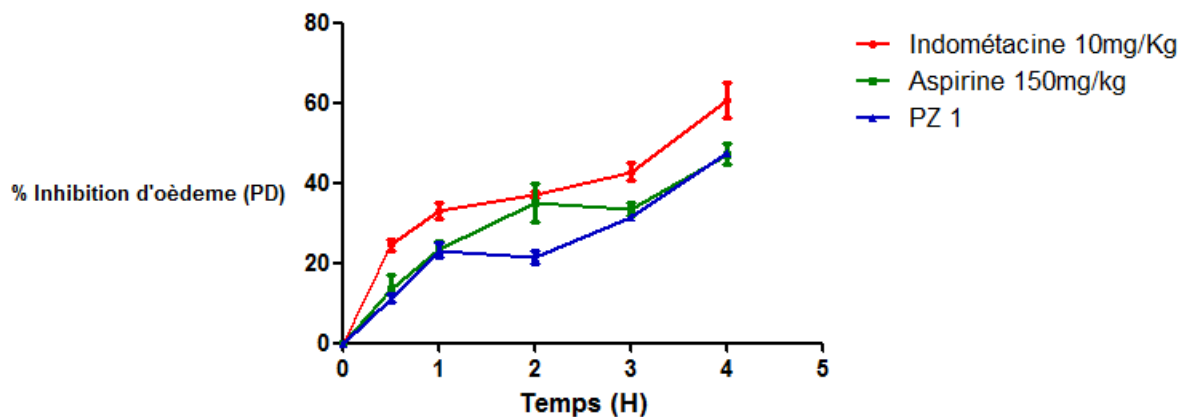


Figure 15 : Effet de la PZ 1 sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% dans le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

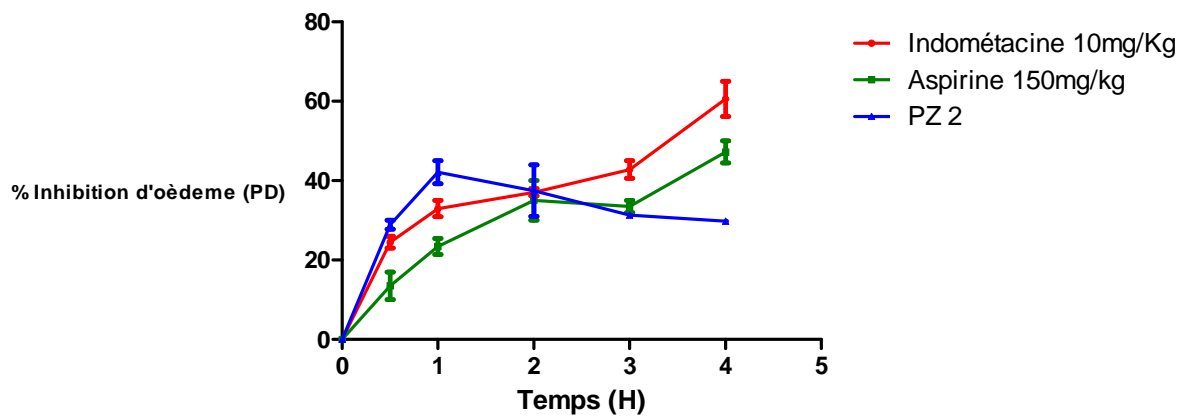


Figure 16 : Effet de la PZ 2 sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% dans le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

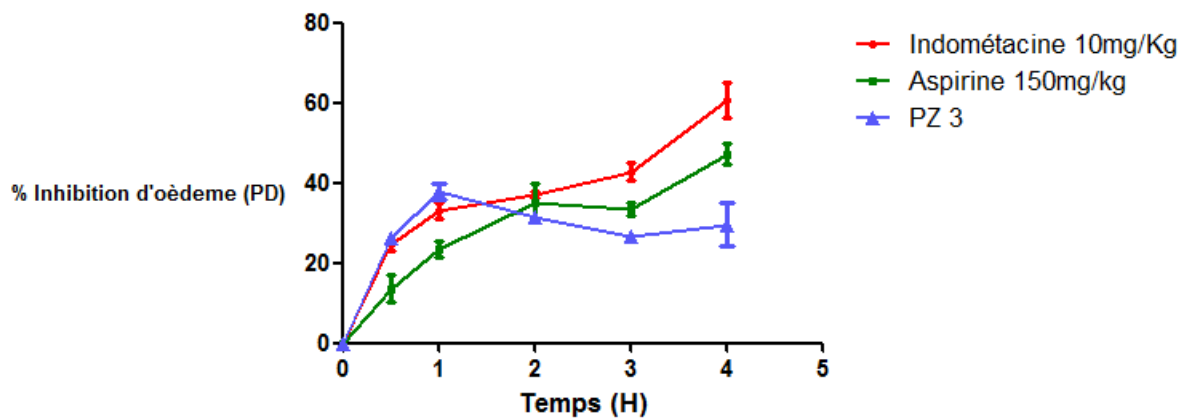


Figure 17 : Effet de la PZ 3 sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% dans le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

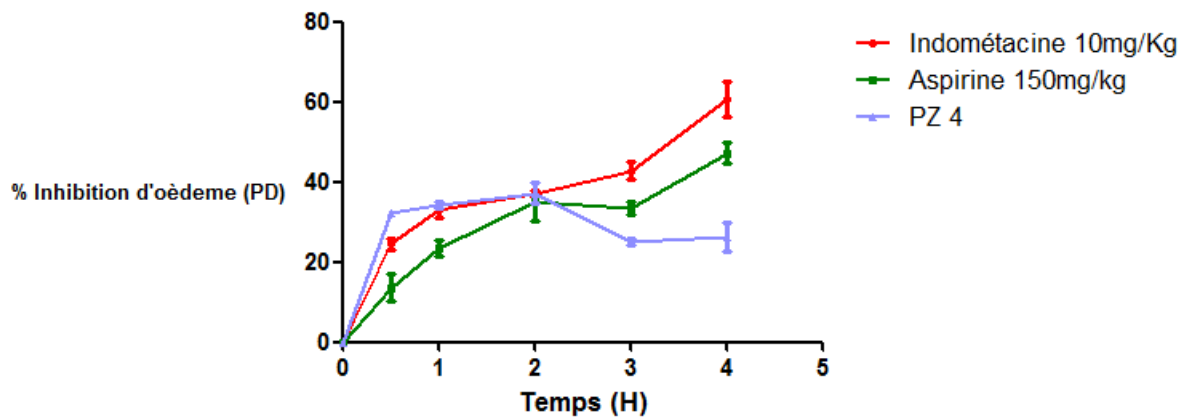


Figure 18 : Effet de la PZ 4 sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% dans le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

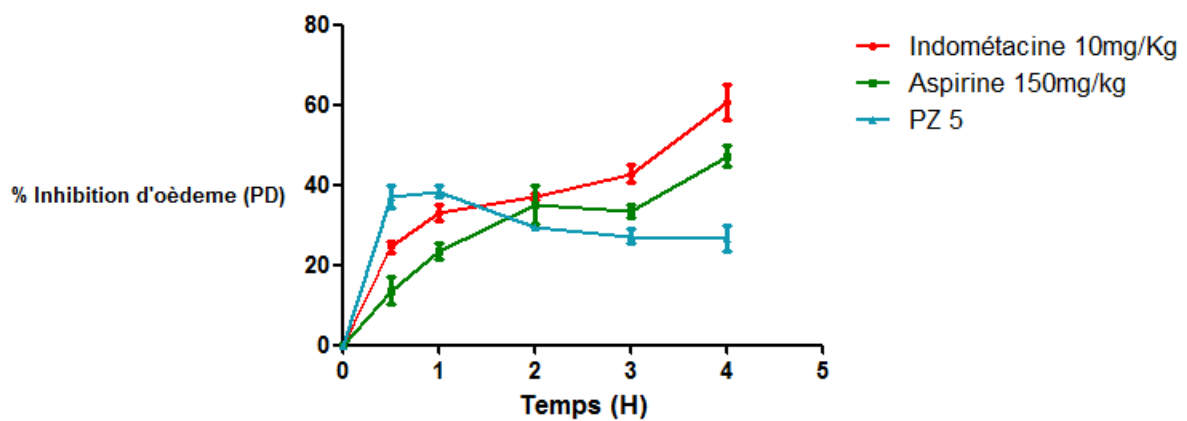


Figure 19 : Effet de la PZ 5 sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% dans le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

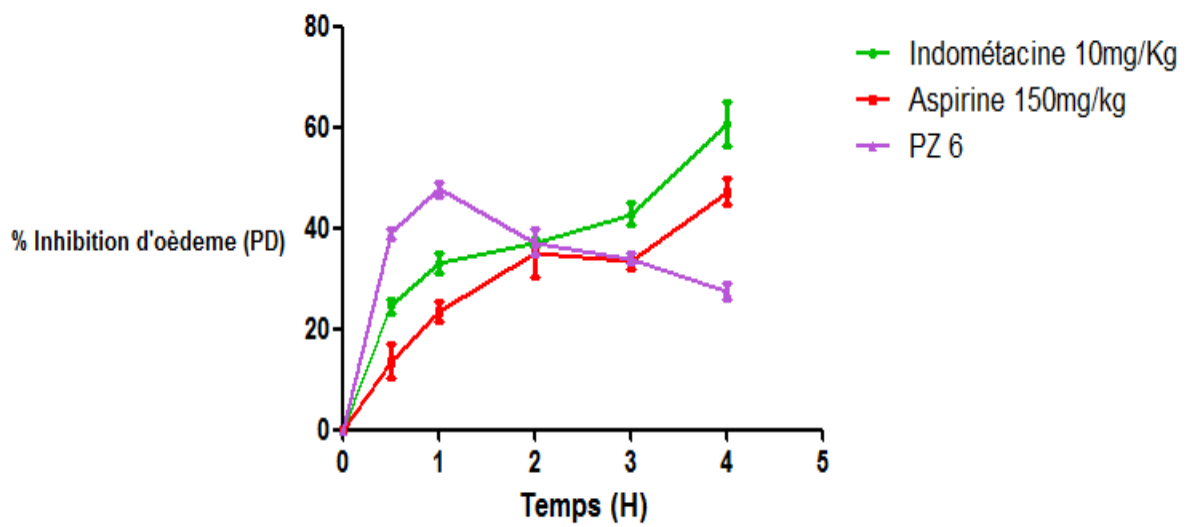


Figure 20 : Effet de la PZ 6 sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% dans le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

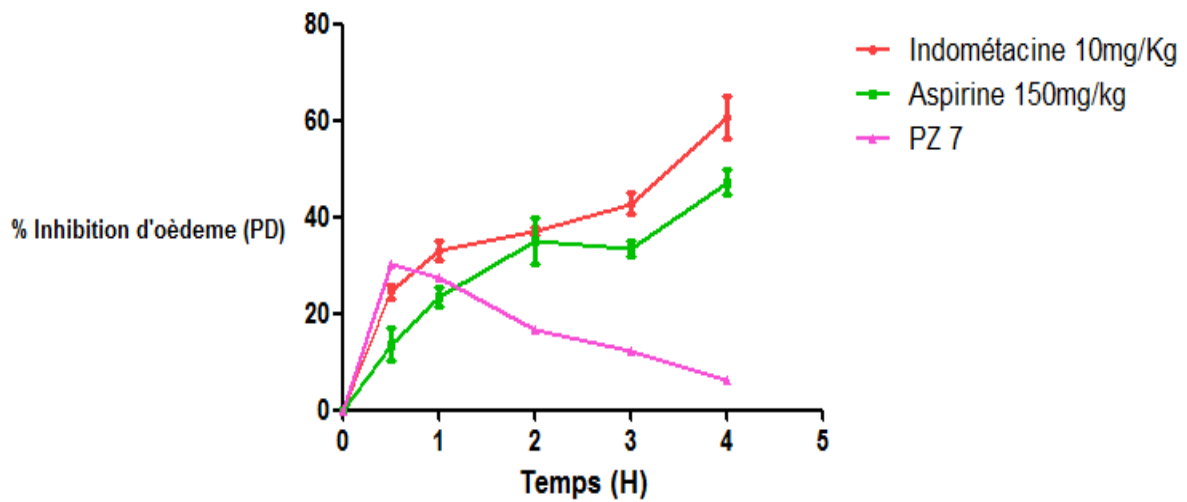


Figure 21 : Effet de la PZ 7 sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% dans le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

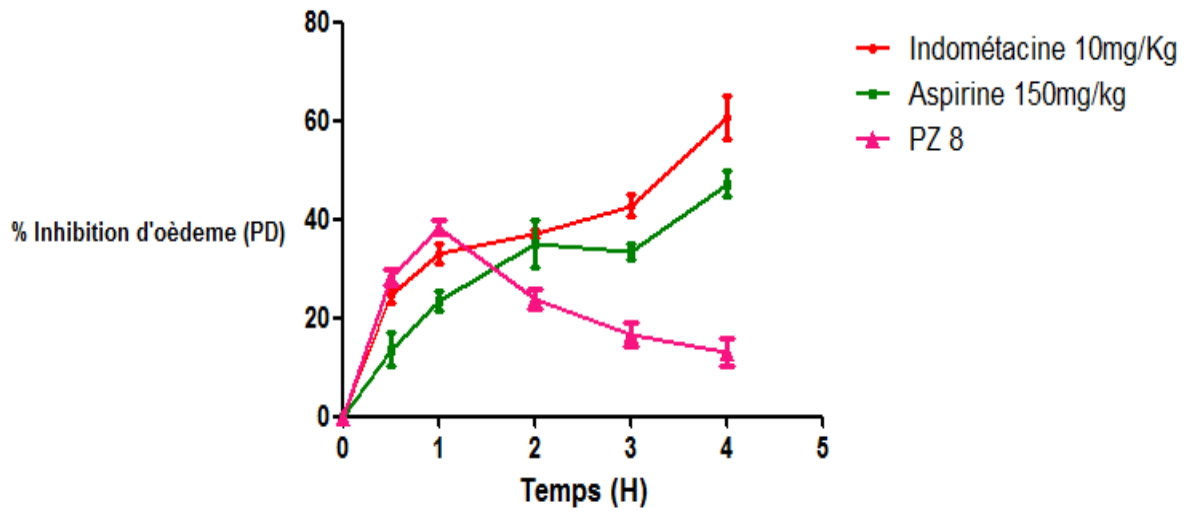


Figure 22 : Effet de la PZ 8 sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% dans le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

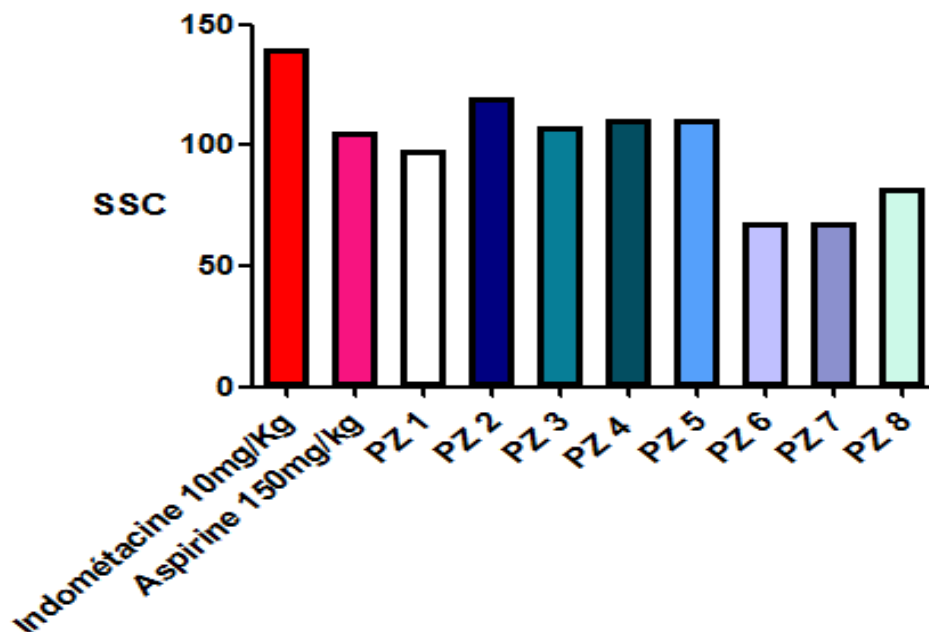


Figure 23 : Surface sous la courbedes moyennes des pourcentages d'inhibition correspondant à l'effet des 8 Pyridazinones à 50 mg/kg sur l'œdème induit par la carragénine en comparaison aux deux référence : aspirine 150 mg/kg et indométacine 10 mg/kg

III.1.1.2. Produits naturelles

Après macération aqueuse et lyophilisation des plantes, M.L donne une poudre marron avec un rendement de 7% et N.S une poudre brune foncée avec un rendement de 9%.

Après administration de l'extrait aqueux de M.L. à 100 mg/kg on observe une inhibition de l'œdème de 16,66% après 1H et une baisse progressive de cette valeur. A la dose de 10 mg/kg on note un effet de 28,16% à T 1H suivi d'une baisse de ce pourcentage pour atteindre 13,28% à T 4H. A 1 mg/kg la plante provoque une inhibition maximale de 31,49% 2H après l'injection de la carragénine. Figure 24 à 27 ; * $p < 0,005$ de M.L par rapport au lot témoin ; ** $p < 0,005$ pour M.L 100 mg/kg par rapport aux AINS.

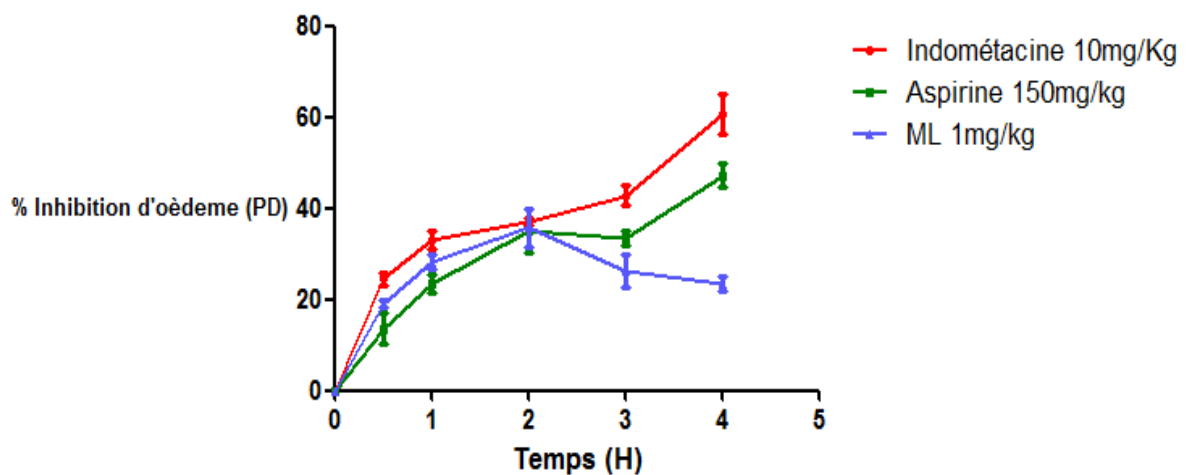


Figure 24 : Effet de M.L. à 1 mg/kg sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% dans le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

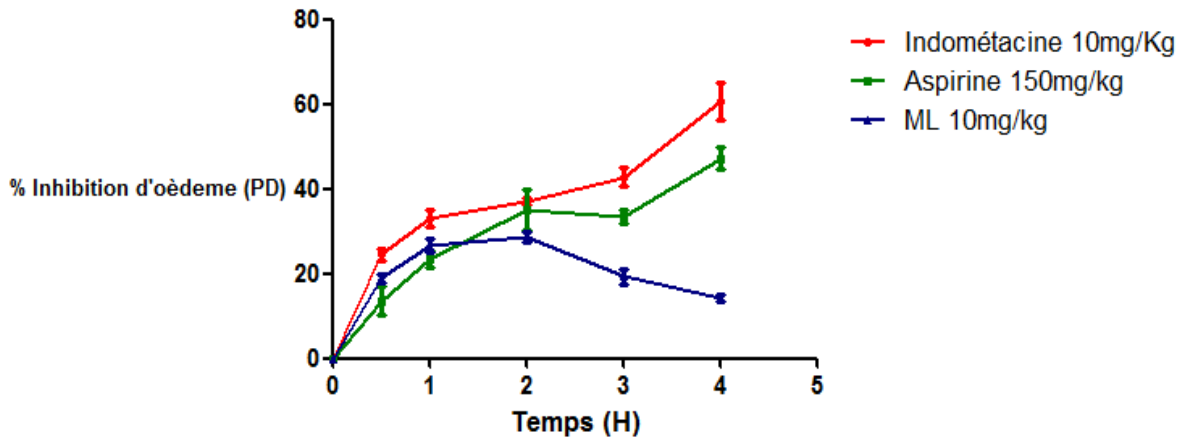


Figure 25 : Effet de M.L. à 10 mg/kg sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% sur le coussinet de la patte postérieure droite du rat.

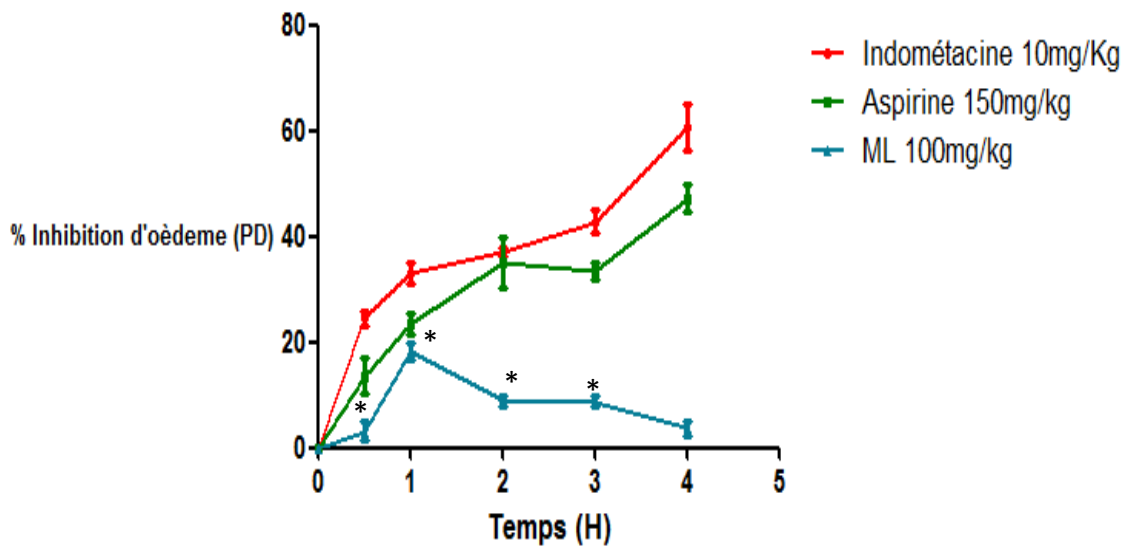


Figure 26 : Effet de M.L. à 100 mg/kg sur l'œdème induit par l'injection de la carragénine à 2,5% sur le coussinet de la patte postérieure droite du rat. * $p < 0.05$ entre AINS et ML 100mg/kg

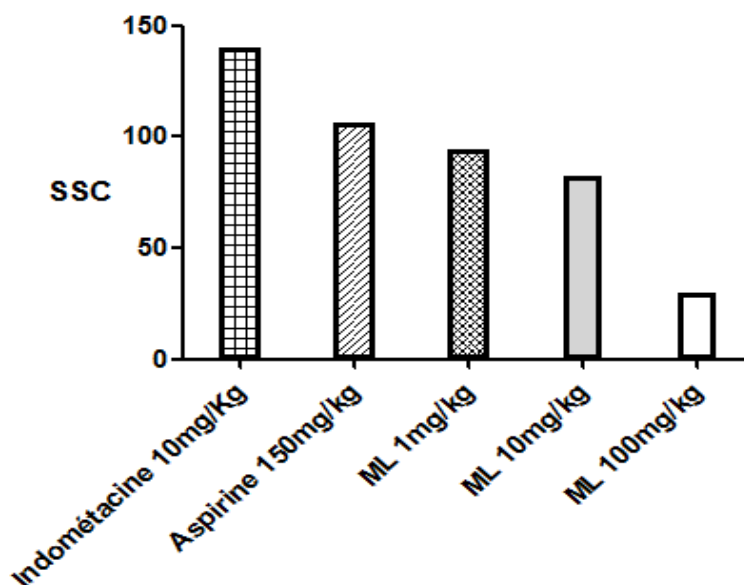


Figure 27 : Surface sous la courbe correspondant au moyenne des pourcentages d'inhibition due à l'effet de M.L.à 1, 10 et 100 mg/kg sur l'œdème induit par la carragénine en comparaison aux deux référence : aspirine 150 mg/kg et indométacine 10 mg/kg

III.1.2. Recherche de l'activité analgésique centrale

Les résultats sont représentés en courbes et montre la cinétique des produits testés durant les 2H du test.

La figure 28 nous montre l'effet de la morphine à 0,1 ; 1 ; 2 et 4mg/kg P.C sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux. La figure 28 nous montre qu'à la dose de 0,1mg/kg la morphine augmente le temps de retrait de la queue T_r qui est supérieur à 6s. Le temps e latence de retrait de la queue de la souris du lot témoin se situe entre à T_0 et à T_2H .
 *** $p < 0,0001$ pour les quatre doses de la morphine et les témoins.

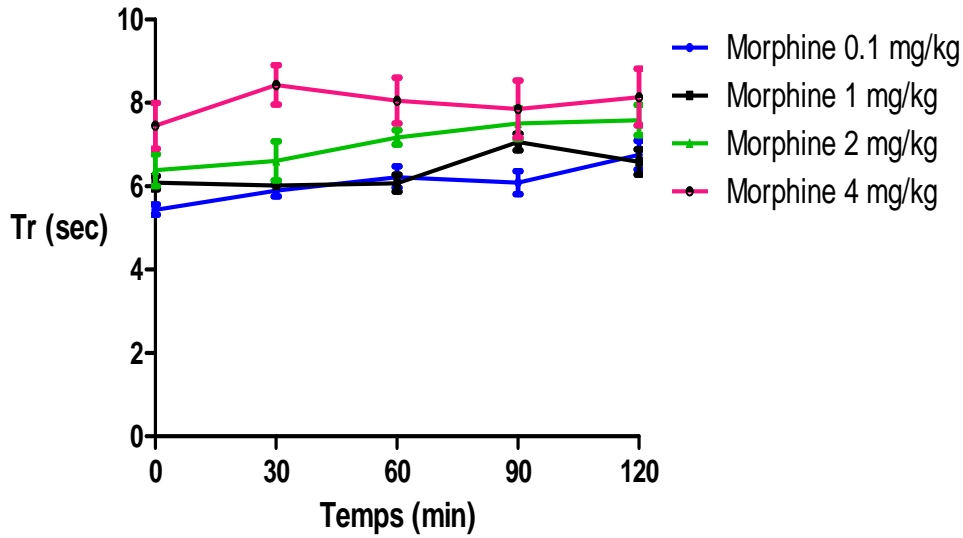


Figure 28 : Effet de la morphine à 0,1 ; 1 ; 2 et 4 mg/kg sur la latence de retrait de la queue de la souris du trajet du faisceau lumineux calorifique (temps de retrait de la queue Tr).

La figure 29 représente l'aire sous la courbe ASC correspondant à l'effet de la morphine pour les 4 concentrations : on voit qu'il y a un effet dose dépendant, plus on augmente la concentration de la morphine plus son effet augmente. Cette première expérience nous a permis de choisir la dose de 0,1mg/kg de morphine comme référence puisque c'est la plus faible dose active.

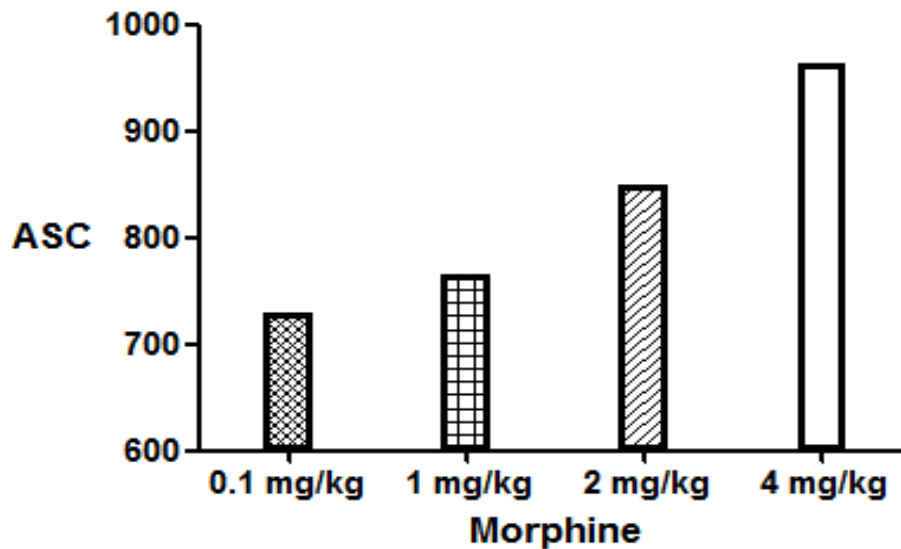


Figure 29 : Aire sous la courbe correspondant à l'effet de la morphine à 0,1 ; 1 ; 2 et 4 mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique

III.1.2.1. Produits de synthèse

Tous les produits de synthèse ont été utilisés à la dose de 50 mg/kg P.C sauf le produit PZ 2 qui a été utilisé à 100mg/kg P.C parce qu'il n'avait aucun effet à 50mg/kg. La figure 30 représente l'effet de la PZ 1 qui a un T_r de 4s à T0 puis augmente et atteint un seuil de 6, s à T 1H. Sur la figure 31 la PZ 2 à 100mg/kg a une cinétique analogue avec un maximum à T 1H. Les produits PZ 3, PZ 4, PZ 5, PZ 6, PZ 7 et PZ 8 ont la même cinétique avec un T_r supérieur à 6s au début du test et un effet optimal à T 1H, cela est représenté sur les figures 32 à 37. $p > 0,05$ entre les Pyridazinones et la morphine à 0,1 mg/kg, il n'y a pas de différence significative entre leur effet.

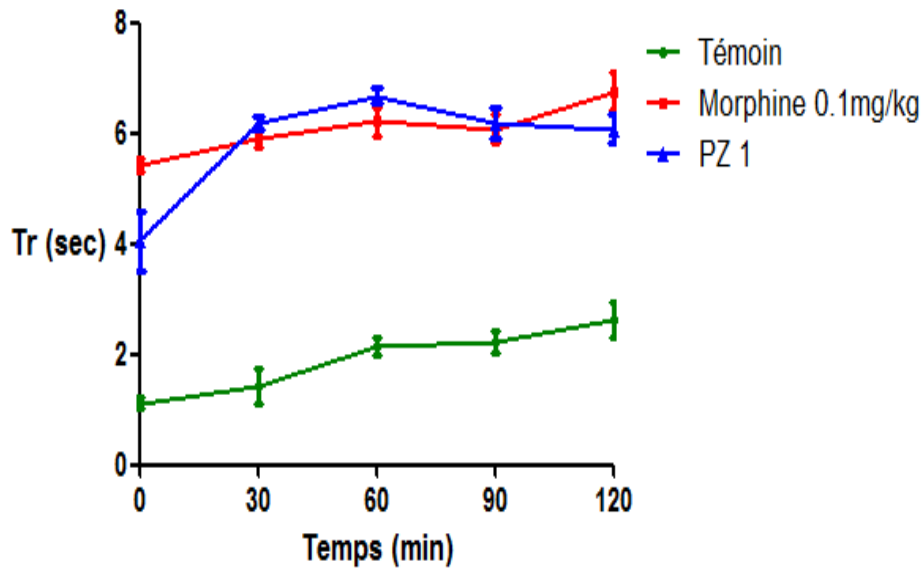


Figure 30 : Effet de la PZ 1 à 50mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6

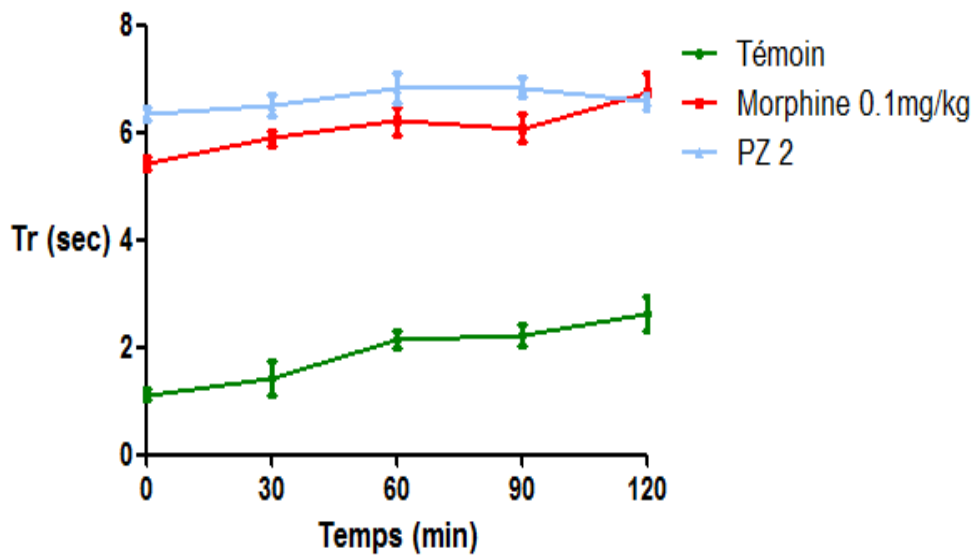


Figure 31 : Effet de la PZ 2 à 100mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n= 6

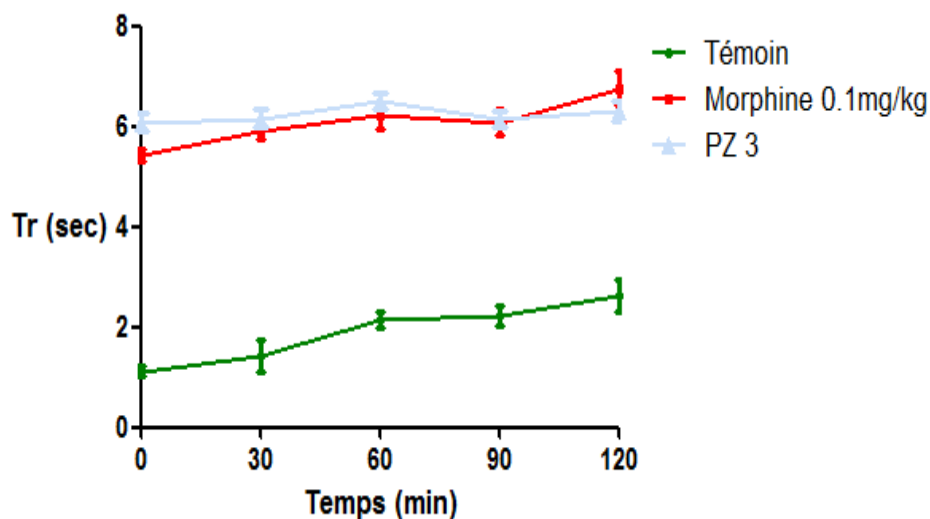


Figure 32 : Effet de la PZ 3 à 50mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6

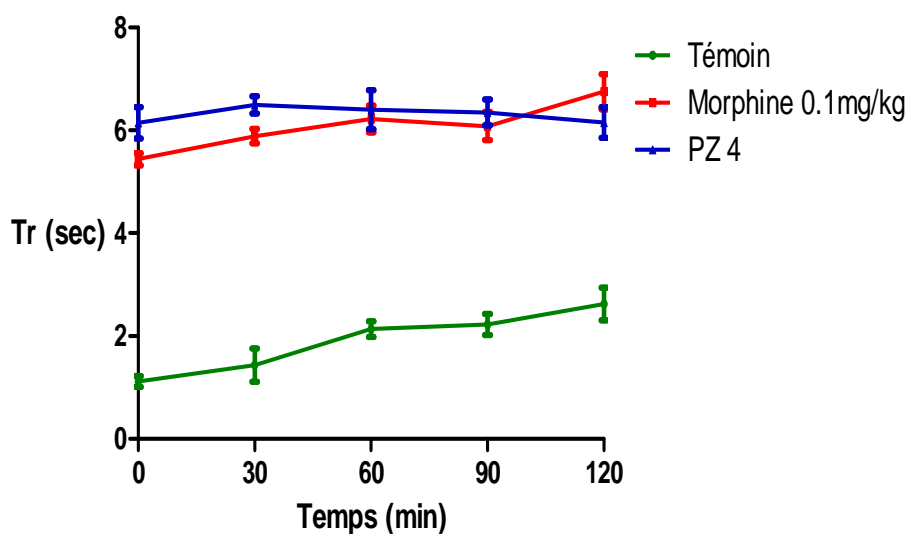


Figure 33 : Effet de la PZ 4 à 50mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6

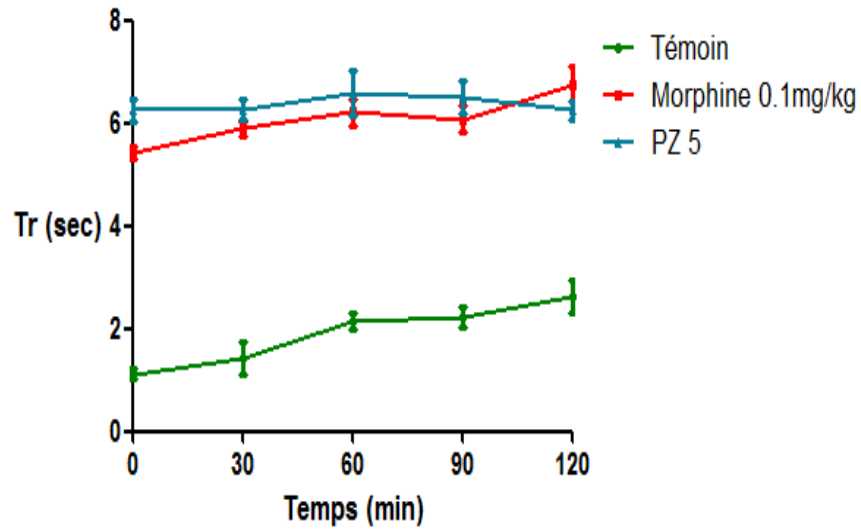


Figure 34 : Effet de la PZ 5 à 50mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6

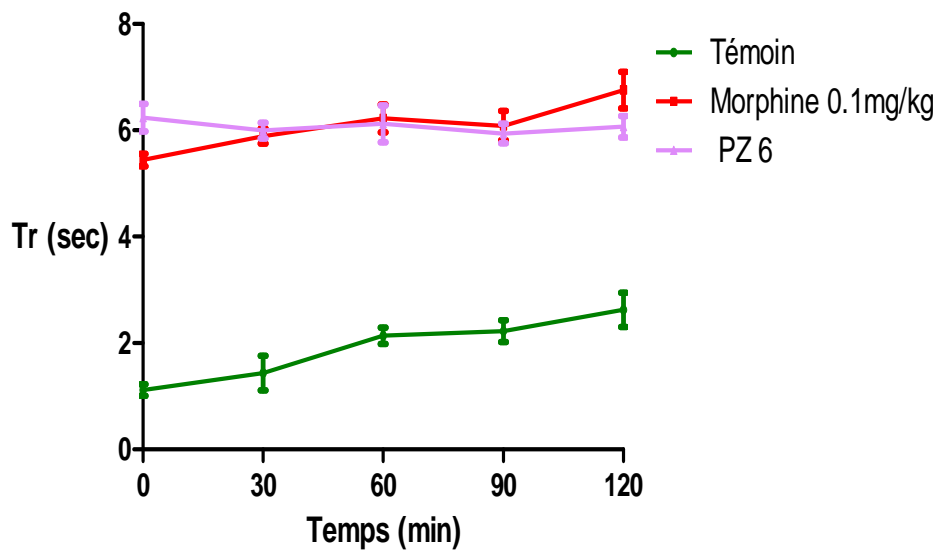


Figure 35 : Effet de la PZ 6 à 50mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6

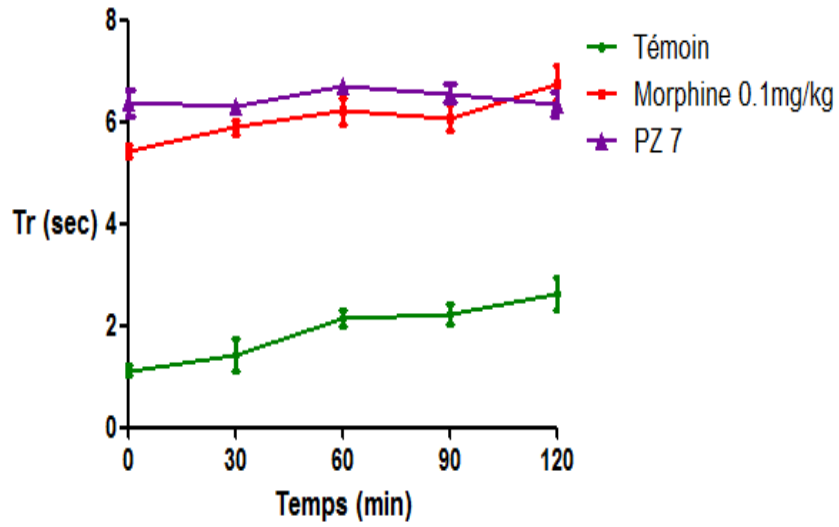


Figure 36 : Effet de la PZ 7 à 50mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6

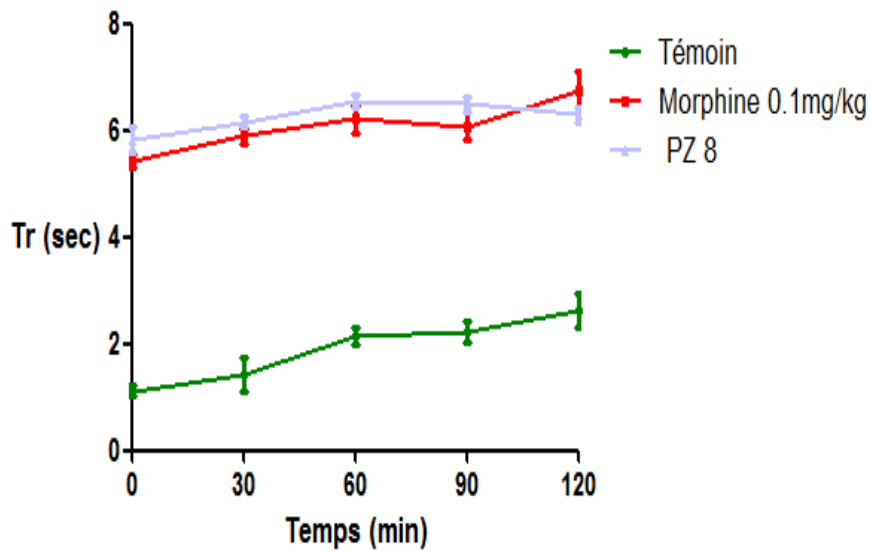


Figure 37 : Effet de la PZ 8 à 50mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6

La figure 38 représente l'effet des Pyridazinones en comparaison avec la morphine : on remarque que PZ 2 à 100mg/kg et PZ 7 à 50mg/kg ont un effet supérieur à la morphine à 0,1mg/kg tandis que les autres produits ont un effet proche de la morphine.

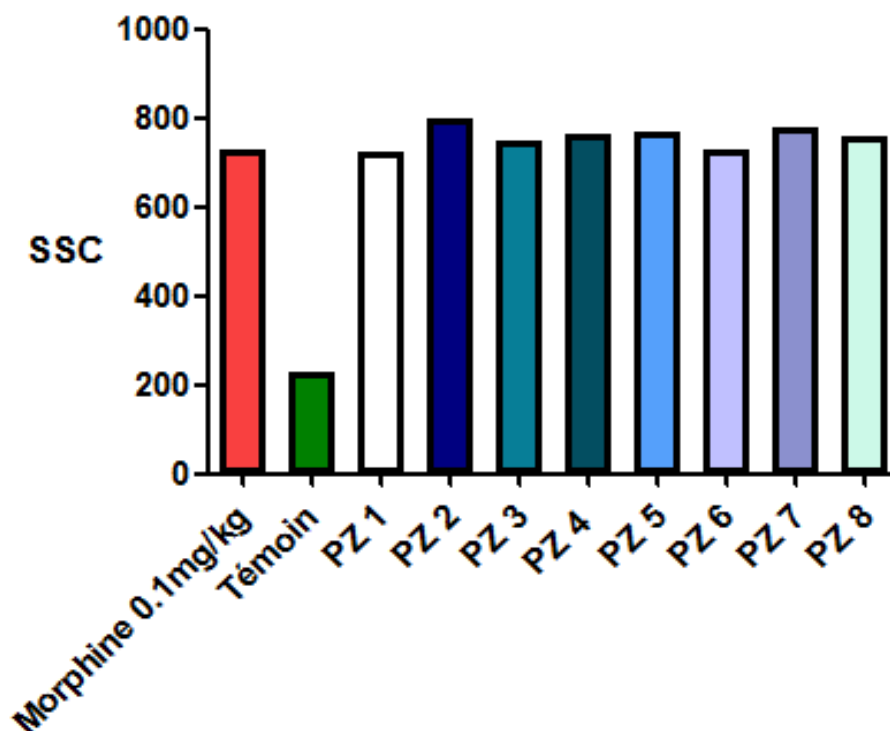


Figure 38 : Surface sous la courbe des moyennes de Tr représentant l'activité analgésique des Pyridazinones : PZ 1, PZ 3, PZ 4, PZ 5, PZ 6, PZ 7, PZ 8 à 50mg/kg et PZ 2 à 100mg/kg par rapport à la morphine à 0,1mg/kg comparativement au lot témoin

III.1.2.2. Produits naturels

La figure 39 montre l'effet de l'extrait aqueux de M.L. à 1mg/kg P.C sur la douleur. On voit que la cinétique est presque identique à celle de la morphine à 0,1mg/kg et un Tr supérieur à 6s alors que le Tr du lot témoin se situe entre 1s et 4s. Sur la figure 40 on note que M.L. à 10mg/kg induit un Tr supérieur à 6s à partir de T 30min mais avec un effet moindre par rapport à la dose de 1mg/kg. A 100mg/kg la plante M.L. induit un Tr inférieur à 6s durant tout le test et est représenté sur la figure 41. La figure 42 représente les surfaces sous la courbe

SSC de la morphine, du lot témoin et des 3 doses de M.L. : on note que pour la dose de 1mg et 10mg/kg P.C l'effet est proche de la morphine à 0,1mg/kg ; cependant la dose de 100mg/kg est inférieure à celle de la morphine et le Tr n'atteint pas 6s. ***p<0,0001, **p<0,005 entre M.L et le lot témoin.

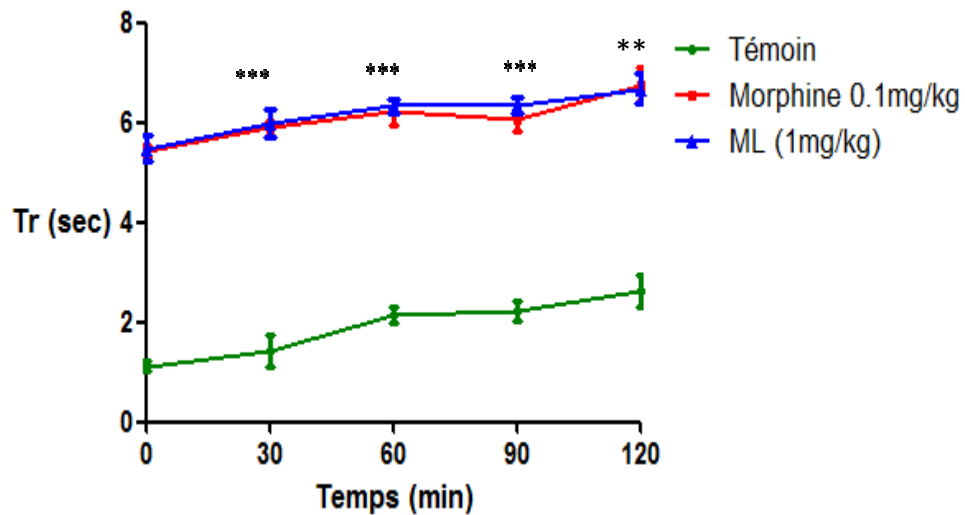


Figure 39 : Effet de M.L à 1 mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6 ; ***p<0,0001, **p<0,005

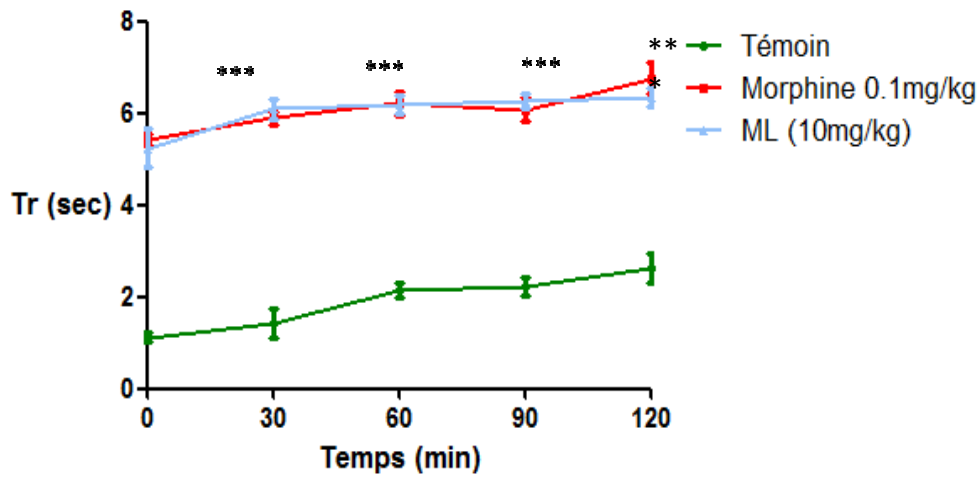


Figure 40 : Effet de M.L 10mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6 ; ***p<0,0001, **p<0,005

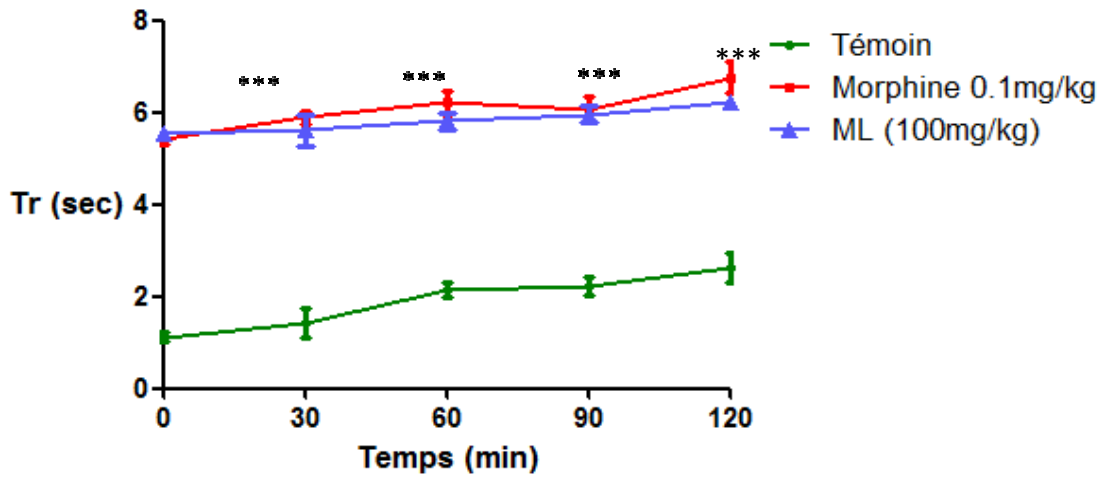


Figure 41 : Effet de M.L à 100 mg/kg sur la douleur provoquée par le faisceau lumineux calorifique en comparaison au témoin et à la morphine à 0,1 mg/kg ; n=6 ; ***p<0,0001

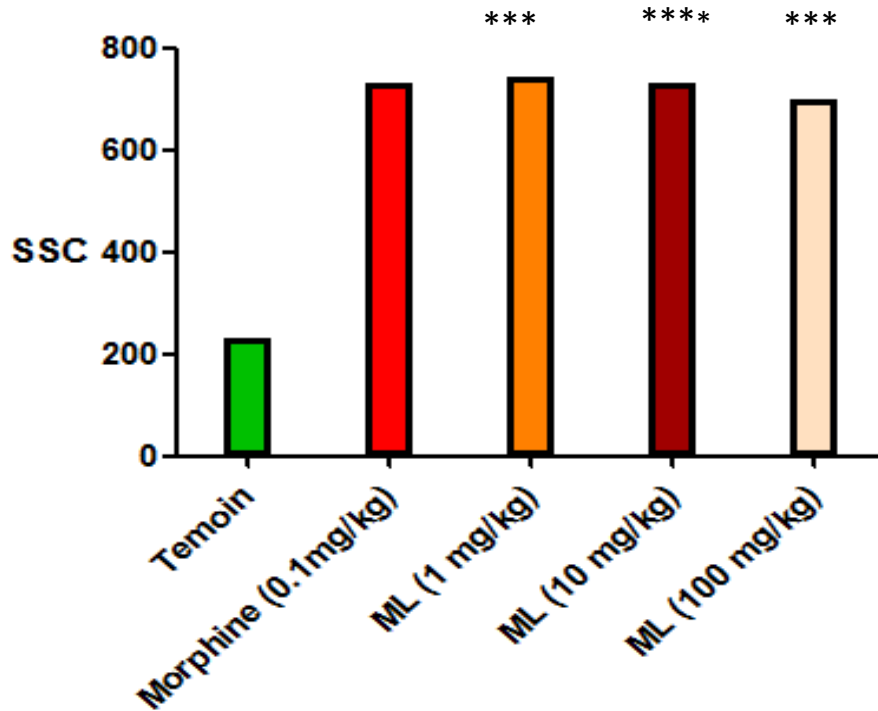


Figure 42 : Surface sous la courbe des moyenne de retrait de la queue représentant l'activité analgésique M.L à 1 ; 10 et 100 mg/kg par rapport à la morphine à 0,1mg/kg comparativement au lot témoin, ***p<0,0001

III.1.3. Etude de l'activité analgésique périphérique

Le tableau 2 représente les effets de l'aspirine, des suspensions huileuses de Pyridazinones et des extraits aqueux de M.L. sur le nombre de crampes induites par l'acide acétique chez la souris.

Groupe	Dose (mg/kg)	Nombres de crampes (Moyenne)	Pourcentage de protection %
Témoin		39,5	-
Aspirine	150	19,00	56,13
PZ 1	50	18,83	52,33
PZ 2	50	22,5	43,04
PZ 3	50	26,17	33,75
PZ 4	50	23,67	40,08
PZ 5	50	22	44,3
PZ 6	50	18,67	50,2
PZ7	50	19,67	50,2
PZ 8	50	25,5	35,44
AT802	100	25,83	34,6
AT802	10	12,67	67,92
AT802	1	11	72,15

Tableau 2 : Pourcentage de protection des crampes

Après injection de l'acide acétique au lot témoin de souris, on enregistre $39,5 \pm 4,1$ crampes abdominales au bout de 10min. En présence d'aspirine à 150mg/kg le nombre de crampes passe à $19 \pm 2,3$ dans le même intervalle de temps, ce qui correspond à un pourcentage de protection de 56,13% par rapport au groupe témoin.

III.1.3.1. Produits de synthèse

Tous les produits de synthèse ont été utilisés à la même dose de 50mg/kg et diminuent le nombre de crampes induit par l'acide acétique. Pour la PZ 1 on enregistre un pourcentage de protection de 52,33% ; la PZ 2 43,04% ; la PZ 3 33,75% ; la PZ 4 40,08% ; la PZ 5 44,30% ; la PZ 6 50,20% ; la PZ 7 50,20% et la PZ 8 35,44%. Figure 43 ; *** $p < 0,0001$ entre aspirine et le lot témoin, $p > 0,005$ entre l'aspirine et tous les produits de synthèse.

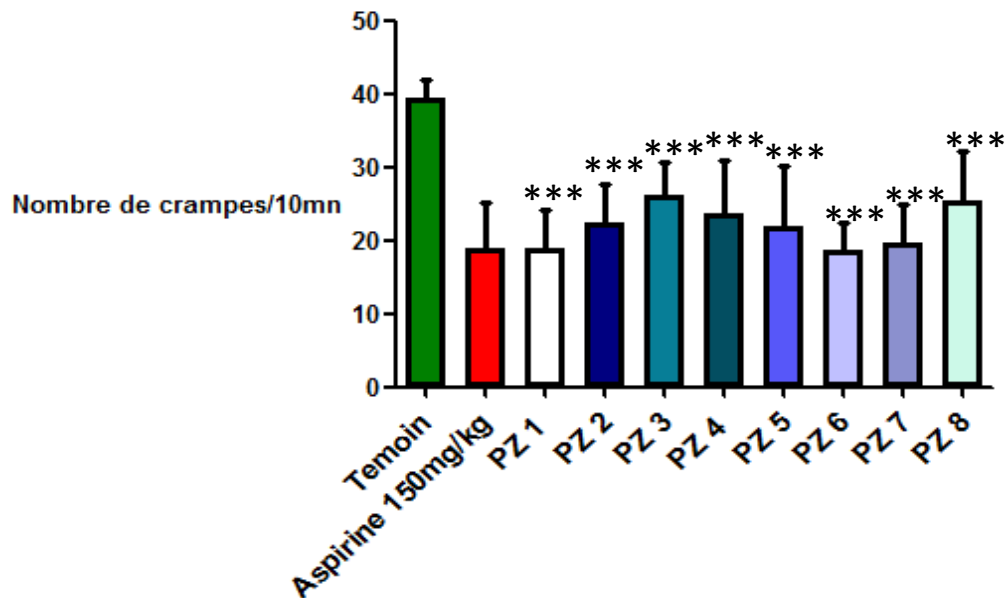


Figure 43 : Effet des 8 Pyridazinones sur le nombre de crampes induit l'injection I.P d'acide acétique à 1,2% par rapport au lot témoin et à l'aspirine à 150 mg/kg : PZ 1, PZ 2, PZ 3, PZ 4, PZ 5, PZ 6, PZ 7 et PZ 8 à 50 mg/kg ; *** $p < 0,0001$

III.1.3.2. Produits naturels

L'extrait aqueux de M.L. utilisé à la dose de 1mg ; 10mg et 100mg/kg diminue le nombre de crampes avec des pourcentages de protection respectivement de 72,60% ; 67,92% et 34,60% au bout de 10 min. Figure 44, *** $p < 0,0001$ entre toutes les concentrations de M.L et le lot témoin, $p > 0,005$ entre M.L aux 3 doses et l'aspirine.

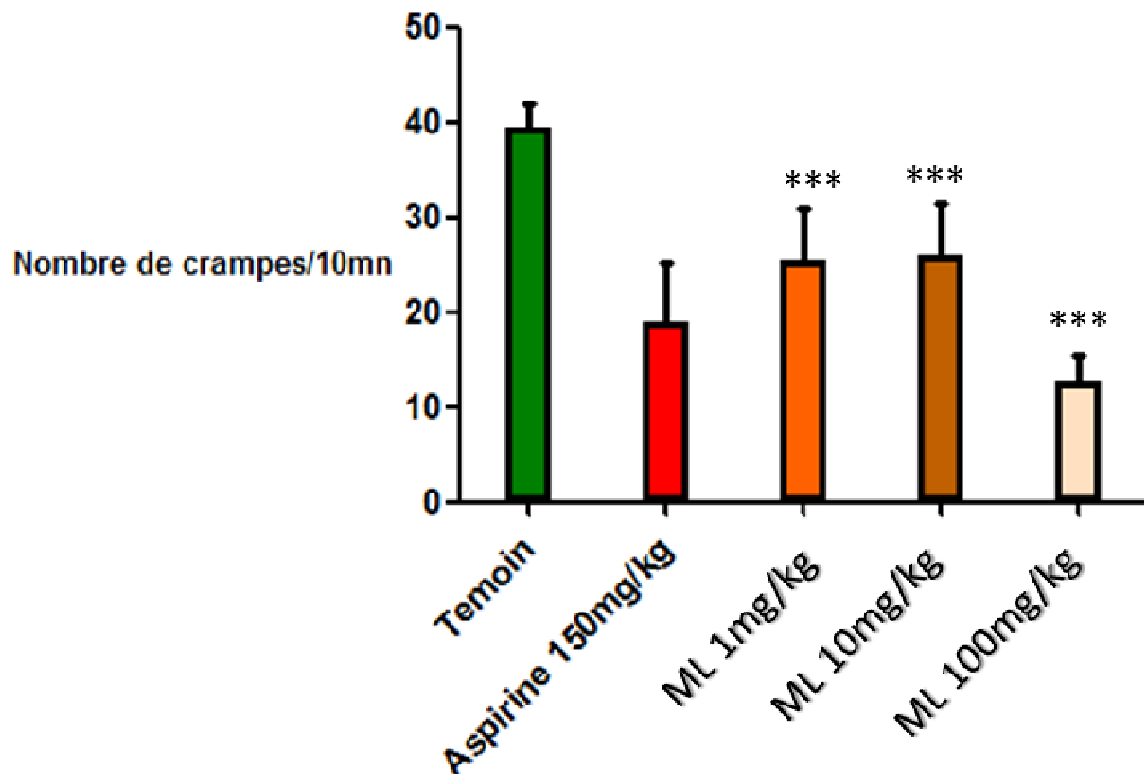


Figure 44 : Effet de la M.L. à 1, 10 et 100 mg/kg sur le nombre de crampes induit l'injection I.P d'acide acétique à 1,2% par rapport au lot témoin et à l'aspirine à 150 mg/kg***p<0,0001

III.2.4. Etude de l'activité antidépressive

Les effets de la Fluoxetine à 32 mg/kg, des suspensions huileuses de Pyridaziones et des extraits aqueux de M.L. et de N.S. sur le test de la nage forcée « Forced swimming test » sont représentés sur les figures sous dessous.

III.1.4.1. Produits de synthèse

La figure 45 représente le temps d'immobilité des suspensions de Pyridaziones durant les 6 min du test. La PZ 1 induit un temps d'immobilité de 166 s, la PZ 2 de 176 s, la PZ 3 de 160 s, la PZ 4 de 123 s, la PZ 5 de 151 s, la PZ 6 de 96 s, la PZ 7 de 90 s et la PZ 8 un temps

d'immobilité de 131 s. *** $p < 0,0001$ entre les Pyridazinones et le lot témoin, $p > 0,005$ entre les Pyridazinones et la Fluoxetine.

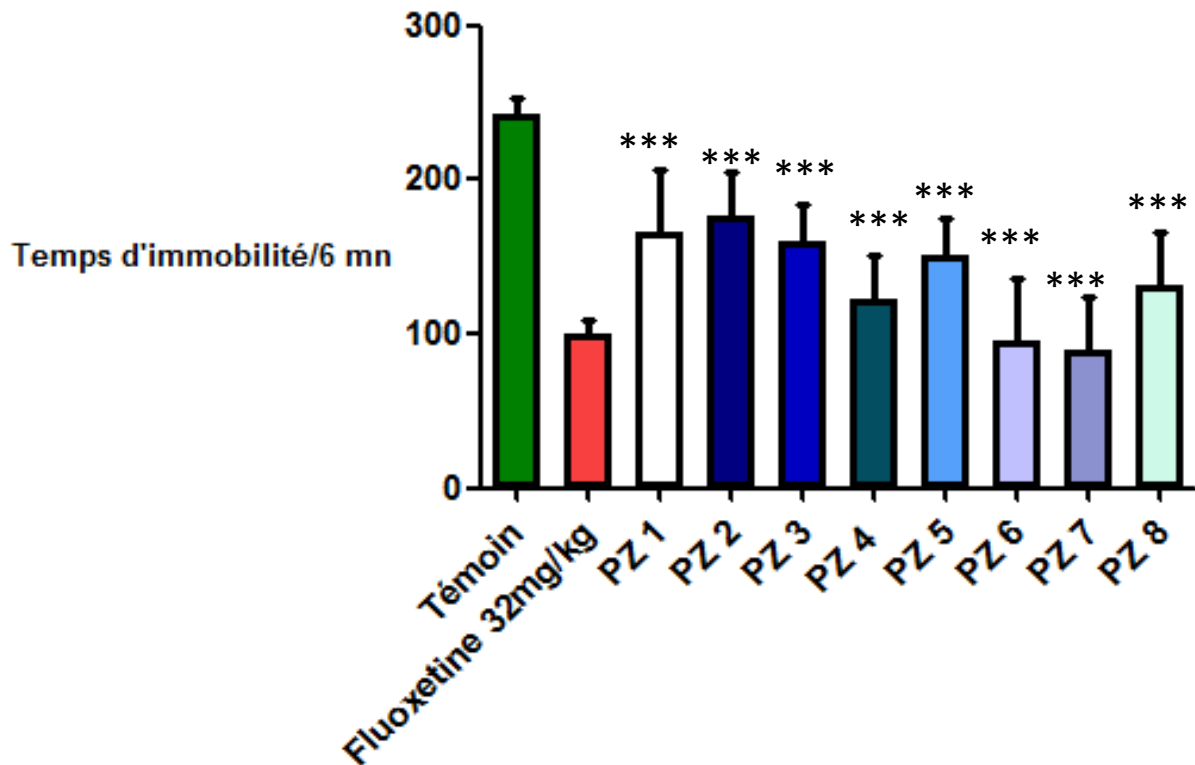


Figure 45 : Effet des 8 Pyridazinones sur le temps d'immobilité des souris durant 6 minutes de nage forcée en comparaison au lot témoin et à la Fluoxetine à 32 mg/kg : PZ 1, PZ 2, PZ 3, PZ 4, PZ 5, PZ 6, PZ 7 et PZ 8 à 50 mg/kg. *** $p < 0,0001$

III.1.4.2. Produits naturels

Le temps d'immobilité des souris du lot témoin est de 242s pendant 6 min. la Fluoxetine à 32mg/kg entraine un temps d'immobilité inférieur qui est de 100 s durant le même intervalle de temps. L'extrait aqueux de nigelle à 500mg/kg P.C entraine un temps d'immobilité de 180s, M.L utilisé aux doses de 1, 10 et 100mg/kg donne un temps d'immobilité chez la souris respectivement de 179 s, 181 s et 167 s ; ces résultats sont représentés sur la figure 46. *** $p < 0,0001$ entre les deux plantes et la Fluoxetine.

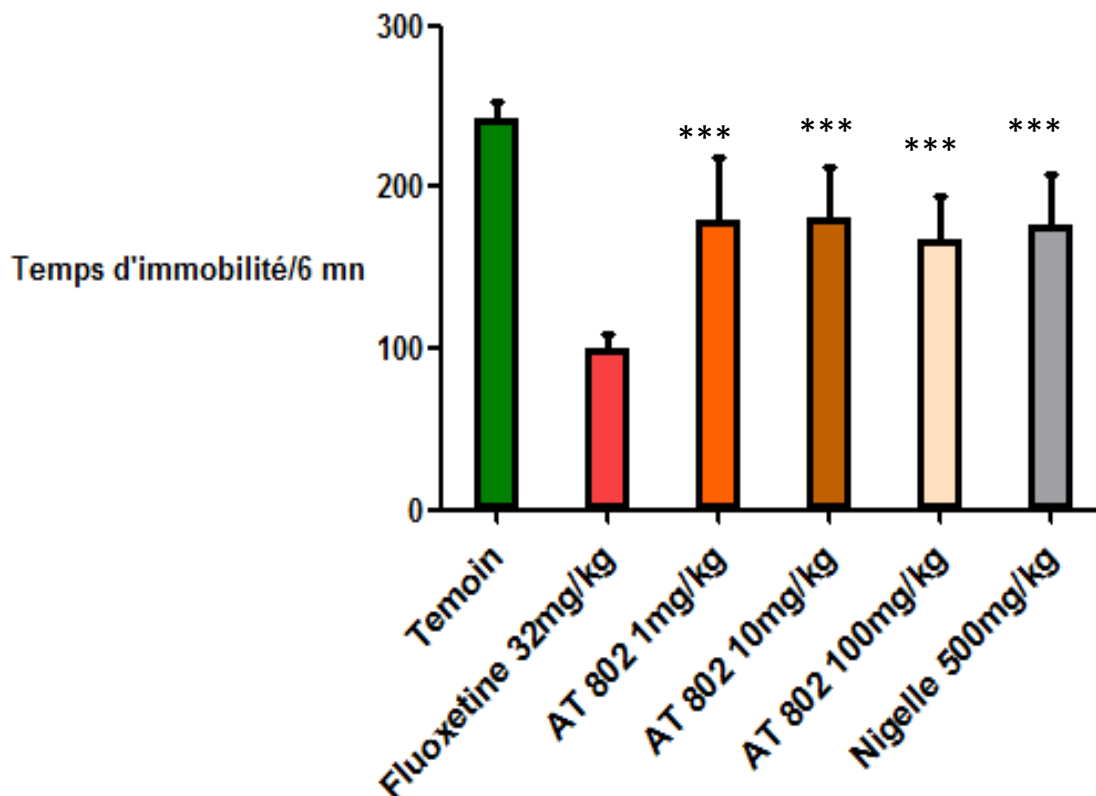


Figure 46 : Effet de M.L. à 1, 10 et 100 mg/kg sur le temps d'immobilité des souris durant 6 minutes de nage forcée en comparaison au lot témoin et à la Fluoxetine à 32 mg/kg. *** $p < 0,0001$

III.1.5. Etude de l'activité antispasmodique

III.1.5.1. Extrait aqueux de *Meiocarpidium lepidotum*

Le but de cette étude était de montrer l'effet de l'extrait aqueux de M.L. sur les contractions spontanées. Nous avons mesuré l'amplitude et la fréquence des contractions spontanées du tissu avant et après l'addition de l'extrait aqueux aux doses cumulatives. L'enregistrement de l'effet de M.L (code AT 802) sur les bronches est représenté sur la figure 47.

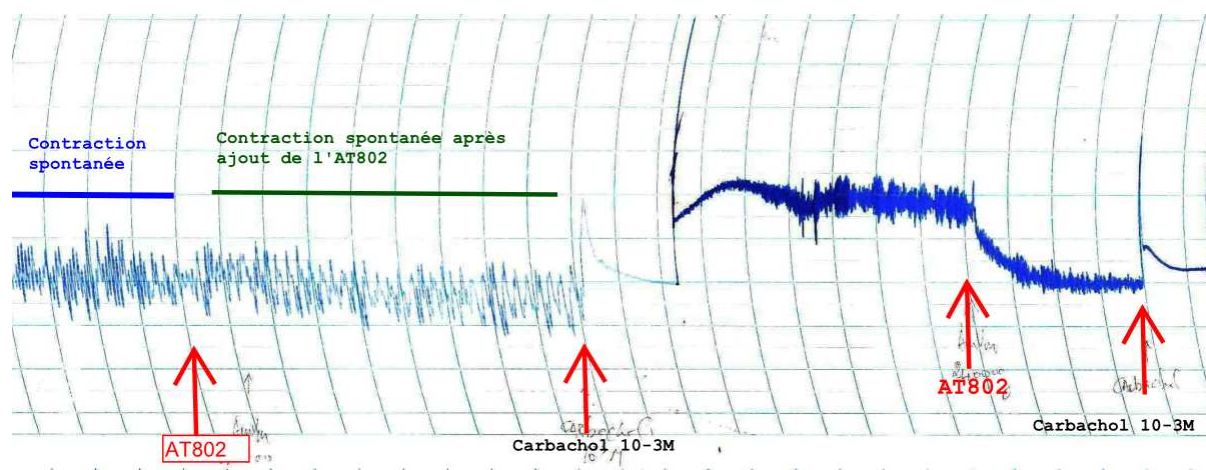


Figure 47 : Enregistrement de l'effet de l'extrait aqueux M.L. sur les contractions spontanées des bronches du lapin

La figure 48 montre l'effet de M.L sur l'amplitude des contractions par minute. *** $p < 0,0001$ entre M.L 100 μg à 2 mg et le carbachol et le KCl, $p > 0,005$ entre M.L 1 μg à 2 mg et l'adrénaline.

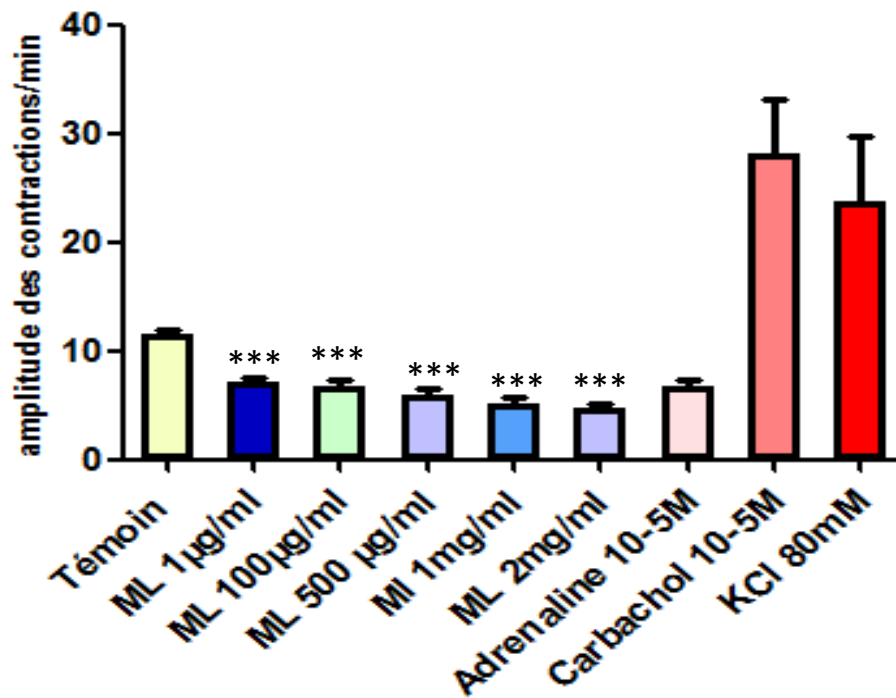


Figure 48 : Amplitude des contractions spontanées sur les broches du lapin due à M.L, ***p<0.001

La figure 49 montre l'effet de M.L sur la fréquence des contractions enregistrées. ***p<0.001 entre M.L 100 µg à 2 mg et le charbachol et l'adrénaline ; **p<0,005 entre toute les doses de M.L et l'adrénaline.

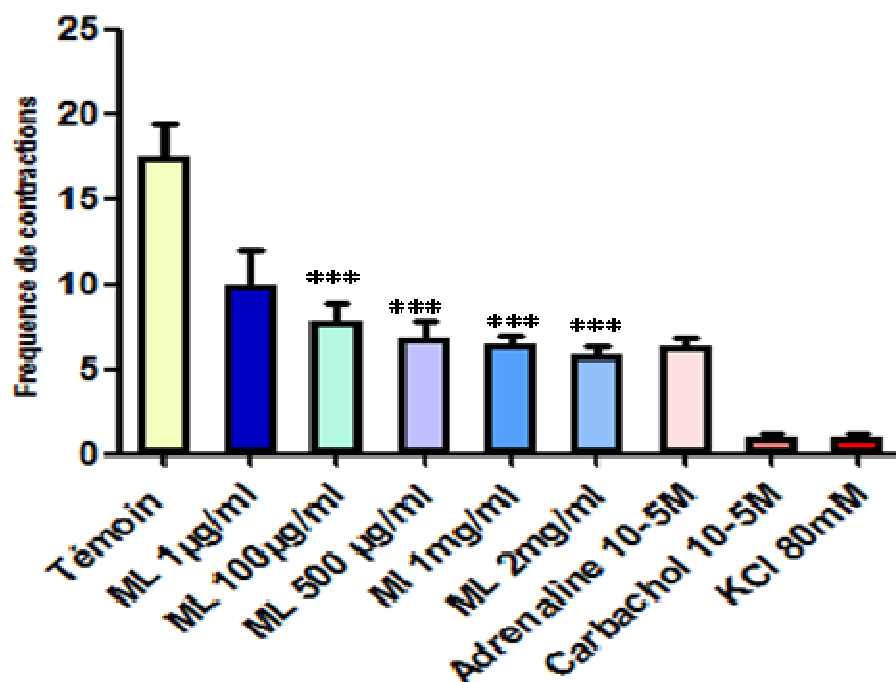


Figure 49 : Fréquence des contractions spontanées due à M.L ;
 ***p<0.001

III.1.5.2. Extrait de *Nigella sativa*

Les figures 50 et 51 montrent l'effet de N.S sur l'amplitude et la fréquence des contractions spontanées du jéjunum du rat. ***p<0.001 entre N.S 1 mg et 2 mg/ml et le charbachol et le KCl ; p>0,005 entre N.S 1 et 2 mg/ml et l'adrénaline.

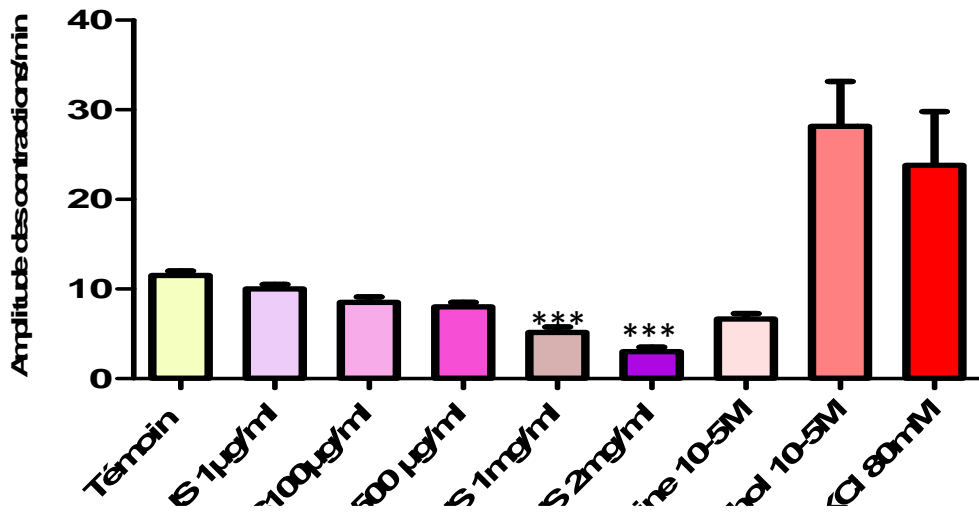


Figure 50 :Amplitude des contractions spontanées due à N.S sur le jéjunum du lapin ; ***p<0.001

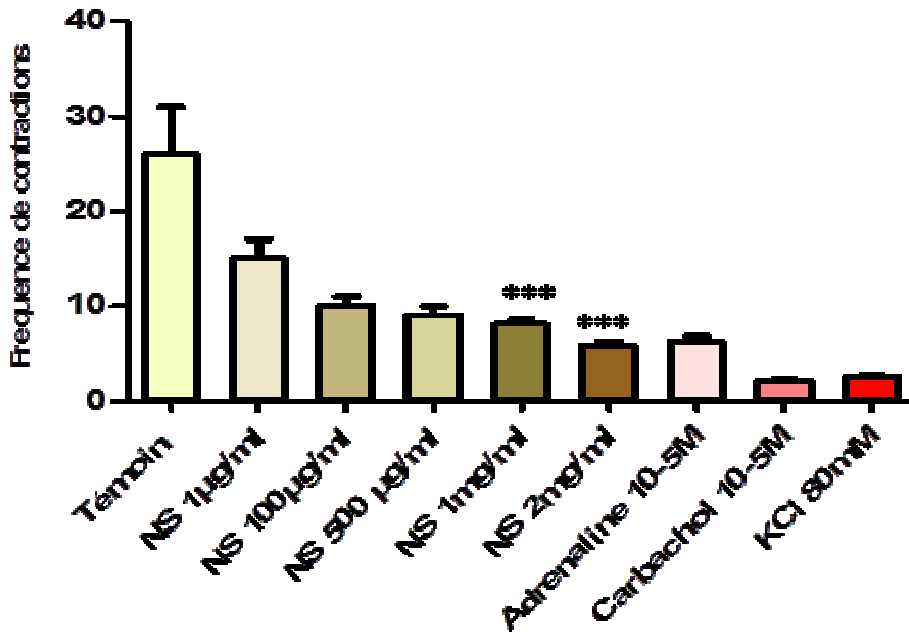


Figure 51 :Fréquence des contractions spontanées due à N.S ; ***p<0.001

III.1.6. Criblage phytochimique et étude de la toxicité aiguë de M.L.

III.1.6.1. Criblage phytochimique

	Saponosides	Alcaloïdes	Flavonoïdes	Tanins flavaniques	Anthracénosides	Terpènes
Résultats	-	±	-	-	-	+

Tableau 3 : Résultat du screening phytochimique de M.L

III.1.6.2. Toxicité aiguë de M.L.

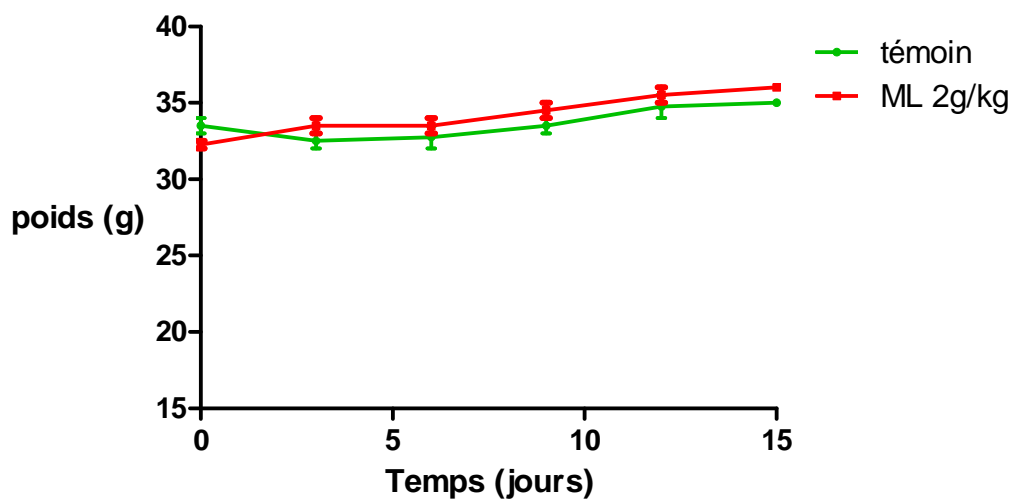


Figure 52: Evolution du poids des souris après administration du ML à 2g/kg par voie orale, pendant 15 jours.

Aucune modification de poids a été observée chez les animaux traités par M.L 2g/kg par voie orale, par rapport aux témoins.

A la dose maximale de 2 g/kg, aucune mortalité n'a été observée, les souris ne présentaient aucun signe de toxicité ni de modification de leur comportement, de leur peau, poils, muqueuse, de leur système circulatoire, centrale et autonome.

M.L. appartient à la classe 5 des substances non toxiques selon OCDE. [31]

III.2. Discussion

III.2.1. Etude de l'activité antiinflammatoire

III.2.1.1. Produits de synthèse

Les suspensions de Pyridazinones administrées à la dose de 50 mg/kg PC par voie orale entraîne une inhibition de l'œdème induit par l'injection de carragénine à 2,5% sous l'aponévrose plantaire du rat. Ces résultats indiquent que les Pyridazinones ont des propriétés antiinflammatoires. Ces effets antiinflammatoires sont comparables à ceux de l'aspirine et de l'indométacine. Notons que l'indométacine à 50 mg/kg a des effets antiinflammatoires supérieurs à l'aspirine dosée à 150 mg/kg. La PZ 1 a une cinétique comparable à l'aspirine mais un effet supérieur au bout de 4H. Quant au reste des Pyridazinones ils ont une cinétique pratiquement identique avec un effet maximal entre T 30min et T 1H puis une baisse de leur activité jusqu'à 4h. Le noyau Pyridazinone est connu pour ces propriétés antiinflammatoires et confirmé par la présente étude. [4,5,67]

III.2.1.2. Produits naturels

La plante antitussive M.L. a des propriétés antiinflammatoires moindre par rapport aux produits de synthèse et cette propriété est fonction de la concentration. En effet pour une dose de 1 mg/kg on a un effet optimale entre T 1H et T 2H ; plus on augmente la concentration et moins il y a d'effet puisqu'à 100 mg/kg l'effet antiinflammatoire est quasi nul.

Cette propriété analgésique serait due aux dérivés contenus dans la plantes : le polycarpol et les alcaloïdes. [18, 19, 30]

L'aspirine et l'indométacine sont des AINS, ils agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines en bloquant la COX (COX 1 et COX 2). Il semble que les Pyridazinones et la plante M.L agissent par cette même voie pour protéger de l'inflammation.

III.2.2. Etude de l'activité analgésique centrale

III.2.2.1. Produits de synthèse

Les suspensions de Pyridazinones à la dose de 50 mg/kg et 100 mg/kg augmentent le temps de latence de retrait de la queue avec un Tr supérieur à 6s durant les 2H du test. Ces résultats montrent que les Pyridazinones ont un effet analgésique.

La morphine est un analgésique central, elle inhibe l'effet de la douleur induite par le rayon lumineux calorifique focalisé sur la queue de la souris à la dose de 0,1mg/kg. L'effet analgésique des Pyridazinones est comparable à celui de la morphine : la PZ 2 à 100mg/kg est plus efficace que la morphine, la PZ 7 à 50mg/kg est également plus efficace sur la douleur que la morphine. Il en ressort donc que la PZ 7 est la plus analgésique des Pyridazinones. Leur mode d'action est comparable à la morphine en agissant sur les récepteurs opioïdes centraux. Ces résultats confirment les données de la littérature qui prête au noyau Pyridazinone une activité analgésie. [4,5]

III.2.2.2. Produits naturels

L'extrait aqueux de M.L. a une propriété analgésique voisine de celle de la morphine à la dose de 1 mg/kg et 10 mg/kg ; pour la dose de 100 mg/kg la plante n'a aucun effet analgésique. On peut donc dire que la plante M.L. est analgésique à faible concentration et n'a aucun effet pour une concentration au-delà de 10 mg/kg. Son mode d'action est analogue aux analgésiques centraux en agissant sur les récepteurs μ , κ , δ .

M.L. contient des alcaloïdes et le polycarpol, ces dérivés seraient à l'origine de cette activité analgésique. [18,19,30]

III.2.3. Etude de l'activité analgésique périphérique

III.2.3.1. Produits de synthèse

En présence des suspensions de Pyridazinones il y a une diminution des crampes abdominales induites par l'acide acétique chez la souris ; on peut conclure que les Pyridazinones sont analgésiques. Cette analgésie est proche de celle de l'aspirine surtout pour la PZ 1, la PZ 6 et la PZ 7 qui entraînent un pourcentage de protection respectivement de 52,33% ; 50,20% et 50,20% qui sont très proche de l'aspirine avec 56,13%. On avait démontré plus haut leur propriété antiinflammatoire et analgésique centraux, ils sont aussi analgésiques périphériques par inhibition de la synthèse des prostaglandines comme l'aspirine qui est antiinflammatoire et analgésique périphérique. [4,5]

III.2.3.2. Produits naturels

L'extrait aqueux de M.L. administré aux doses allant de 1 à 100mg/kg P.C inhibe les crampes provoquées par l'acide acétique dans le test de writhing. Ces résultats indiquent que M.L. est analgésique. Ceci confirme les résultats obtenus pour le test du tail flick qui avait montré une propriété analgésique centrale mais aussi une propriété analgésique périphérique. Toute fois l'analgésie périphérique est plus marquée avec un effet supérieur à celui de l'aspirine pour les faibles doses de 1 et 10mg/kg de la plante : l'aspirine à 150mg/kg donne une protection de 56,13% tandis que M.L. à 1mg/kg donne une protection de 72,15% et à 10mg/kg un pourcentage de protection de 67,92%.

M.L. serait un bon analgésique surtout périphérique en agissant sur les récepteurs des opiacés pour la voie centrale et sur la synthèse des prostaglandines pour la voie périphérique comme l'aspirine grâce à ses métabolites secondaires que sont le polycarpol et les alcaloïdes. [18,19]

III.2.4. Etude de l'activité antidépressive

La Fluoxetine est un antidépresseur qui agit par inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine entraînant un renforcement de l'effet de la sérotonine au niveau central, elle ne présente aucun effet atropinique et le plus souvent aucun effet de stabilisation de membrane sur les cellules cardiaques. [68]

Les Pyridazinones n'ont pas une activité antidépressive marquée, cependant la PZ 6 et la PZ 7 ont un effet comparable à celle de la Fluoxetine à 32 mg/kg : ces deux produits sont donc antidépresseurs et leur mécanisme d'action serait analogue à celui de la Fluoxetine. [4,5]

Les produits naturels N.S et M.L. n'ont pas d'effet antidépresseur puisque leur temps d'immobilité est proche du lot témoin. [18,19]

III.2.5. Etude de l'activité antispasmodique

La présente étude montre l'effet antispasmodique de M.L. sur les contractions spontanées des bronches du lapin. En effet entre 100 µg et 2 mg/ml, on observe une diminution de l'amplitude des contractions du tissu. M.L agit sur l'amplitude et pas sur la fréquence des contractions. La plante est connue pour ses propriétés antitussive et sédative de la toux, ceci grâce à la présence du dérivé triterpénique : le polycarpol. Les deux alcaloïdes présents dans la plante auraient des propriétés anticonvulsivantes et sédative du SNC, activité antiarythmique, anesthésique locale et activité antifongique in vitro vis-à-vis de *Trichophyton Mentagrophytes*. Cette activité antispasmodique serait due au polycarpol, ce dernier agirait soit au niveau des canaux calciques voltages dépendant ou par voie neurologique du muscle lisse bronchique ; mais cette donnée n'a pas pu être vérifiée dans la présente étude. [18,19]

L'activité antispasmodique de N.S. sur les contractions spontanées du jéjunum du rat est démontrée dans notre étude : cette activité apparaît à partir de 1 mg/kg et est maximale à 2 mg/ml. Contrairement à M.L la nigelle agit sur l'amplitude et la fréquence des contractions. La nigelle est très connue pour ces nombreuses vertus mais cette étude est la première à montrer son activité antispasmodique sur l'organe isolé. Cette propriété serait

vraisemblablement due à la présence des flavonoïdes et des saponosides [17] : en effet la littérature rapporte leur effet spasmolytique, analgésique et antiinflammatoire. [17]

III.2.6. Screening phytochimique

Les tests réalisés confirment les données de la littérature : c'est-à-dire l'absence de tanins, de saponosides, de flavonoïdes et d'anthracénosides. Par contre la fluorescence à 365 nm révèle la présence de terpène probablement le polycarpol. La présence d'alcaloïdes est discutable puisque la réaction au Dragendorff a été négative, on peut supposer qu'il y a des alcaloïdes mais en très faible quantité et que pour les détecter il faut concentrer l'extrait ou réaliser une extraction organique.

CONCLUSION GENERALE

Les essais précliniques représentent une étape essentielle dans le développement de médicaments pour démontrer l'activité pharmacologique d'un produit d'origine naturelle, de synthèse ou biologique. Le screening pharmacologique devient alors une étape clé de cette recherche de principes actifs.

Cette thèse a permis de démontrer les activités pharmacologiques des huit produits de synthèse appartenant à la famille chimique des Pyridazinones et de deux plantes médicinales : *Nigella sativa* et *Meiocarpidium lepidotum*.

Les Pyridazinones ont montré une activité antiinflammatoire à 50 mg/kg comparable aux produits de référence que sont l'indométacine à 50 mg/kg [69] et l'aspirine à 150 mg/kg : cet effet est maximum entre 1 H et 2 H. A 50 mg/kg ils ont également une activité analgésique centrale semblable à la morphine à 0,1 mg/kg [84,85] et une activité analgésique périphérique comparable à celle de l'aspirine à 150 mg/kg. L'activité antidépressive est observée uniquement sur deux Pyridazinones PZ 6 et PZ 7 à 50 mg/kg, cette propriété est comparable à la Fluoxétine 32 mg/kg [70].

Ces produits présentent presque tous une activité maximale entre 1H et 2H après administration. Le noyau Pyridazinone était connu pour ces propriétés antiinflammatoire et analgésique, on peut maintenant lui ajouter l'activité antidépressive. [4,5]

La nigelle est une plante médicinale largement utilisée dans la pharmacopée traditionnelle, on lui connaît de nombreuses vertus. Cependant son activité antispasmodique n'a fait l'objet d'aucune étude jusqu'à présent. Notre présente étude a démontré son activité antispasmodique à 2 mg/kg : elle inhibe les contractions spontanées du jéjunum du rat. Cette propriété est probablement due aux saponosides et aux flavonoïdes contenus dans la plante ; la littérature fait état de l'effet antispasmodique de ces deux métabolites secondaires par inhibition des canaux calciques voltage dépendant. Une étude poussée du mécanisme d'action permettra de déterminer le niveau d'action de la nigelle, ce qui n'a malheureusement n'a été fait dans la présente étude.

Meiocarpidium lepidotum est une Annonacée camerounaise connue pour ses propriétés antitussive et sédatrice de la toux [19]. L'usage traditionnel de cette plante n'a pas mentionné ses propriétés antiinflammatoires et analgésiques. Le screening réalisé a montré une activité antiinflammatoire à 1 mg/kg comparable à l'aspirine 150 mg/kg, une activité analgésique centrale à 1 mg/kg et 10 mg/kg voisine de la morphine à 0,1 mg/kg. Son activité analgésique périphérique à 1 mg/kg est supérieure à celle de l'aspirine à 150 mg/kg. Ces activités atteignent un effet maximum 1 à 2 H après administration. Notre étude a montré une activité antispasmodique à 2 mg/kg sur les contractions spontanées des bronches du lapin. Cependant le mécanisme d'action n'a pas été étudié dans cette thèse. Le criblage phytochimique a montré l'absence de saponosides, de flavonoïdes, d'anthracénosides, une faible proportion d'alcaloïdes et une présence de terpènes. Le dérivé triterpénique identifié est le polycarpol et les alcaloïdes présent possède le squelette aminoéthylphenanthrene : ces métabolites secondaires sont à l'origine des activités mise en évidence dans cette étude.

L'étude de toxicité aiguë et chronique n'a pas été réalisée dans cette étude pour les Pyridazinones puisqu'il nous fallait au préalable montrer que ces produits ont un ou plusieurs activités pharmacologiques. Il est maintenant possible de s'intéresser à la toxicité de ces produits chez l'animal afin de déterminer la dose maximale à utiliser en phase clinique chez l'homme, étant donné que la perspective de cette étude est de faire de ces produits de synthèse des médicaments.

Quant aux plantes médicinales, cette étude a montré que l'extrait aqueux lyophilisé avait des propriétés pharmacologiques chez l'animal. On peut penser à en faire des médicaments traditionnels améliorés : extrait aqueux lyophilisé mis en paquet ou en gélule avec une concentration bien déterminée. De tels médicaments couteraient moins chers et serait plus efficace que des infusions ou des décoctés de ces plantes.

Toutes ces perspectives nous motive à continuer dans cette voie de la recherche et du screening pharmacologique.



RESUMES

RESUME

Titre : Screening pharmacologique de substances d'origine naturelle et de synthèse

Auteur : Ramata Yvette TIENDREBEOGO

Mots clés : Pyridazinones, *Nigella sativa*, *Meiocarpidium lepidotum*, toxicité aiguë, activité pharmacologique.

Les essais précliniques représentent une étape essentielle dans le développement de médicaments pour démontrer l'activité pharmacologique d'un produit d'origine naturelle, de synthèse ou biologique. Le but de notre travail est d'étudier l'activité de huit produits de la famille chimique des Pyridazinones, des extraits aqueux de deux plantes médicinales *Meiocarpidium lepidotum* (M.L. Annonaceae) et *Nigella sativa* (N.S. Renonculaceae) ainsi que la toxicité de M.L.

Le test antiinflammatoire a été réalisé par le pléthysmomètre sur le rat. Sur les souris l'analgésie centrale a été réalisée par l'analgésimètre caudal, l'analgésie périphérique est réalisée par le test du writhing à l'acide acétique, l'activité antidépressive par le test de la nage forcée. L'activité antispasmodique est réalisée sur le jéjunum du rat et les bronches du lapin.

Les Pyridazinones testés aux doses de 50 et 100 mg/kg ont des propriétés antiinflammatoires, analgésiques centrale et périphérique, seule la PZ6 et la PZ7 ont des propriétés antidépressives. L'étude de toxicité révèle que l'extrait de M.L. appartient à la classe 5 des produits non toxiques. Son activité antiinflammatoire est maximale à 1 mg/kg, elle a des propriétés analgésiques centrale et périphérique à 1 et 10 mg/kg et une propriété antispasmodique à 2 mg/kg. Aucune activité antidépressive n'a été enregistrée pour les 2 extraits de plantes comparativement à la Fluoxetine. La N.S. possède une activité antispasmodique à 2 mg/kg.

Les Pyridazinones et la M.L. sont doués d'effet antiinflammatoire et analgésique, respectivement similaire à celui de l'aspirine et de la morphine. La PZ 6 et la PZ 7 ont une activité antidépressive comparable à la Fluoxetine. Le M.L. et la N.S. ont des propriétés antispasmodiques dont le mécanisme d'action reste à déterminer.

SUMMARY

Title : Pharmacological screening of natural and synthetic substances

Author: Yvette Ramata TIENDREBEOGO

Keywords: Pyridazinones, *Nigella sativa*, *Meiocarpidium lepidotum*, acute toxicity, pharmacological activity.

Preclinical trials are an essential step in the development of drugs in order to demonstrate the pharmacological activity of a natural, synthetic or biological product. The aim of our work is to study the activity of eight products of Pyridazinone chemical family, aqueous extracts of two medicinal plants *Meiocarpidium lepidotum* (M.L. Annonaceae) and *Nigella sativa* (N.S. Renonculaceae) and M.L toxicity.

Anti-inflammatory test was conducted by the plethysmometer on rat. Anti-nociceptive activity in mice was carried out by caudal analgesimeter; analgesia device is performed by acetic acid-induced writhing test, the antidepressant activity in the forced swimming test. The antispasmodic activity is carried out on the rat jejunum and rabbit bronchial lung.

Pyridazinones are tested at dose of 50 and 100mg/kg have anti-inflammatory, analgesic central and peripheral activities, only PZ6 and PZ7 have antidepressant properties. Toxicity study showed that the extract of M.L. belongs to class 5 of non-toxic products. Its anti-inflammatory activity is maximal at 1mg/kg; it has central and peripheral analgesic properties to 1 and 10mg/kg and antispasmodic effect to 2mg/kg. No antidepressant activity was recorded for two plant extracts compared to Fluoxetine. *Nigella sativa* to 2mg/kg have an antispasmodic activity.

Pyridazinones and M.L. have anti-inflammatory and analgesic effect, respectively similar to aspirin and morphine. PZ 6 and PZ 7 have antidepressant activity comparable to Fluoxetine. The M.L. and *Nigella sativa* have antispasmodic properties whose mechanism of action remains to be determined.

موجز

العنوان : كشف فارما كولوجي لفعالية مواد من أصل طبيعي و أخرى اصطناعية.

الكاتبة :

Ramata Yvette TIENDREBEOGO

الكلمات الرئيسية: بيريدازينون ، (*la Nigelle (N.S)*) تسمم حادّ، مفعول فارما كولوجي.

مقدمة : التجارب القبل السريرية تشكل مرحلة أساسية في تطوير الأدوية و ذلك لإثبات المفعول الفارما كولوجي لمواد من أصل طبيعي، بيولوجي أو اصطناعي. الهدف الرئيسي، هو دراسة المفعول الفارما كولوجي لثمانية من المواد من الأسرة الكيميائية: 'بيريدازينون', واثنين من المستخلصات المائية لنباتات طبية: (*Meiocarpidium lepidotum (ML)*) العائلة النباتية 'أنوناسي', و *N.S* لعائلة النباتية 'رنونكياسي', ومن الأهداف كذلك دراسة تسمم .

الطرق و الوسائل : تم إجراء اختبار التأثيرات الفارماكولوجية المدروسة بواسطة التقنيات التالية :
مضادات الالتهاب على الجرذان بواسطة تقنية *PLETYSMOM* مسكنات الألم المركزية على الفئران بواسطة تقنية : *ANALGESIMETRE* مسكنات الألم المحيطية على الفئران بواسطة تقنية :
WRITHI مضاد الأسيتيك, مضادات الاكتئاب بواسطة تقنية : السباحة الإجبارية : *TAPE FORCEE*
التشنج على مقطع عضو معزول للمعي الدقيق للجرذان و على مقطع عضو معزول للقصبه الهوائية للأرانب.

النتائج : بعد اختبار المواد المذكورة أعلاه تم الوصول للنتائج التالية : بيريدازينون بجرعة 50 و 100 مغ/كغ يتميز بخاصيات مضادات الالتهاب و مسكنات الألم المركزية و المحيطية. اما بالنسبة لمضادات الاكتئاب فقد تم ملاحظتها بالنسبة ل *PZ7* و *PZ6*.

بالنسبة لدراسة تسمم المادة *ML* فقد تم التوصل إلى أنها تنتمي إلى المجموعة 5 للمواد الغير السامة. و تتميز بخاصية المسكنات المركزية بجرعة 1 إلى 10 مغ/كغ و بخاصية مضادات الالتهاب قصوى بجرعة 1 مغ/كغ, و بخاصية مضادات التشنج بجرعة 2 مغ/كغ. لم يتم التوصل إلى أية نتيجة لمضادات الاكتئاب بالنسبة للمستخلصات النباتية المدروسة. و تتميز بمفعول *N.S* ماد للتشنج بجرعة 2 مغ/كغ .
بالنسبة لبيريدازينون و *ME* يتميزون بخصائص مضادات الألم مثل الأسبرين و بخصائص مسكنات الألم المركزية مثل المورفين.

PZ6 و *PZ7* يتميزون بخصائص مضادات الاكتئاب متقاربة مع فليوكزيتين, بالنسبة ل *N.S* يتميزون بخاصية مضادات التشنج و تبقى آلية العمل غير معروفة.



REFERENCES



- [1]Encyclopédie des plantes médicinales, Larousse 2^{ème} Edition, pp 10-16, **2001**
- [2]Michael Neal. Pharmacologie médicale. Edition De Boeck, 2^{ème} Edition, pp 62-70,**2001**
- [3]Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, Albrecht Ziegler. Atlas de poche de pharmacologie. Médecine-Sciences Flammarion, 2^{ème} Edition, pp 2-6, **2001**
- [4]Mehtap Gokce ,Deniz Dogruer, Mustafa FethiSahin. Synthesis and antinociceptive activity of 6-substituted-3-pyridazinone derivatives. *IlFarmaco* 56: 233–237, **2001**
- [5]Stefano Pieretti, Vittorio Dal Piaz, RosamraMatucci, Maria Paola Giovannoni, Alessandro Galli. Antinociceptive activity of a 3(2H)-pyridazinone derivative in mice. *Life Sciences*, 65(13):1381-1394, **1999**
- [6]ICH Guideline M3: Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals - CPMP/ICH/286/95.
- [7]ICH Guideline S3A: Toxicokinetics: A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicology Studies CPMP/ICH/384/95.
- [8]ICH Guideline S2A: Genotoxicity: Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals -CPMP ICH/141 /95.
- [9]ICH Guideline S2B: Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals - CPMP ICH/174/95.
- [10]ICH Guideline S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals - CPMP/ICH/302/95.
- [11]ICH Guideline: validation of analytical procedures: methodology
- [12]L'actualité pharmaceutique « le dossier d'AMM » **1988** N°300
- [13]Recherche et développement pharmaceutique 849 pages. Tome 2. **1989** « édition de santé» Paris.
- [14]L'industrie pharmaceutique au Maroc 143 pages. Édition **1997**

- [15]Revue proscrire « les médicaments retirés du marché par effets indésirables », mars **1992**
N°94
- [16]Documentation AFSSAPS
- [17]Ali Benhaddou A. Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella sativa* : sites d'action cellulaires et moléculaires. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctorae (PhD) en Pharmacologie, pp 41-60, Février **2009**
- [18]H. Leboeuf, A. Fourwet, A. Bouquet et A. Cave. Alcaloïdes des Annonaceae : composition du *Meiocarpidium lepidotum* Engler et Diels. *Plantes médicinales et phytothérapie*, Tome XI, n° 4, pp 284-288, **1977**
- [19]Michèle Hamonnière, MM. Alain, Michel Lebœuf, Armand Bouquet, André Cavé, M. Maurice-Marie Janot. Le polycarpol, nouveau triterpène isolé de *Polyalthia oliveri* Engl. et de *Meiocarpidium lepidotum* Engl. et Diels, *Annonacées*. C. B. Acad. Sc. Paris, t. 282 : 1045-1047, 14 juin **1976**
- [20]Yves Landry. *Initiation à la connaissance du médicament-UE6*. Ediscience **2012**, pp 42-47
- [21]Anshu Rathi, Ch.V. RAO, B. Ravishankar, S. Deb, S. Mehrotra. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activity of the water decoction *Desmodium gangeticum*. Elsevier Masson France, *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 259–263, **2004**
- [22]Magali Millecamps, Monique Etienne, Didier Jourdan, Alain Eschalier, Denis Ardid. Decrease in non-selective, non-sustained attention induced by a chronic visceral inflammatory state as a new pain evaluation in rats. Elsevier Masson France, *Pain* 109: 214–224, **2004**
- [23]Erdem Yesilada, Esra Kupeli. *Berberis crataegina* DC. Root exhibits potent anti-inflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats. Elsevier Masson France, *Journal of Ethnopharmacology* 79: 237–248, **2002**

[24]S. Trongsakul, A. Panthong, D. Kanjanapothi, T. Taesotikul. The analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activity of *Diospyros variegata* Kruz.Elsevier Masson France, Journal of Ethnopharmacology, 85: 221–225, **2003**

[25] James J. Lynch III, Carrie L. Wade, Chengmin M. Zhong, Joseph P. Mikusa, PriscaHonore. Attenuation of mechanical allodynia by clinically utilized drugs in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model. Elsevier Masson France, Pain,110 : 56–63, **2004**

[26]Thomas Christoph, Babette Kfgel, Klaus Schiene, Murielle Méen, Jean De Vry, ElmarFriderichs. Broad analgesic profile of buprenorphine in rodent models of acute and chronic pain. Elsevier Masson France, European Journal of Pharmacology 507: 87– 98, **2004**

[27]Violaine Martinon. Composanteantidépessive du Millepertuis, *Hypericumperforatum* L., Clusiaceae. Thèse pour l'obtention du Doctorat d'Etat en Pharmacie, Université Paris XI. pp 28-40, **2000**

[28]Emmanuelle Giaroli. L'Agomelatine : Modèle d'antidépresseurs de demain ? Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université Henri Poincare-Nancy 1, pp 8-35, **2010**

[29]Thanh Hai Nguyen. Cibles sérotoninergiques et non sérotoninergiques des ISRS: Approches Pharmacologique et Génétique in vivo chez la souris. Thèse de Doctorat, Université Paris Sud-11, pp 49-80, Novembre **2011**

[30]Paloma Fillat. Les plantes de la famille des Apiacées dans les troubles digestifs. Thèse pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie, Université Joseph Fourier, Grenoble, pp 28-40, Septembre **2012**

[31]Documentation O.C.D.E

[32]R.M. Rabanal, C.X. Bonkanka, M. Hernandez-Pérez, C.C. Sanchez-Mateo. Analgesic and topical anti-inflammatory activity of *Hypericumcanariense* L. and

Hypericum glandulosum Ait. Elsevier Masson France, *Journal of Ethnopharmacology* 96: 591–596, **2005**

[33] Dhirender Kaushik, Ajay Kumar, Pawan Kaushik and A.C. Rana. Analgesic and Anti-inflammatory Activity of *Pinus roxburghii* Sarg. Hindawi Publishing Corporation *Advances in Pharmacological Sciences*, 245431: 1-6, **2012**

[34] Ampai Panthong, Pinpaka Norkaewa, Duangta Kanjanapothi, Tawat Taesotikul, Natthinee Anantachoke, Vichai Reutrakul. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the extract of gamboge from *Garcinia hanburyi* Hook f. Elsevier Masson France, *Journal of Ethnopharmacology* 111: 335–340, **2007**

[35] Ampai Panthong, Wanicha Supraditaporn, Duangta Kanjanapothi, Tawat Taesotikul, Vichai Reutrakul. Analgesic, anti-inflammatory and venotonic effects of *Cissus quadrangularis* Linn. Elsevier Masson France, *Journal of Ethnopharmacology* 110: 264–270, **2007**

[36] Jihong Cui, Wen Hu, Zhanjun Cai, Yingxue Liu, Siyuan Li, Wucheng Tao, Hui Xiang. New medicinal properties of mangostins: Analgesic activity and pharmacological characterization of active ingredients from the fruit hull of *Garcinia mangostana* L. Elsevier Masson France, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 95: 166–172, **2010**

[37] Qiang Jia, Weiwei Su*, Wei Peng, Peibo Li, Yonggang Wang. Anti-diarrhoea and analgesic activities of the methanol extract and its fractions of *Jasminumplexicaule* Buch.-Ham. (Oleaceae). Elsevier Masson France, *Journal of Ethnopharmacology* 119: 299–304, **2008**

[38] Cheng-Hao Yua, Wei-Zhong Tangb, Cheng Penga, Tao Suna, Bin Liuc, Min Lia, Xiao-Fang Xiea, Hong Zhangd. Diuretic, anti-inflammatory, and analgesic activities of the ethanol extract from *Cynoglossum lanceolatum*. Elsevier Masson France, *Journal of Ethnopharmacology* 139: 149–154, **2012**

[39] Ramachandran S, Rajinikanth B, Rajasekaran A, Manisenthil Kumar KT. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic potential of methanol extract of *Tectonagrandis* flowers. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, S155-S158, **2011**

[40]Louis S. Premkumar.Targeting TRPV1 as an Alternative Approach to Narcotic Analgesics to Treat Chronic Pain Conditions. The AAPS Journal, 12(3): 361-370, September **2010**

[41]Orlando Vieira de Sousa ,Glauciemar Del-Vechio Vieira , José de Jesus R. G. de PinhoCéliaHitomi Yamamoto and Maria SilvanaAlves. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of the Ethanol Extract of *Annonamuricata* L. Leaves in Animal Models.International Journal of Molecular Sciences, 11: 2067-2078, **2010**

[42]Vanessa dos Santos Temponi , Jucélia Barbosa da Silva , Maria SilvanaAlvesAntôniaRibeiro , José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho, CéliaHitomi Yamamoto Miriam Aparecida Oliveira Pinto , Glauciemar Del-Vechio-Vieira and Orlando Vieira de Sousa. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Ethanol Extract from *Vernoniapolyanthes* Leaves in Rodents. International Journal of Molecular Sciences, 13: 3887-3899, **2012**

[43]Tianga Yaya Soro,F.Traore, J.Sakande. Activité analgésique de l'extrait aqueux de *Ximenia americana* (Linné) (Olacaceae). Elsevier Masson France, Comptes rendus de Biologie, 332 : 371–377, **2009**

[44]May Hamza and Raymond A. Dionne. Mechanisms of Non-Opioid Analgesics Beyond Cyclooxygenase Enzyme Inhibition.CurrMolPharmacol, 2(1): 1–14, Janvier **2009**

[45]S. Younes El Hage, Y. Labssita, G. Baziard-Mouysset, M. Payard, D.h. Caignard, C. Rubat. Synthèse et étude de l'activité antidépressive d'aryl et hétéroarylcaboxamides de la benzylpipérazine. Annales Pharmaceutiques françaises, 58 : 254-259, **2000**

[46]Mariana P. Zeidan, Andréa D.E. Zomkowski, Angelo O. Rosa, Ana Lúcia S. Rodrigues, Nelson H. Gabilan. Evidence for imidazoline receptors involvement in the agmatineantidepressant-like effect in the forced swimming test.European Journal of Pharmacology 565: 125–131, **2007**

- [47]Ivan Pavlovic , SilvanaPetrovic , MirjanaRadenkovic , Marina Milenkovic, Maria Couladis, SuzanaBrankovic, MilicaPavlovicDrobac, MarjanNiketic. Composition, antimicrobial, antiradical and spasmolytic activity of *Ferula heuffelii*Griseb.exHeuffel (Apiaceae) essential oil. *Food Chemistry* 130: 310–315, **2012**
- [48]Anwarul Hassan Gilani, Saf-ur-RehmanMandukhail, JaveidIqbal, MasoomYasinzai , Nauman Aziz, Aslam Khan, Najeeb-ur –Rehman. Antispasmodic and vasodilator activities of *Morindacitrifolia* root extract are mediated through blockade of voltage dependent calcium channels. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10:2, **2010**
- [49]Anwarul Hassan Gilani, Malik Hassan Mehmood, Khalid HussainJanbaz, Arif-ullah Khan, Sheikh ArshadSaeed. Ethnopharmacological studies on antispasmodic and antiplatelet activities of *Ficuscarica*. *Journal of Ethnopharmacology* 119: 1–5, **2008**
- [50]ŞenayAkkuşÇetinusa, İsmihanGöze, BülentSaraç, NilüferVural.Scavenging effect and antispasmodic activity of the essential oil of *Cyclotrichiumniveum*.*Fitoterapia*, 78: 129–133, **2007**
- [51]T. Gornemann, R. Nayal, H.H. Pertz, M.F. Melzig.Antispasmodic activity of essential oil from *Lippiadulcis*Trev.*Journal of Ethnopharmacology*, 117:166–169, **2008**
- [52]GodefroyMamadou, BouchraMeddah, Nicolas Limas-Nzouzi, AmalAit El Haj, Sophie Bipolo, Etienne Mokondjimobé, LahcenMahraoui, Moulay Abbès Faouzi, Robert Ducroc, YahiaCherrah and Bruno Eto. Antispasmodic phytomedicine, from traditional utilization to rational formulation: functional approach. *Phytopharmacology*, 1(3) : 20-35, Mai **2011**
- [52]H.Leboeuf, A.Fourwet, A.Bouquet et A. Cave. Alcaloides des Annonaceae : composition du *Meiocarpidium lepidotum*Engler et Diels. *Plantes médicinales et phytothérapie*, Tome XI, n° 4, pp 284-288, **1977**
- [54]A. Benmoussa, J. Lamsaouri, M. Ansar, Y. Cherrah, J. Taoufik. Nouveaux arylidènes pyridazine-3-ones substitués: Synthèse et activité psychotrope. *Biologie et santé*, 7(1) : 20-30, **2007**

[55] Michèle Hamonnière, MM. Alain, Michel Lebœuf, Armand Bouquet, André Cavé, M. Maurice-Marie Janot. Le polycarpol, nouveau triterpène isolé de *Polyalthiaoliver* Engl. et de *Meiocarpidium lepidotum* Engl. Et Diels, Annonacées. C. B. Acad. Sc. Paris, t. 282 : 1045-1047, 14 juin **1976**

[56] Silvere Ngouela, Guy Feuya, Jean C. Tchouankeu, Gaston Achoundong, Raymond B.T. Zambou, Etienne Tsamo and Joseph D. Connolly. Meicarpin: A novel lignan from the stem bark of *Meiocarpidium lepidotum* (Annonaceae). Chemical Society of Ethiopia. 18(2): 221-224, **2004**.

[57] Mehtap Gokce, Deniz Dogruer, Mustafa Fethi Sahin. Synthesis and antinociceptive activity of 6-substituted-3-pyridazinone derivatives. *Il Farmaco* 56: 233–237, **2001**

[58] Malick Hellal. Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinone dérivées de l'azélastine : Synthèses et activités anti-cytokine. THESE pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Louis Pasteur (Strasbourg I) Discipline : Chimie Organique Spécialité : Pharmacochimie. pp 66-68, **2007**

[59] S Corsanol, R Vezza, R Scapicchi, S Foresi, G Strappaghettil, GG Nenci, P Gresele. New pyridazinone derivatives as inhibitors of platelet aggregation. *Eur J Med Chem* 30: 627-631, **1995**

[60] Roy E. Gereau, David Kenfack. Le genre *Uvariopsis* (Annonaceae) en Afrique tropicale, avec la description d'une espèce nouvelle du Cameroun. Publications Scientifiques du Muséum national d'Histoire naturelle, Paris, 22 (1) : 39-43, **2000**

[61] Stefano Pieretti, Vittorio Dal Piaz, Rosamra Matucci, Maria Paola Giovannoni, Alessandro Galli. Antinociceptive activity of a 3(2H)-pyridazinone derivative in mice. *Life Sciences*, 65(13):1381-1394, **1999**

[62] Yumi Sugimoto, Yoshinobu Kajiwara, Kazufumi Hirano, Shizuo Yamada, Noriko Tagawa, Yoshiharu Kobayashi, Yoshihiro Hotta, Jun Yamada. Mouse strain differences in immobility and sensitivity to fluvoxamine and desipramine in the forced swimming test: Analysis of

serotonin and noradrenaline transporter binding. *European Journal of Pharmacology* 592: 116–122, **2008**

[63]Manuella P. Kaster, Priscilla K. Ferreira, Adair R.S. Santos, Ana L.S. Rodrigues. Effects of potassium channel inhibitors in the forced swimming test: Possible involvement of l-arginine-nitric oxide-soluble guanylatecyclase pathway. *Behavioural Brain Research* 165: 204–209, **2005**

[64]Gedson Rodrigues de Morais Lima, Camila de Albuquerque Montenegro, Cynthia Layse Ferreira de Almeida, Petrônio Filgueiras de Athayde-Filho, José Maria Barbosa-Filho and Leônia Maria Batista. Database Survey of Anti-Inflammatory Plants in South America: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 12: 2692-2749, **2011**

[65]R. Jothibai Margret, S. Kumaresan and S. Ravikumar. A preliminary study on the anti-inflammatory activity of methanol extract of *Ulvalactuain* rat. *Journal of Environmental Biology*, 30(5) 899-902, Septembre **2009**

[66]N. Wongwitdecha, C. Kasemsook, S. Plasen. Social isolation alters the effect of desipramine in the rat forced swimming test. *Behavioural Brain Research* 167: 232–236, **2006**

[67]Ekhlass Nassar, Hatem A. Abdel-Aziz, Hany S. Ibrahim, Ahmed M. Mansour. Synthesis of Diarylpyrazoles Containing a Phenylsulphone or Carbonitrile Moiety and their Chalcones as Possible Anti-Inflammatory Agents. *Scienta Pharmaceutica*, 79: 507–524, **2011**

[68]Agostino Cilibrizzi, Mark T. Quinn, Liliya N. Kirpotina, Igor A Schepetkin, Jeff Holderness, Richard D. Ye, Marie-Josephe Rabiet, Claudio Biancalani, Nicoletta Cesari, Alessia Graziano, Claudia Vergelli, Stefano Pieretti, Vittorio Dal Piaz, and Maria Paola Giovannoni. 6-Methyl-2,4-Disubstituted Pyridazin-3(2H)-ones: A Novel Class of Small-Molecule Agonists for Formyl Peptide Receptors. *J Med Chem*, 27; 52(16): 5044–5057, Aout **2009**

[69]Jamal Bellakhdar. *Pharmacopée traditionnelle Médecine Arabe ancienne et savoirs populaires*. Edition le Fennec, pp 57, **1997**

[70]Anna Wesołowska, EwaTatarczyńska, AgnieszkaNikiforuk, EwaChojnacka-Wójcik. Enhancement of the anti-immobility action of antidepressants by a selective 5-HT₇ receptor antagonist in the forced swimming test in mice.European Journal of Pharmacology 555: 43–47, **2007**

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحسب بالشر العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

كشفه فارما كولوجي لفعالية مواد من أصل طبيعي و أخرى اصطناعية.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: تيندغي بيكو غاماتا إيفات

المزادة في 13 يناير 1988

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : بيريدازينون ، *Meiocarpidium lepidotum (M L)- la Nigelle(N.S)* ، تسمم
حاد، مفعول فارما كولوجي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : يحي الشراح

أستاذ في علوم الصيدلة

مشرف

السيد : مولاي عباس فوزي

أستاذ في علوم الصيدلة

أعضاء

السيد: محمد أنصار

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد : عبد القادر العتيريس

أستاذ في الصيدلة الجالينوسية