

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE : 2006



N°15

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES
PLANTES ANALGESIQUES DANS LA
REGION DE MARRAKECH (MAROC) :**
**TRAVAUX SUR L'ACTIVITE ANALGESIQUE
ET LA TOXICITE AIGUE DE**
Chenopodium ambrosioides

THESE

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLÔME D'ETAT)**

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 Juin 2006

Par

M. Zakaria CHATER

Né le 07 septembre 1980 à Ben Guerir (MAROC)

TH M 45359

MEMBRES DU JURY

Président :	M. Issa	LO	:Professeur
Membres :	M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	:Professeur
	M. Mamadou	BADIANE	:Maître de Conférences Agrégé
	M. Bara	N'DIAYE	:Maître de Conférences Agrégé
Directeur de thèse :	M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	:Professeur
Directeur de thèse :	M. Mustafa	LEGHSSINI	:Professeur

NOTE AUX LECTEURS

Ce document a été numérisé et mis en ligne par la Bibliothèque Centrale de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR



Bibliothèque Centrale UCAD

Site Web: www.bu.ucad.sn

Mail: bu@ucad.edu.sn

Tél: +221 33 824 69 81

BP 2006, Dakar Fann - Sénégal

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDCINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE

DECANAT & DIRECTION

DOYEN

M. DOUDOU THIAM

PREMIER ASSESSEUR

M. CHEIKH S. B. BOYE

DEUXIEME ASSESSEUR

M. MALICK SEMBENE

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

M. AMADOU TIDIANE LY

Dakar, le 20 mars 2006

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2005–2006

I. MEDECINE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Mamadou	BA	Urologie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neurochirurgie
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie-Chirurgie Générale
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
*M. EL Hadj Malick	DIOP	O-R-L
Mme Thérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne
M. Boucar	DIOUF	Néphrologie
M. Raymond	DIOUF	O.R.L
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
Mme Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
*M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
*M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
*M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique&Cardio-vasculaire
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
Mme Mbayang NIANG	NDIAYE	Physiologie
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
*M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
*M. Youssoupha	SAKHO	Neurochirurgie
Mme Bineta KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Niama DIOP	SALL	Biochimie Médicale
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-virologie

M. Mamadou		SARR	Pédiatrie
§Mme Awa Marie	COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Cheickna		SYLLA	Urologie
M. Seydina Issa Laye		SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdourahmane		SOW	Maladies Infectieuses
M. Housseyn Dembel		SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine		SOW	Médecine Légale
M. Moussa Lamine		SOW	Anatomie-Chirurgie Générale
*M Pape Salif		SOW	Maladies Infectieuses
M. Doudou		THIAM	Hématologie
*M. Cheikh Tidiane		TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa		TOURE	Biochimie Médicale
M. Papa		TOURE	Cancérologie
M. Alassane		WADE	Ophtalmologie.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Moussa		BADIANE	Radiologie
M. Mohamed Diawo		BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Boubacar		CAMARA	Pédiatrie
M. Cheikh Ahmed Tidiane		CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. Jean Marie		DANGOU	Anatomie et Cytologie Patholog.
Mme Anta	TAL	DIA	Médecine Préventive
*M Ibrahima		DIAGNE	Pédiatrie
*M. Massar		DIAGNE	Neurologie
M. Djibril		DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
*+M. Issakha		DIALLO	Santé Publique
*M. Mame Thierno		DIENG	Dermatologie
M. Yémou		DIENG	Parasitologie
M. El Hadj Ibrahima		DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara		DIOP	Cardiologie
M. Mamadou		DIOP	Anatomie
M. Saïd Norou		DIOP	Médecine Interne
M. Alassane		DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
Mme. Elisabeth		DIOUF	Anesthésiologie-Réanimation
M. Mamadou Lamine		DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Saliou		DIOUF	Pédiatrie
M. Ibrahima		FALL	Chirurgie Pédiatrique
§ Mme. Mame Awa		FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar		FAYE	Parasitologie
Mme Gisèle	WOTO	GAYE	Anatomie Pathologique
M. Assane		KANE	Dermatologie
*M. Mouhamadou		MBENGUE	Hépatologie / Gastro-Entérologie
*M. Claude		MOREIRA	Pédiatrie
M. Abdoulaye		NDIAYE	Anatomie-Orthopédie-Traumato
M. Issa		NDIAYE	O.R.L
M. Ousmane		NDIAYE	Pédiatrie
M. Alain Khassim		NDOYE	Urologie
M. Abdou		NIANG	CM / Néphrologie

M.	El Hadji		NIANG	Radiologie
M.	Abdoulaye		SAMB	Physiologie
M.	Moustapha		SARR	Cardiologie
M.	EL Hassane		SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme Nutrition-Diabétologie
*M.	Masserigne		SOUMARE	Maladies Infectieuses
M.	Ahmad Iyane		SOW	Bactériologie-Virologie
Mme.	Haby	SIGNATE	SY	Pédiatrie
M.	Mouhamadou Habib		SY	Orthopédie-Traumatologie
M.	Omar		SYLLA	Psychiatrie
M.	Alé		THIAM	Neurologie

MAITRES-ASSISTANTS

Mme	Aïssata	LY	BA	Radiologie
M.	EL Hadj Amadou		BA	Ophthalmologie
Mme	Mariama	GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M.	Momar Codé		BA	Neurochirurgie
Mme	Ndèye Méry	DIA	BADIANE	Maladies Infectieuses
M.	Mamadou Diarrah		BEYE	Anesthésie-Réanimation
M.	El Hadj Souleymane		CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
Mme.	Mariama Safiétou	KA	CISSE	Médecine Interne
M.	André Vauvert		DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
M.	Ahmadou		DEM	Cancérologie
M.	Bay Karim		DIALLO	O.R.L
M.	Saïdou		DIALLO	Rhumatologie
M.	Maboury		DIAO	Cardiologie
M.	Alassane		DIATTA	Biochimie Médicale
M.	Madieng		DIENG	Chirurgie Générale
M.	Saliou		DIOP	Hématologie
Mme.	Sokhna	BA	DIOP	Radiologie
Mme	Fatou	SENE	DIOUF	Neurologie
Mme	Awa Oumar	TOURE	FALL	Hématologie
Mme	Mame Coumba	GAYE	FALL	Médecine Légale
M.	Pape Ahmed		FALL	Urologie
M.	Oumar		FAYE	Histologie-Embryologie
M.	EL Hadj Fary		KA	Clinique Médicale/Néphrologie
M.	Oumar		KANE	Anesthésie-Réanimation
*M.	Abdoul Aziz		KASSE	Cancérologie
M.	Abdoulaye		LEYE	Clinique Médicale / Médecine Interne
+ M.	Ismaïla		MBAYE	Médecine du Travail
Mme	Ndèye Maïmouna	NDOUR	MBAYE	Médecine Interne
M.	Mamadou		MBODJ	Biophysique
+ M.	Philipe Marc		MOREIRA	Gynécologie
*M.	Papa		NDIAYE	Médecine Préventive
*M.	Cheikh Tidiane		NDOUR	Maladies Infectieuses
M.	Jean Marc	Ndiaga	NDOYE	Anatomie
Mme	Marie	DIOP	NDOYE	Anesthésie-Réanimation
M.	Ndaraw		NDOYE	Neurochirurgie
M.	Oumar		NDOYE	Biophysique

M. Gabriel	NGOM	Chirurgie Générale
Mme Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
M. Abdoulaye	POUYE	CM / Médecine Interne
Mme Paule Aïda NDOYE	ROTH	Ophtalmologie
Mme Anne Aurore	SANKALE	Chirurgie Générale
Mme Anna	SARR	Médecine Interne
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Gora	SECK	Physiologie
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
Mme Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
Mme Aïda	SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie
M. Silly	TOURE	Stomatologie
Mme Aïssatou Magatte	WANE	Ophtalmologie
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

ASSISTANTS

M. Abdoulaye	BA	Physiologie
Mme Nafissatou Ndiaye	BA	Anatomie Pathologique
Mme Maty Diagne	CAMARA	Institut de Santé &
Développement		
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
Mme Fatou Diallo	AGNE	Biochimie Médicale
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Babacar	FAYE	Parasitologie
M. Assane	NDIAYE	Anatomie
M. Jean Louis Abdourahim	NDIAYE	Parasitologie
M. Mor	NDIAYE	Médecine du Travail
M. Mamadou Moustapha	SARR	Physiologie
*M. Ibrahima	SECK	Médecine Préventive
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive

CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Idrissa	BA	Pédopsychiatrie
M. Mamadou Lamine	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mame Salimata DIENE	COLY	Neurochirurgie
M. Mamadou	COUME	Médecine Interne
M. Abdoulaye	DANFA	Psychiatrie
M. Daouda	DIA	Médecine Interne I
Mme Ndèye Ramatoulaye	DIAGNE	Pédiatrie
M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Générale
M. Ansoumana	DIATTA	Pneumophtisiologie

* M. Babacar	DIAO	Urologie
* M. Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie
M. Papa Adama	DIENG	Chirurgie Thoracique & Cardio.
Vasc.		
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-traumatologie
Mme Marie Edouard Faye	DIEME	Gynécologie Obstétrique
M. Pape Saloum	DIOP	Chirurgie Générale
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
M. Sylvie Audrey G.	DIOP	Maladies infectieuses
M. Amadou Lamine	FALL	Pédiatrie
M. Lamine	FALL	Pédopsychiatrie
M. Pape Macoumba	GAYE	Cancéro-radiothérapie
*M. Serigne Modou KANE	GUEYE	Gynécologie-Obstétrique
M. Ousmane	KA	Chirurgie Générale
M. Adama	KANE	Cardiologie
Mme Yacine Dia	KANE	Pneumophtisiologie
M. Ibrahima	KONATE	Chirurgie Générale
Mme Fatimata	LY	Dermatologie
M. Noël Magloire	MANGA	Maladies Infectieuses
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M. Magatte	MBAYE	Gynécologie Obstétrique
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
M. Malick	NDIAYE	O.R.L.
Mme Marième	NDIAYE	Psychiatrie
M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie
*M. Souhaïbou	NDONGO	Médecine Interne
M. Lamine	NIANG	Urologie
Mme Marguerite Edith D.	QUENUM	Ophtalmologie
M. André Daniel	SANE	Orthopédie-Traumatologie
M. Jean Claude François	SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme Fatou Samba D. NDIAYE	SENE	Médecine Interne
M. Alioune Badara	THIAM	Neurochirurgie
Mme Nafissatou Oumar	TOURE	Pneumologie

ATTACHES-ASSISTANTS

Mme Marie Joseph	DIEME	Anatomie Pathologique
Mme Roughyatou	KA	Bactériologie - Virologie
Mme Fatou Bintou SAR	SARR	Physiologie
M. Mohamed Naniboliot	SOUMAH	Médecine légale

+ disponibilité

* Associé

§ Détachement

II. PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
Mme Aïssatou Gaye	DIALLO	Bactériologie-Virologie
+ M. Alioune	DIEYE	Immunologie
M. Pape Amadou	DIOF	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
* M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
* M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
* M. Omar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
* M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Yérim Mbagnick	DIOF	Chimie Analytique
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
Mme. Philomène	LOPEZ SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

MAITRES-ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Tandakha Ndiaye	DIEYE	Immunologie
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Modou	LO	Botanique
M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
Mme. Maguette D.SYLLA	NIANG	Biochimie Pharmaceutique
Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Orga.
M. Guata yoro	SY	Pharmacologie et Pharmacodynamie

ASSISTANTS

Mme Rokhaya Ndiaye	DIALLO	Biochimie Moléculaire
M. William	DIATTA	Botanique
MelleThérèse	DIENG	Parasitologie

M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Alioune Dior	FALL	Pharmacognosie
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique & Chimie Orga.
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie Pharmaceutique
M. Pape Madiéye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Gora	MBAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Aïssatou	GUEYE NDIAYE	Bactériologie-Virologie
M. Daouda	NDIAYE	Parasitologie
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
M. Awa NDIAYE	SY	Pharmacologie
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

ATTACHES

M. Djibi	FAYE	Pharmacie Galénique
Mme Oumou	BARRY KANE	Toxicologie
M. Idrissa	NDOYE	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Madiagne	SAKHO	Chimie Analytique
M. Serigne Omar	SARR	Chimie Analytique & Bromatologie

* Associé

+ Disponibilité

III. CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEUR TITULAIRE

§ Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

*M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale	
§ Mme Charlotte	FATY	NDIAYE	Chirurgie Buccale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie	

MAITRES ASSISTANTS

Mme Aïssatou	TAMBA	BA	Pédodontie-Prévention
Mme Khady	DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M. Henri Michel		BENOIST	Parodontologie
M. Daouda		CISSE	Odontologie Prév. et Sociale
*M. Falou		DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
Mme Adam Marie	SECK	DIALLO	Parodontologie
Mme Fatou		DIOP	Pédodontie-Prévention
M. Malick		FAYE	Pédodontie
Melle Fatou		GAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Abdoul Wahab		KANE	Odontologie Cons. Endodontie
*M. Pape Ibrahima		NGOM	Orthopédie Dento Faciale
*M. Mohamed Talla		SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye	DIA	TINE	Chirurgie Buccale
M. Babacar		TOURE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Abdoul Aziz		YAM	Pédodontie-Prévention

ASSISTANTS

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
M. Khaly	BANE	O.C.E.
*M. Khalifa	DIENG	Odontologie Légale
*M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
M. Babacar	FAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Daouda	FAYE	Odontologie Prév. et Sociale
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Prév. Sociale
*M. Malick	MBAÏE	Odontologie Cons. Endodontie
M. El Hadj Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire

M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Paul Débé	NIANG	Chirurgie Buccale
Mme Farimata youga DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Mouhamed	SARR	Odontologie Cons. Endodontie
M. Saïd Nourou	TOURE	Prothèse Dentaire

ATTACHES

Mme Bineta Cathérine GASSAMA	BARRY	Chirurgie Buccale
Mme Mame Coumba	GUEYE	Odontologie Pédiatrique
M. Alpha	KOUNTA	Chirurgie Buccale
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales
Melle Fatou	LEYE	O.C.E.

* Associé

§ Détachement

Dédicaces

A mes très chers parents

J'ai toujours attendu avec une grande impatience ce jour où de manière solennelle et devant l'ensemble de mes maîtres, condisciples et amis, je vous témoignerai toute la gratitude d'un fils qui s'est toujours vanté de vous avoir comme père et mère.

Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon amour, de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation et mes longues années d'études.

Vos sacrifices constants et démesurés pour mon éducation, vos prières et vos conseils m'ont permis d'atteindre le but désiré.

Ce travail, et ce que je suis aujourd'hui sont le fruit de toutes les peines et tous les sacrifices que vous n'avez cessé de déployer.

Puisse dieu, tout puissant, vous procurer bonne santé et longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler...

A la mémoire de mes grands-parents

En ce jour mémorable, j'ai bien voulu que vous soyer parmi nous.

Votre soutien, vos prières sont pour moi, indélébiles et resterons présents dans mon esprit et gravé dans mon cœur.

Que la clémence de dieu règne sur vous et que la miséricorde apaise vos âmes.

A mes trois chers frères : Amine, Youssef, Yassine

L'amour fraternel et la solidarité familiale n'ont jamais été de vains mots dans notre famille. Nous en rendons grâce à dieu et le prions de nous assister encore et toujours.

Que ce travail soit l'expression de mon attachement, mon profond amour, mon affection et mes sentiments fraternels les plus sincères et chers que j'ai pour vous.

Puisse ALLAH vous procurer santé et longue vie pleine de succès et bonheur.

A ma cousine et soeur Asmaa, son mari Saïd ainsi que leur adorable enfant Hamza

Votre soutien moral a toujours été pour moi un grand réconfort.

Les mots ne seront jamais assez forts pour vous exprimer ce que vous représentez pour moi.

Puisse ce travail témoigner ma vive reconnaissance et mon grand attachement.

A mes oncles et tantes & A mes cousins et cousines

Je vous remercie pour vos prières qui m'ont accompagnées jusqu'à ce jour.

Je vous dédie ce travail, en témoignage de mon profond amour.

*A ma famille du Sénégal : Monsieur Mohammed taïb
BENJELOUN, Mme Zakia BENJELOUN, ainsi que leurs
enfants Mohammed et Fatima*

*Vous m'avez chaleureusement accueilli au sien de votre famille et m'avez traité
comme votre propre fils.*

*Votre désir d'aider les gens, votre grandeur d'âme et votre générosité resteront
toujours gravé dans mon cœur.*

*Aujourd'hui, je ne trouve pas les mots exacts pour vous affirmer mon infinie
gratitude, mon admiration et mon profond respect.*

Que ce travail soit l'expression de la profonde affection que je vous porte.

*A mon oncle : Le professeur Mustafa OULNE, sa femme
Mme Latifa ainsi que leurs enfants yassine et yasmine*

*Votre appui et vos encouragements m'ont beaucoup aidé à surmonter toutes les
embûches et les obstacles que j'ai eus durant mes années d'études.*

*Vous avez largement contribué à l'élaboration de ce travail grâce à votre
compréhension, votre générosité, votre disponibilité et votre aide.*

Veillez trouvez dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Aux familles : EL Hanafi, Ettazi, El hathoute, Mouafak, Allali

C'est avec beaucoup d'émotions que je vous dédie ce travail

*Qu'il me soit permis, aujourd'hui, d'exprimer ma gratitude et mon profond
respect.*

A mes amis et frères :

Zouheir A., Mehdi B., Lotfi S., Youssef K., Yassir A., Salah A., Soufyane A.

En souvenir des moments inoubliables passés ensemble, vous resterez toujours les amis intimes et les frères exemplaires.

Puisse ALLAH renforcer davantage les liens solides de fraternité qui nous unissent.

A mes amis de Dakar

Fairouz B., Nabila E., Bely S., Daouda K., Driss R., N'gouda S., Bacari B., Patrik D., Madieng M., Ibrahima D.,

Je souhaite à chacun de réussir dans la voie qu'il s'est tracé.

A mes amis de Ben guerir qui ont suivis mes pas à Dakar

Hassan Z., Soufiane B., Nourdine O., Laila O. Issam S.

*En témoignage de la solidarité et de la durée de notre amitié, Merci pour tout
Que ce travail soit l'expression de la profonde affection que je vous porte.*

A mes amis de Ben guerir

Saïd J., Dr. Mohammed B., Tarik A., Abd elhak A., Abd eljalil A., Abd elaziz B.

A mes camarades de la promotion « Pr. Aminta sall DIALLO »

Vous m'avez prouvé une amitié indéfectible tout au long de ces années.

Que ce travail soit le témoignage des sentiments fraternels que j'ai pour vous

A tous les étudiants de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie de Dakar

Courage et Persévérance

A tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail

Remerciements

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY
MONSIEUR LE PROFESSEUR ISSA LÔ*

*C'est un immense honneur que vous nous faites, en acceptant de
présider le jury de cette thèse.*

*Nous avons toujours été inspiré de votre sagesse, de vos qualités
humaines et professionnelles.*

*Votre rigueur, Votre disponibilité et votre attachement envers vos
étudiants font de vous un maître appréciable et apprécié.*

*Veillez recevoir, monsieur le professeur, l'expression de notre profond
respect.*

*A NOTRE MAITRE, JUGE ET DIRECTEUR DE
THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR
CHEIKH SAAD-BOOH BOYE*

Nous sommes très sensibles pour l'amabilité et la facilité avec lesquelles vous avez accepté de diriger cette thèse.

Votre goût du travail et vos qualités humaines ainsi que professionnelles n'ont cessé de susciter notre grande admiration et resteront pour nous un modèle.

Votre grande disponibilité, malgré vos nombreuses préoccupations, votre gentillesse et vos éminentes qualités intellectuelles et humaines sont connues de tous.

Veillez accepter, cher maître, nos vifs remerciements et notre profonde gratitude pour l'aide précieuse que vous nous avez accordée pour réaliser ce travail.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE, MONSIEUR LE
PROFESSEUR MAMADOU BADIANE,
Maître de conférences agrégé*

Nous vous sommes infiniment reconnaissant pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Plus qu'un honneur, c'est une joie pour vous compter parmi nos juges et de pouvoir profiter de vos compétences.

La volonté de transmettre votre savoir avec clarté, amabilité et chaleur, force notre admiration.

L'occasion ne pouvait être mieux choisie pour vous dire, même si d'autres l'ont déjà fait, combien vous êtes admiré par les étudiants

Nous vous prions, monsieur le professeur d'accepter nos vifs remerciements et notre profonde reconnaissance.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE, MONSIEUR LE
PROFESSEUR BARA N'DIAYE
Maître de conférences agrégé*

La spontanéité et la chaleur avec lesquelles vous avez accepté de siéger dans notre jury, confirment vos immenses qualités.

Votre modestie, votre humanisme, votre disponibilité et votre rigueur scientifique suscitent l'admiration de tous.

Vos hautes qualités humaines et la qualité de votre enseignement nous ont profondément marqués.

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

*A NOTRE CO-DIRECTEUR MONSIEUR LE
PROFESSEUR MUSTAFA LEGHSSINI
Professeur de phytochimie*

Sans votre soutien permanent, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé.

Les moments passés à vos côtés m'ont permis de découvrir vos qualités intellectuelles et un exemple de disponibilité et de simplicité

Soyez assuré de notre grande estime et de notre parfaite reconnaissance.

« Par délibération, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elles n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »

ABREVIATIONS

2-AG	2-Arachidonyl glycérol
CGRP	Calcitonine Gene Related Peptides
IASP	Association internationale pour l'étude de la douleur
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid
PCK	Protéine kinase C
PEA	Palmitoyléthanolamide
PIA	Pourcentage d'inhibition de l'algie
SM	Solution mère
SMT_r	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive.
SP	Substance P
THC	Tétrahydrocannabinol

SOMMAIRE

Introduction..... 1

Première partie : GENERALITES SUR LA DOULEUR ET LA NOCICEPTION

I- INTRODUCTION.....	4
II- DEFINITIONS.....	5
III- CLASSIFICATION DES DOULEURS	7
III-1- Douleurs neurogènes	7
III-2- Douleurs par excès de nociception ou douleurs nociceptives.....	8
III-3- Douleurs psychogènes.....	9
IV- ETIOLOGIES DES DOULEURS.....	9
V- PHYSIOPATHOLOGIE.....	10
V-1- Définitions	11
V-2- Les voies nociceptives	12
V-3- Mécanismes de sensibilisation des nocicepteurs et genèse de la douleur	12
V-3-1- Genèse du signal nociceptif.....	13
V-3-2- Sensibilisation des nocicepteurs.....	13
V-3-3- Intégration de la douleur au niveau médullaire.....	16
V-3-4- Réflexe d'axone et libération des neuropeptides.....	17
V-3-5- La substance P (SP).....	18
V-4- Les systèmes de contrôle de la douleur.....	19
V-4-1- Contrôle dit « de la porte ».....	19
V-4-2- Contrôles neurochimiques.....	20
V-4-3- Contrôle inhibiteur diffus induit par une stimulation nociceptive	21
VI- EVALUATION DE LA DOULEUR ET METHODES DE MESURE	21
VI-1- Evaluation de la douleur.....	21
VI-2- méthodes de mesure	22

VI-2-1- Echelle visuelle analogique ou EVA.....	23
VI-2-2- Echelle numérique ou EN.....	23
VI-2-3 Echelle verbale simple ou EVS.....	24
VII- PRISE EN CHARGE DES DOULEURS ET OPTIONS THERAPEUTIQUES.....	25

Deuxième partie : PRINCIPES ACTIFS ANALGESIQUES D'ORIGINE VEGETALE

I- CANNABINOÏDES.....	30
I-1- Historique.....	31
I-2- Présentation du <i>Cannabis sativa</i>	32
I-3- Le système cannabinoïde endogène.....	33
I-3-1- Les récepteurs cannabinoïdes.....	33
I-3-1-1- <i>Les récepteurs CB₁</i>	33
I-3-1-2- <i>Les récepteurs CB₂</i>	34
I-3-2- Les médiateurs cannabinoïdes.....	35
I-3-2-1- <i>Ligands endogènes des récepteurs CB₁</i>	35
I-3-2-2- <i>Ligands endogènes des récepteurs CB₂</i>	36
I-4- Implication du système cannabinoïde dans l'analgésie...	36
I-4-1- Implications périphériques.....	36
I-4-2- Implications centrales.....	37
I-4-3- Médiateurs impliqués.....	38
I-4-4- Synergie d'action entre opioïdes et cannabinoïdes...	39
I-5- Pharmacologie du système cannabinoïde.....	40
I-5-1- Etudes animales.....	41
I-5-2- Etudes cliniques.....	42
II- LES OPIACEES.....	43
II-1-Historique.....	44
II-2-Présentation du pavot.....	45

II-3-Les molécules analgésiques extraites de l'opium.....	46
II-3-1- Morphine.....	46
II-3-2- La Codéine.....	47
II-3-3- relations structure-activité.....	48
II-3-3-1- <i>L'hydroxyle phénolique</i>	48
II-3-3-2- <i>La fonction alcool en 6</i>	49
II-3-3-3- <i>Le groupe N-méthyle</i>	49
II-4- Pharmacologie du système opioïde.....	50
II-4-1- Récepteurs opioïdes.....	50
II-4-2- Les récepteurs opioïdes périphériques.....	51
II-4-3- Les produits interférant avec le système opioïde.....	52
II-4-4- L'analgésie par opioïdes, serait la résultante d'un équilibre entre systèmes antinociceptifs et pronociceptifs.....	53
II-4-4-1- <i>Le paradoxe des substances opiacées</i>	54
II-4-4-2- <i>L'activation simultanée des systèmes facilitateurs et inhibiteurs de la nociception et tolérance</i>	56
II-4-4-3- <i>Mise en jeu de la boucle de rétrocontrôle positif</i>	56
III- LES SALICYLÉES.....	57
III-1- Historique.....	58
III-2- Plantes à salicylées.....	59
III-3- Propriétés pharmacologiques.....	60
III-3-1- L'acide salicylique.....	60
III-3-2- L'acide acétylsalicylique.....	61
III-3-3- Avantages probables.....	62
IV- LA CAFEINE.....	62
VI-1- Propriétés pharmacologiques et indications.....	63
VI-2- Médicaments à base de caféine.....	64

Troisième partie : TRAVAUX PERSONNELS

I-PRESENTATION DE LA ZONE D'ETUDE.....	66
I-1- Relief.....	66
I-2- Découpage administratif.....	66
I-3- Infrastructures.....	66
I-4- Les principales ressources de la région.....	67
I-5- Population.....	67
I-6- Enseignement.....	67
I-7- Infrastructures sanitaires.....	68
I-8- Personnel de santé.....	68
I-9 -Profil sanitaire.....	68
I-10- Position géographique de Marrakech.....	69
II-OBJECTIFS ET METHODOLOGIE	70
II-1- Enquête ethnobotanique.....	70
II-1-1- Objectifs.....	70
II-1-2- Méthodologie.....	70
II-1-2-1- <i>Instrument de collecte de données</i>	71
II-1-2-2- <i>Critères de sélection des personnes interrogées</i>	71
II-2- Investigation de la plante la plus citée.....	72
II-2-1- Objets.....	72
II-2-2- Buts.....	72
II-2-3- Matériel et méthode.....	73
II-2-3-1- <i>Etude phytochimique</i>	73
II-2-3-1-1- Recherche des saponines.....	73
II-2-3-1-2- Recherche des alcaloïdes.....	73
II-2-3-1-3- Recherche des composés phénoliques.....	74
II-2-3-1-4- Recherche des dérivés quinoniques.....	74

III-2-1-3- Description botanique de <i>C. ambrosioides</i>	99
III-2-2- Répartition géographique.....	100
III-2-3- Phytochimie de <i>Chenopodium ambrosioides</i>	100
III-2-4- Ethnopharmacologie de <i>C. ambrosioides</i>	101
III-3- Investigations phytochimiques	102
III-4- Etude de l'activité antalgique.....	103
III-5- Etude toxicologique.....	104
IV- DISCUSSION.....	105
Conclusion	109
Annexe	113
Références bibliographiques	116

INTRODUCTION

Les plantes utilisées en médecine traditionnelle suscitent un intérêt croissant et font de plus en plus fréquemment l'objet d'études portant sur leurs propriétés thérapeutiques et leurs constituants. Aujourd'hui 80% de la population mondiale trouve encore sa médication dans la médecine traditionnelle [122] et parmi les médicaments disponibles sur les marchés mondiaux, un pourcentage élevé trouve son origine dans le monde végétal.

La médecine arabe, qui acheva pratiquement de se constituer aux environs du X^{ème} siècle, conserva du savoir et de la sagesse antique, une très forte empreinte. Le prophète Mohamed « que la prière et le salut soient sur lui », laissa 300 hadiths concernant la santé, dans ces hadiths nous avons recensé 37 plantes. [55]

Grâce à une position géographique privilégiée et des conditions climatiques favorables, le Maroc possède une flore diversifiée : environ 4200 espèces et sous espèces réparties entre 130 familles et 940 genres [55,109]. Le nombre de plantes médicinales et aromatiques économiquement exploitable est estimé à 600 espèces parmi lesquelles, quelques dizaines seulement sont effectivement exploitées dans des conditions artisanales. [8]

Les données empiriques de la médecine traditionnelle marocaine constituent un véritable patrimoine culturel. Ses indications doivent être vérifiées par des études scientifiques afin d'écartier toute utilisation non fondée ou même dangereuse. Notre contribution dans ce domaine consiste à valoriser les ressources végétales marocaines par une meilleure connaissance des données pharmacologiques et phytochimiques relatives à ce patrimoine.

Nous nous intéressons dans le premier chapitre de notre travail personnel aux plantes utilisées comme analgésiques dans la pharmacopée traditionnelle marocaine. A cet égard, nous avons mené une enquête ethnobotanique au niveau des herboristes et tradipraticiens, dans la région de Marrakech.

Parmi les espèces utilisées en médecine traditionnelle marocaine, *Chenopodium ambrosioides* L. « ansérine » ; connue communément au Maroc sous le nom de « Mkhinza » a retenu notre attention. Cette plante est très utilisée par la population marocaine pour lutter contre la fièvre et la douleur. Plusieurs travaux ont été réalisés afin d'évaluer les propriétés biologiques de cette plante, notamment l'activité antipyrétique [109], cependant, et à notre connaissance, l'évaluation de l'activité analgésique de l'ansérine n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacologique [46,56,108,125]. Nous allons procéder alors, à des essais phytochimiques d'identification des groupes susceptibles de fournir des composés à intérêt thérapeutique mais aussi à une évaluation de l'activité analgésique de cette plante vis-à-vis d'une douleur provoquée chez le rat. Ce travail de laboratoire sera le sujet du deuxième chapitre de notre travail personnel.

Une première partie bibliographique portant d'une part sur la douleur et la nociception et d'autre part sur les principes actifs analgésiques d'origine végétale, nous permettra une meilleure présentation de notre modeste travail.

Première partie

GENERALITES
SUR LA DOULEUR
ET
LA NOCICEPTION

I- INTRODUCTION

La douleur n'est pas une fatalité, elle constitue le plus fréquent des motifs de consultation médicale ou d'appel à domicile en pratique quotidienne [95]. C'est un symptôme difficile à appréhender, subjectif et très variable d'un individu à l'autre [42]. L'étude de la douleur est très difficile car, à la douleur proprement dite s'ajoutent les réactions personnelles du sujet : angoisse, anxiété, réactions psychiques. C'est ainsi que, dans certains cas, l'utilisation de placebos soulage le malade aussi bien que les analgésiques. [117]

Le rôle fondamental de la sensation douloureuse en fait aussi toute la complexité. En effet, il n'y a rien de plus subjectif que la douleur. Une affection minime peut être à l'origine de douleurs intolérables chez certains patients à la personnalité hystérique ou hypochondriaque, alors qu'une maladie grave n'est pas forcément douloureuse. Dans tous les cas, la sensation douloureuse dépend en grande partie de sa dimension affective et psychologique.

Autrefois, on avait tendance à négliger la douleur, ou à la traiter uniquement si le malade l'exigeait. On entrait ainsi dans un cercle sans fin, où le patient réclamait beaucoup et qui donnait lieu à une escalade thérapeutique, voire souvent, à un surdosage de médicaments antalgiques.

Aujourd'hui, il existe des médecins et des services spécialisés dans le traitement de la douleur, qui interviennent spécifiquement contre ce symptôme, ce qui permet de donner des médicaments moins puissants et en moindre quantité. [42]

II- DEFINITIONS

Nous ne ferons que rappeler la signification de la douleur selon les visions littéraires et professionnelles (médicales).

- Du point de vue littéraire, la douleur est définie par : [36,99]
 - ♦ Une Sensation pénible, désagréable, ressentie dans une partie du corps.
Ex : Les douleurs de l'accouchement.
 - ♦ Un Sentiment pénible, une souffrance morale.
Ex : La douleur de perdre un être cher.

- La psychiatrie définit la douleur morale comme une tristesse profonde, accompagnée d'auto-accusations injustifiées, symptôme d'un état dépressif. [99]
- Selon l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP), la douleur se décrit comme « une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire, réelle ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion ». [95]

Quoique incomplète cette définition a deux avantages [57]. Elle reconnaît le fait que :

La douleur est une expérience subjective, complexe, multidimensionnelle, composée à la fois d'éléments sensoriels et affectifs. Dans bien des situations la composante affective est plus importante, c'est elle qui détermine la motivation à l'action. L'ampleur de la composante affective va être influencée par l'expérience du passé « mémoire » et le contexte présent « éléments cognitifs ».

Ex : Une douleur épigastrique dans le contexte d'un repas trop copieux ou celui d'un cancer de l'estomac.

La relation entre la grandeur d'une lésion tissulaire et l'amplitude de la réponse de l'organisme à cette lésion est pour le moins floue. Hors des conditions très strictes du laboratoire, il est difficile de prédire l'intensité de la perception douloureuse en fonction de la lésion tissulaire.

Ex : Plus de la moitié des traumatisés de la route rapportent ne pas avoir perçu de douleur significative dans les suites immédiates de l'accident.

III- CLASSIFICATION DES DOULEURS

III-1- Douleurs neurogènes

Ces douleurs sont liées à la destruction ou à la lésion d'une structure nerveuse périphérique « nerf » ou centrale « tissu médullaire ou tronc cérébrale ».

Les douleurs neurogènes périphériques ou centrales ont des caractéristiques sémiologiques communes. L'écoute du patient est essentielle puisqu'il indique lui-même le mécanisme de sa douleur.

Typiquement, la douleur est présente dès le réveil, persistant toute la journée avec renforcement éventuel le soir ou à la fatigue. Paradoxalement, le patient dort parfaitement la nuit et n'est jamais réveillé par un accès de nociception et en dehors de tout problème psychologique associé.

Fréquemment il existe des paroxysmes de forte intensité et de courte durée « décharges électriques, élancements » qui peuvent prostrer le patient, celui-ci connaît des manœuvres de contre stimulation qui améliorent voire suppriment transitoirement ses douleurs.

Contrairement aux douleurs par excès de nociception, les douleurs neurogènes sont peu sensibles voire insensibles, aux antalgiques périphériques et centraux et aux blocs anesthésiques. [15,38,67,88]

III-2- Douleurs par excès de nociception ou douleurs nociceptives:

La douleur nociceptive tire son nom du fait qu'elle a pour origine la stimulation d'un récepteur qui transmet au cerveau un message interprété comme étant une douleur.

Ce récepteur peut être de deux types :

- Nocicepteur (d'où le nom de douleur nociceptive)
- Récepteur de l'étirement qui, soumis à une certaine tension d'étirement, envoie au cerveau un message de douleur.

En effet, ce sont les douleurs les plus fréquemment ressenties dans la vie quotidienne, et dans la plupart des pathologies d'origine somatique, elles constituent un signal d'alarme utile qui amène le patient à adopter une attitude de protection de son corps vis-à-vis d'une stimulation externe ou à consulter un médecin pour objectiver la cause de cette douleur et pouvoir ainsi la traiter.

Il apparaît cependant que certaines pathologies somatiques « cancer du poumon » peuvent dans leur début s'installer et se développer sans que les nocicepteurs signalent l'altération tissulaire et que le patient ne ressente une douleur.

Si la topographie correspond fréquemment à la localisation de la lésion, il existe certaines pathologies où l'on constate une dissociation topographique entre lésion et douleur : ceci peut constituer un piège diagnostic. [17,38,67]

III-3- Douleurs psychogènes

Ces douleurs sont évoquées le plus souvent sur un mode majeur que les examens cliniques et paracliniques ne permettent pas de rattacher à une cause évidente.

Ces douleurs sont dues le plus souvent à des drames affectifs « divorce, deuil » ou socio-professionnels « chômage, reclassement non accepté ».

Le patient est souvent anxieux, irritable, voire agressif. Il a des troubles de sommeil fréquents.

Plusieurs points communs les caractérisent : [67]

- ✓ Le territoire douloureux ne correspond à aucune topographie nerveuse.
- ✓ La description est variée dans le temps « d'un moment à l'autre, et entre deux consultations différentes »
- ✓ Les qualificatifs utilisés : « intense », alors qu'il peut parler de sa douleur pendant des heures sans expression douloureuse.

IV- ETIOLOGIES DES DOULEURS

De nombreuses enquêtes épidémiologiques sur les douleurs ont été faites dans de multiples pays.

Une étude observationnelle transversale Française [95], étalée sur une période d'un mois « entre février et mars 2002 », a été menée à l'occasion d'une consultation auprès d'un échantillon de médecins généralistes et rhumatologues, tirés au sort sur l'ensemble du territoire français métropolitain. Elle s'adressait à des patients adultes vus en consultation ou lors d'une visite à domicile par un médecin généraliste ou un rhumatologue. Les patients présentaient une douleur

modérée à sévère. 4966 questionnaires ont été remplis par 518 médecins investigateurs, dont 15% étaient des rhumatologues. L'ensemble des données a fait l'objet d'un contrôle informatique de cohérence. 90 questionnaires (soit 1,8%) ont été éliminés de l'analyse pour non-respect des critères d'inclusion: « patients âgés de moins de 17 ans ou présentant une douleur légère », l'analyse a donc porté sur 4876 dossiers, cette étude a permis d'obtenir les résultats suivant : (Tableau I)

Tableau I : Pathologies responsables de la douleur. [95]

Pathologie	Nombre de patients	pourcentage
Rhumatologie hors rachis	1311	26,89%
Rachis hors radiculalgie	1465	30,05%
Neurologique	645	3,23%
Séquelles post-traumatiques	511	10,58%
Séquelles post-chirurgicales	332	6,81%
Viscérale	115	2,36%
cancéreuse	162	3,32%
ORL	195	4,00%
Autre	303	6,21%
TOTAL	5044*	103,45%*

*Plusieurs réponses simultanées

V- PHYSIOPATHOLOGIE

La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques où trois étapes vont se succéder :

- L'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et son passage dans la fibre nerveuse périphérique ;
- Le relais et la modulation au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière « convergence, amplification, blocage des influx » ;
- L'intégration au niveau du cerveau qui le transforme en message conscient « sensation précise et retentissement émotionnel et affectif » ;

A chaque étape, il existe des mécanismes d'amplification de l'influx, mais également de frein physiologique, d'où il ressort un message qui arrive au cerveau, où il est intégré comme douleur. [91]

V-1- Définitions

Stimulus nociceptif : un stimulus est dit nociceptif lorsqu'il est capable de produire une lésion tissulaire « stimulus qui porte atteinte à l'intégrité de l'organisme ».

Nocicepteur : récepteur préférentiellement sensible à un stimulus nociceptif ou à un stimulus qui deviendrait nociceptif s'il se prolongeait. Les nocicepteurs sont en général des terminaisons libres « extrémités distales de l'axone » [15]. On distingue 2 groupes fonctionnellement distincts : [91]

① **Les nocicepteurs mécanorécepteurs** : Ces nocicepteurs répondent à des stimuli mécaniques intenses. La partie réceptrice est les terminaisons libres d'axones myéliniques appelées fibres **A δ** (1-5 μm de diamètre, vitesse de conduction 4– 30 ms^{-1}). Leur champ récepteur est d'environ 2-3 mm.

② **Les nocicepteurs polymodaux** : Ce sont les terminaisons libres d'axones amyéliniques très fins appelés fibre **C** (0.3 – 1.5 μm de diamètre, vitesse de conduction 0.2 – 1 ms^{-1}). Ces récepteurs répondent non seulement à des stimuli

mécaniques intenses mais aussi à la chaleur (45 – 60°C) et à des stimuli chimiques nociceptifs.

V-2- Les voies nociceptives

L'influx douloureux est véhiculé par deux grandes voies : [50]

- La voie de la sensation, correspondant à la douleur rapide, véhiculée par les fibres A δ , responsables de la douleur localisée et précise capable de discriminer la topographie et la qualité, rejoignant le thalamus latéral par le faisceau néospinothalamique puis le cortex sensitif.

- La voie de la douleur tardive diffuse, véhiculée par les fibres C amyéliniques, responsables de la douleur diffuse lente, rejoignant après relais au niveau des structures du tronc cérébral, le thalamus médian par la voie paléospinothalamique puis les structures limbiques et le cortex frontal avec intégration émotionnelle, mémorisation et adaptation comportementale « fuite, anticipation »

Cette dichotomie entre un système qualitatif d'analyse rapide spatio-temporelle de la douleur et un système lent véhiculent la douleur diffuse se retrouve à tous les étages de la transmission sensitive nociceptive. [91]

V-3- Mécanismes de sensibilisation des nocicepteurs et genèse de la douleur

Peu importe le processus sous-jacent, l'aboutissement final de la douleur peut être compris comme le déclenchement d'un mécanisme inflammatoire entraînant la production de nombreuses substances chimiques, dont particulièrement les prostaglandines, qui à leur tour viennent pour sensibiliser des millions de nocicepteurs présents dans la région. [88]

Pour que la stimulation des nocicepteurs soit ressentie comme douleur au niveau du cerveau, il faut absolument que tout le réseau neurologique conduisant les influx douloureux à partir du récepteur jusqu'au cortex cérébral sensitif soit absolument intègre dans son état et dans ses fonctions, sinon le cerveau recevrait des informations erronées. [15,38]

V-3-1- Genèse du signal nociceptif

Un stimulus douloureux peut avoir plusieurs origines : mécanique, thermique, électrique, chimique et biochimique. [88]

Les terminaisons libres des nocicepteurs sont activées soit :

- ☞ Directement : piqûre, brûlure.
- ☞ Indirectement via des médiateurs algogènes libérés par les tissus et les cellules lésés.



Ces médiateurs regroupés sous le vocable de « soupe inflammatoire » sont: histamine, bradykinine, sérotonine, ions H^+ et K^+ . Ces substances stimulent elles-mêmes les fibres A δ et C ou bien les sensibilisent au stimulus nociceptif, par modification de la perméabilité aux ions, des canaux membranaires des récepteurs nociceptifs et abaissement de leur seuil de déclenchement par des mécanismes de transduction. [91]

V-3-2- Sensibilisation des nocicepteurs

Elle peut être déclenchée par la répétition des stimulations par des mécanismes impliquant les substances algogènes et les prostaglandines (PGE). Ces PGE sensibilisent les terminaisons nerveuses et augmentent la réponse secondaire à une stimulation nocive. Parmi les médiateurs de la douleur, le système bradykinine apparaît comme le maillon chimique essentiel de l'activation des nocicepteurs ; il induit une cascade d'effets: [91] (figure 1)

- * Libération des autres médiateurs et des prostaglandines ;
- * Augmentation de la perméabilité vasculaire ;
- * Vasodilatation et chémotactisme leucocytaire ;
- * Hyperalgésie périphérique ;

Le message nociceptif résulte de la stimulation des terminaisons libres amyéliniques très nombreuses « 200/cm² », arborisées dans les tissus cutanés, musculaires et dans les parois viscérales. Le message est ensuite véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par les fibres myéliniques A δ et amyéliniques C.

Les nocicepteurs mécaniques sont reliés aux fibres A δ , leur champ récepteur est étroit et répondent à des stimulations douloureuses mais également à des influx non nocifs. La fréquence des décharges augmente quand les stimulations sont répétées.

Les récepteurs silencieux reliés aux fibres C sont sensibles seulement aux stimulations chimiques. Leur stimulation est différée, mais peut durer plusieurs heures ; ils créent des signaux à long terme. [88,91]

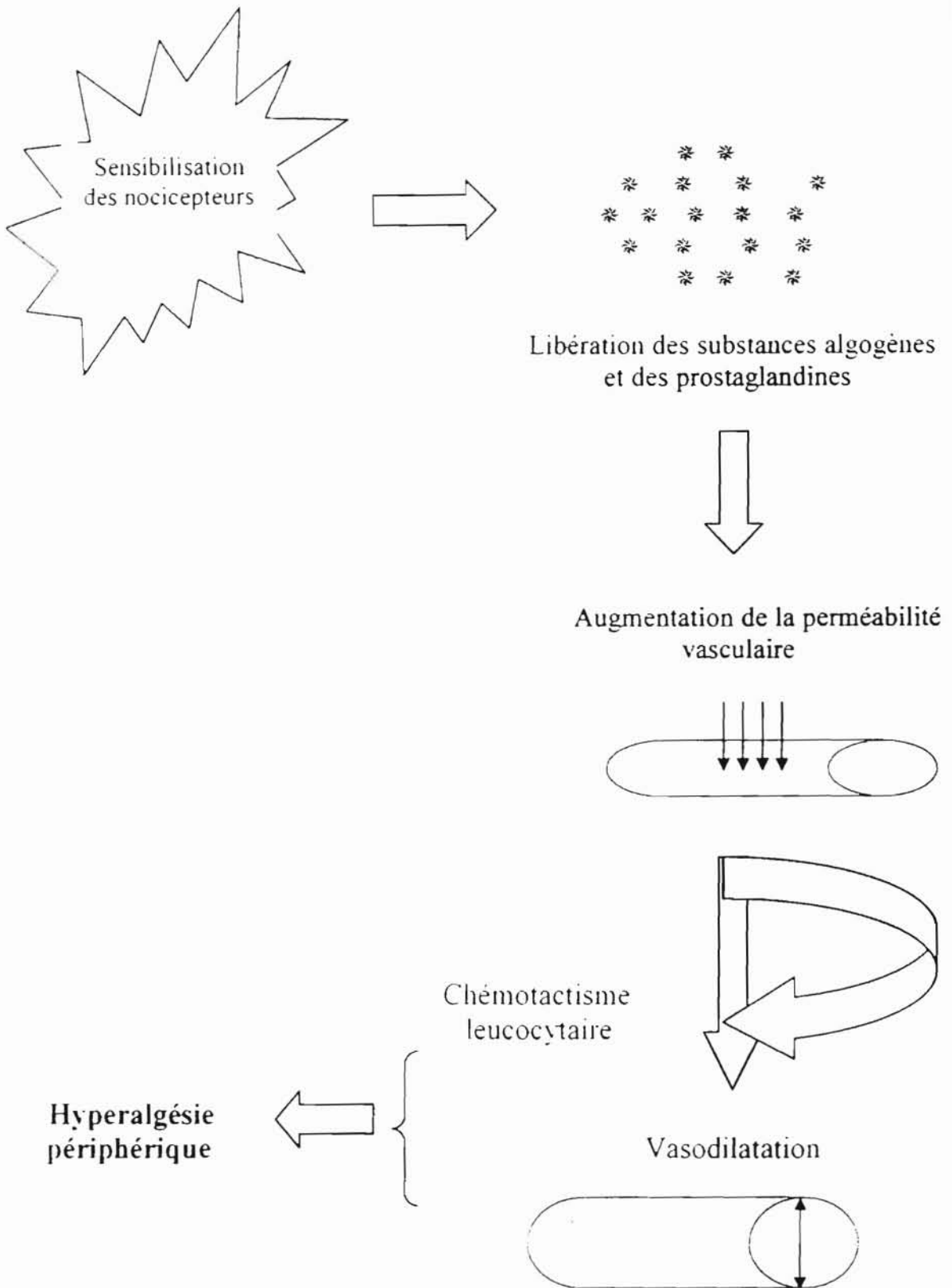


Figure 1 : Cascade d'effets suivant la sensibilisation des nocicepteurs

V-3-3- Intégration de la douleur au niveau médullaire

De nombreuses structures cérébrales sont impliquées dans le traitement du message nociceptif et dans son devenir éventuel en tant que douleur. Chacune des structures concernées, en interaction avec les autres, possède une fonction spécifique en termes d'analyses et d'intégration, et participe à ce titre à l'une ou à l'autre des composantes de l'expérience douloureuse. Les informations véhiculées par les faisceaux spinaux ascendants se projettent sur :

✧ Les noyaux du thalamus postérieur qui renvoient l'information vers le cortex somato-sensoriel. Ces structures interviennent dans le codage, l'identification et la localisation du stimulus nociceptif ;

✧ La substance réticulée et les noyaux du thalamus médian qui redistribuent l'information vers des structures telles que le cortex cingulaire et l'insula qui jouent un rôle dans l'attention, la mise en alerte et les émotions, vers le tronc cérébral qui active les réactions au stress, et vers le cortex frontal qui contrôle le comportement. [88]

Toutes les fibres sensibles de provenance variées « peau, muscle, viscère » convergent sur les neurones spinothalamiques de la corne postérieure. Le cortex pariétal possède une somatotopie topographique très précise pour la peau et les articulations, mais beaucoup plus imprécise pour les muscles et les vaisseaux et pratiquement absente pour les viscères. Cela explique les douleurs projetées, rapportées par « erreur » lors de l'analyse corticale au métamère cutané alors que l'origine réelle est viscérale, articulaire ou musculaire. [91]

Les stimulations nociceptives reçues par le thalamus peuvent être à l'origine d'une réaction neurovégétative de défense avec des troubles vasomoteurs, hypersécrétion glandulaire et accélération du rythme cardiaque et de la fréquence respiratoire. [13]

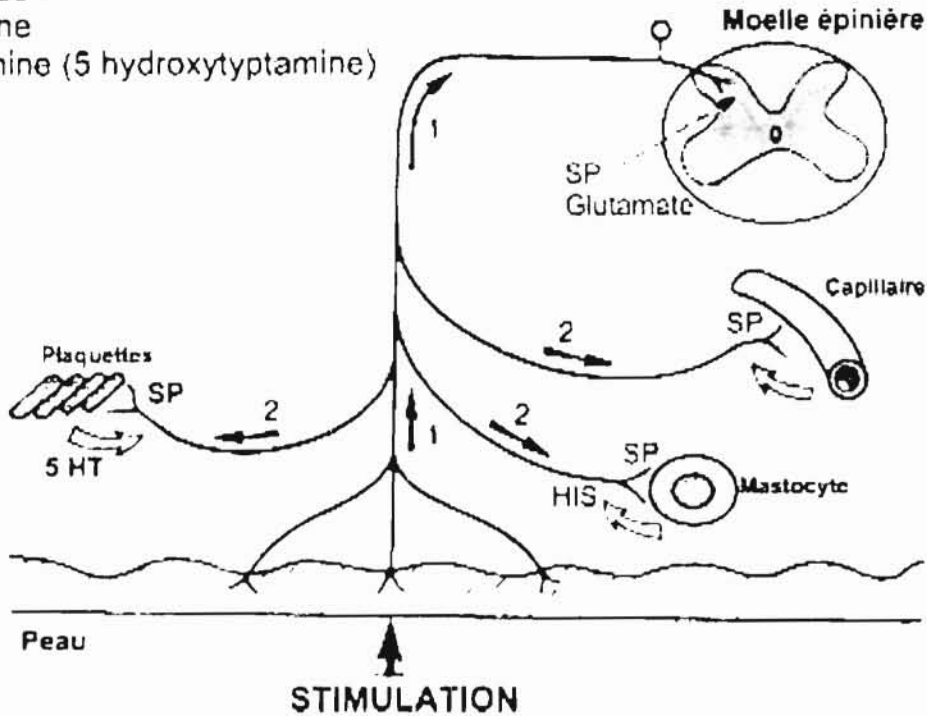
V-3-4- Réflexe d'axone et libération des neuropeptides

Au niveau de la corne dorsale, les fibres A δ et C activées libèrent dans l'espace synaptique des tachykinines « la substance P, les neurokinines A et B, la Calcitonine Gene-Related Peptides (CGRP) » et des acides aminés excitateurs « acide glutamique, aspartate ». La substance P et le glutamate semblent jouer un rôle nociceptif jusqu'aux couches profondes (figure 2), point de départ du faisceau spinothalamique. [91]

A côté des substances algogènes classiques, les peptides du système nerveux périphérique contribuent à la douleur inflammatoire et neurogènes. Ces peptides agissent plutôt comme neuromodulateurs de la transmission nociceptive.

Les corps neuronaux des fibres nociceptives situées dans le ganglion rachidien postérieur synthétisent la substance P, la CGRP et la neurokinine A qui sont transportées, soit vers la moelle, soit vers la périphérie. Ces peptides s'élèvent en périphérie provoquant vasodilatation, extravasation, dégranulation mastocytaire et libération des substances algogènes (Figure 2). [91]

SP : substance P
 HIS : histamine
 5HT : sérotonine (5 hydroxytyptamine)



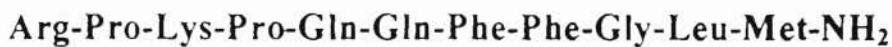
1 : Conduction du message douloureux
 2 : Effets produits

Figure 2 : Rôle de la substance P et des médiateurs algogènes dans la nociception. [9]

V-3-5- La substance P (SP)

La structure de la substance P a été déterminée à partir d'extraits de cerveau par Leeman et Chang [82]. A partir de cette découverte, la synthèse a pu être réalisée et des anticorps ont pu être construits permettant de localiser la présence du neurotransmetteur dans diverses régions cérébrales. [88]

Il s'agit d'un undécapeptide « composé de 11 acides aminés » : [15]



Arg : Arginine
Gly : Glycine
Leu : Leucine

Lys : Lysine
Met : Méthionine
Pro : Proline

Phe : Phénylalanine
Gln : Glutamine

La substance P a une disposition essentiellement neuronale, tant dans le système nerveux central que dans les organes à la périphérie. Cette disposition neuronale est confirmée par des expériences de subfractionnement cellulaire pratiquées à partir du tissu cérébral. [38]

La substance P est présente au sein de neurones courts assez largement distribués dans le système nerveux central. Mais également au niveau de quelques neurones longs. [82]

V-4- Les systèmes de contrôle de la douleur

Il y a plusieurs échelons de contrôle et de modulation de la transmission du message nociceptif. L'échelon spinal est le mieux connu. Les contrôles descendants sont multiples et leurs mécanismes ne sont pas totalement élucidés. [88]

V-4-1- Contrôle dit « de la porte »

Il existe un contrôle segmentaire qui fait que la transmission du message nociceptif est inhibée par l'activité des afférences primaires non nociceptives homo-segmentaires. La stimulation de ces afférences de gros calibre provoque de plus une mise en jeu de contrôles inhibiteurs descendants dont l'effet s'exerce sur le même segment spinal. Ce système de contrôle, qui explique que le fait de se masser une zone douloureuse soit antalgique, est connu sous le nom de « théorie de la porte ». [88]

Il faut ajouter qu'un contrôle du même type s'exerce au niveau du thalamus, l'activation des fibres de gros calibres inhibe la transmission nociceptive véhiculée par les fibres de petit calibre. L'acide gamma aminobutyrique et la glycine jouent un rôle dans cette modulation segmentaire. [88,91]

Selon Navez L. et Laurent B. : [91]

- La neurostimulation transcutanée renforce le contrôle de la porte sur un trajet radiculaire ou dans un métamère donné ;
- La stimulation des cordons postérieurs intéresse tout le territoire sous-jacent au site d'implantation médullaire ;
- La stimulation thalamique assure un contrôle encore plus large.

V-4-2- Contrôles neurochimiques

Ils interviennent sur la sécrétion de glutamate et de la SP. Ces contrôles agissent par : [91]

- Diminution de la libération des neuropeptides et des monoamines « sérotonine, noradrénaline », mises en jeu par les structures supraspinales.
- Inhibition de la transmission nociceptive dans la corne postérieure ;

Les Enképhalines (leucine enképhaline et méthionine enképhaline ou met-enképhaline) sont des neuropeptides endogènes ayant une activité analgésique de courte durée (destruction rapide par les enképhalinases), capable de se lier aux récepteurs centraux de la morphine entraînant une analgésie. [67]

Les ligands endogènes morphiniques interviennent dans le contrôle de la douleur au niveau la corne dorsale de la moelle épinière, où on note un blocage de type présynaptique, par la met-enképhaline des messages douloureux véhiculés par les fibres sensibles de petit diamètre, dont le neurotransmetteur est la substance P et qui s'exercerait particulièrement au niveau de la substance gélatineuse de Rolando [91]. Cette action enképhalinergique inhibitrice, semble modulée par des afférences sérotoninergique dont la stimulation provoque une analgésie.

D'autres contrôles (α - noradrénergiques et Gaba-ergiques) supra-spinaux de la transmission des messages douloureux, pourraient s'exercer. C'est au niveau des noyaux du raphé et la substance grise péri-aqueducule (S.G.P.A) que s'effectue l'organisation des contrôles noradrénergiques et sérotoninergiques descendants. [88]

V-4-3-Contrôle inhibiteur diffus induit par une stimulation nociceptive

C'est le contrôle supra-spinal le plus admis. Ce contrôle explique que des neurones de la corne dorsale soient puissamment inhibés par une stimulation nociceptive appliquée à distance de leur champ récepteur.

Une stimulation douloureuse importante provenant d'un niveau métamérique donné entraîne une inhibition de tous les autres étages et de la corne dorsale comme si le cerveau ne pouvait détecter 2 images douloureuses à la fois. Ainsi la stimulation la plus forte apparaît, les autres stimulations sont éteintes par ce rétrocontrôle, une douleur en masque une autre. [91]

VI- EVALUATION DE LA DOULEUR ET METHODES DE MESURE

VI-1- Evaluation de la douleur

La douleur est par définition un phénomène subjectif : le malade est le véritable expert ou juge pour apprécier l'intensité de sa douleur. [14]

La nature individuelle de la douleur justifie un abord clinique basé sur une évaluation globale du malade et pas uniquement de la maladie. Différents niveaux d'évaluation sont à considérer : [14,15]

- ✓ Diagnostic des causes de la douleur ;
- ✓ Mécanisme de la douleur « nociceotif, neurogène et psychogène »
- ✓ Intensité de la douleur perçue
- ✓ Impact de la douleur sur la qualité de la vie et les capacités fonctionnelles
- ✓ Contexte psychologique et socio-familial

La notion d'évaluation de la douleur est souvent réduite à la seule évaluation de son intensité. Il s'agit d'une variable essentielle pour la décision thérapeutique, mais ce n'est pas la seule. Il est capital de réaliser une évaluation globale de la symptomatologie douloureuse. [14,95]

Disposer d'une méthode standardisée d'évaluation de la douleur présente de nombreux avantages pour la pratique quotidienne, notamment pour mieux : [91]

- Identifier les malades présentant une douleur ;
- Faciliter les prises de décisions de traitements analgésiques ;
- Contrôler l'efficacité des traitements mis en œuvre ;
- Améliorer la communication entre le malade et les différents partenaires de soins ;
- Améliorer la relation médecin-malade ;

VI-2- méthodes de mesure

Les méthodologies proposées visent à standardiser les conditions de recueil de la description de la douleur par le malade. Le but est d'objectiver, c'est-à-dire de rendre « visible » un phénomène subjectif.

Dans certains contextes cliniques, le rapport verbale n'est pas possible « jeune enfant, personnes âgées atteints de troubles cognitifs ». L'évaluation peut alors se fonder sur les manifestations comportementales observables. [14]




Trois échelles apprécient l'intensité de la douleur ou son soulagement [14,15]. Ces échelles répondent à trois qualités métrologiques « validité, fidélité et sensibilité »

VI-2-1- Echelle visuelle analogique ou EVA

Les lignes ci-dessous représentent chacune un thermomètre de la douleur.

Le niveau de la douleur est indiqué par une croix ou un trait pour chacun des trois types :

Tableau II : EVA de mesure de la douleur [14,88]

Douleur au moment présent	Pas de douleur  Douleur maximale imaginable
Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours	Pas de douleur  Douleur maximale imaginable
Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours	Pas de douleur  Douleur maximale imaginable

VI-2-2- Echelle numérique ou EN

La note « de 0 à 10 » qui décrit le mieux l'importance de la douleur est entourée pour chacun des 3 types de douleur indiqués dans le **tableau III**

Tableau III : EN de mesure de la douleur [14,88]

Douleur au moment présent

Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Douleur maximale imaginable
-----------------------	------------------------	-----------------------------

Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours

Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Douleur maximale imaginable
-----------------------	------------------------	-----------------------------

Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours

Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Douleur maximale imaginable
-----------------------	------------------------	-----------------------------

VI-2-3 Echelle verbale simple ou EVS

Pour préciser l'importance de la douleur, la réponse correcte est entourée dans chacun des 3 types de douleur (tableau IV)

Tableau IV : EVS de mesure de la douleur [14,88]

Douleur au moment présent	0	1	2	3	4
	absente	faible	modérée	intense	Extrêmement intense

Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours	0	1	2	3	4
	absente	faible	modérée	intense	Extrêmement intense

Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours	0	1	2	3	4
	absente	faible	modérée	intense	Extrêmement intense

Ainsi l'Agence Nationale Française d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) inclut ces échelles de mesure de l'intensité de la douleur parmi les outils de base de l'évaluation des malades douloureux chroniques [95]. Elle a même émis, depuis février 1999, des recommandations pour l'intégration progressive à la pratique quotidienne de ces échelles. [72]

Une enquête alsacienne réalisée en 1998 par Blanchard-vignon O. [11] montrait que 85% des médecins interrogés se fondaient sur le seul interrogatoire pour évaluer la douleur, et que 15% seulement avait recours à un support spécifique « échelles d'évaluation ».

D'autre part, en 2002, une étude observationnelle française [95] évoque que 56% des médecins ayant participé à cette étude avaient utilisé les échelles d'évaluations. Ces médecins avaient fait appel à une échelle :

- ❖ Verbale (32,5 %)
- ❖ Analogique (18,5%)
- ❖ Numérique (5%).

VII- PRISE EN CHARGE DES DOULEURS ET OPTIONS THERAPEUTIQUES

La prise en charge de la douleur est l'objet d'une véritable révolution médicale depuis une vingtaine d'années. Avec, en particulier, la mise en oeuvre des plans de lutte contre la douleur. [95]

Le traitement de la douleur tient une place importante dans la prise en charge des maladies et l'espoir vient des molécules interférant de plus en plus précisément avec les récepteurs des médiateurs de la douleur, ces molécules doivent être utilisées en limitant les associations responsables des effets indésirables.

A chaque mécanisme de la douleur correspondent des stratégies thérapeutiques différentes [117]. La meilleure connaissance des mécanismes douloureux offre différentes perspectives [9,38].

La douleur doit être combattue selon une stratégie souple, qui doit être expliquée et partagée avec le patient et son entourage. Il faut faire également une large place aux thérapies non médicamenteuses, notamment rééducatives et psychologiques.

- Douleurs psychogènes

La prise en charge de ce type de douleur repose sur :

- La reconnaissance par le praticien de la plainte du malade ;
- La confiance du patient vis-à-vis du praticien ;
- La qualité de l'explication apportée au malade ;

La prise en charge des douleurs psychologiques doit être associée à des traitements anxiolytiques ou antidépresseurs.

- Douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques d'une majorité de patients peuvent être contrôlées par une stimulation du cortex moteur utilisant des électrodes implantées chirurgicalement. La stimulation magnétique transcranienne répétitive « SMTr » du cortex permet également d'obtenir des effets antalgiques.

Nous rapportons le cas d'une femme chez qui la douleur périphérique résistant aux médicaments fut contrôlée pendant 16 mois par des séances mensuelles de « SMTr » du cortex moteur jusqu'à ce qu'un soulagement durable de la douleur soit obtenu après l'implantation chirurgicale d'un stimulateur cortical. [70]

- Douleurs nociceptives

Dans la mesure où la douleur par excès de nociception résulte de pathologies bien identifiées, leur traitement s'appuie d'abord sur un traitement étiologique n'ayant pas toujours un effet antalgique immédiat : [67]

- ✓ Immobilisation en cas d'entorse ou de fracture ;
- ✓ Antibiotique si le facteur inflammatoire résulte d'une infection ;
- ✓ Traitement spécifique d'affection inflammatoire ;
- ✓ Colchicine en cas de crise de goutte ;
- ✓ Chirurgie d'exérèse en cas de tumeur bénigne ou maligne

Le médecin dispose de nombreux moyens pour combattre la douleur : [95]

- Moyens médicamenteux : antalgiques, anesthésiques locaux, antidépresseurs, neuroleptiques et myorelaxants.
- Moyens non médicamenteux : neurostimulation électrique transcutané, relaxation et psychothérapie.

Le choix de l'antalgique est toujours guidé par l'état du patient et par les caractéristiques de sa douleur : [67]

- L'intensité de la douleur
- La présence d'un mécanisme inflammatoire
- L'horaire de la douleur

Les antalgiques sont présentés dans le tableau V selon une échelle d'activité croissante du niveau I au niveau III, inspirée de celle de l'OMS et proposée lors du 6^{ème} congrès mondial sur la douleur. [37]

Tableau V : les 3 niveaux d'antalgiques utilisés dans la prise en charge de la douleur selon l'OMS [37,38, 95]

Niveau	Médicaments utilisés	Indications
I	<ul style="list-style-type: none"> • Antalgiques faibles (paracétamol, salicylés) • Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) • Noramidopyrine • Floctafénine • Néfopam 	Douleurs d'intensité légère ou modérée
II	Opioides d'action faibles « seuls ou en association avec les antalgiques non opiacées » : Codéine, Dextropropoxyphène, Tramadol,	Douleurs modérées à sévères ou en cas d'échec des Antalgiques de niveau I
II Bis	Dihydrocodéine Opioides mixtes « Agonistes antagonistes » Buprénorphine, Nalbuphine	
III	Morphine par voie orale.	Douleurs sévères
III Bis	Morphine par voie sous-cutanée ou intraveineuse	
III ter	Autres voies d'administration de la morphine : « péridurale, intracérébro-ventriculaire »	

Deuxième partie

PRINCIPES ACTIFS

ANALGESIQUES

D'ORIGINE VEGETALE

I- CANNABINOÏDES

Les principes actifs trouvés dans le cannabis sont appelés cannabinoïdes. Ce ne sont pas des alcaloïdes, mais des molécules pourvues d'une structure originale. Il existe plus de 30 cannabinoïdes connus et leur étude chimique est relativement récente. [41]

Les cannabinoïdes constituent une classe unique du point de vue chimiotaxonomique : ils ne sont retrouvés que dans le cannabis « *Cannabis sativa* » [2]. Le cannabis est utilisé depuis fort longtemps en médecine traditionnelle pour traiter des pathologies variées, dont la douleur et les manifestations inflammatoires. [89]

Bien que l'utilisation du cannabis dans le traitement de divers symptômes douloureux remonte aux civilisations anciennes, ce n'est que depuis 1980 que la recherche sur le rôle du système cannabinoïde dans la douleur s'est développée. [5]

Même si les effets antalgiques des cannabinoïdes chez l'Homme aient été rapportés, leur appartenance aux stupéfiants complique leur utilisation clinique et explique en grande partie le faible nombre d'études cliniques publiées à ce jour.

En revanche, après l'isolement en 1964 du tetrahydrocannabinol « THC », puis la découverte et le clonage des récepteurs cannabinoïdes et celle de leurs ligands endogènes, entre 1988 et 1993, de nombreuses études animales ont été réalisées. Elles ont apporté des connaissances précieuses sur la physiologie et la pharmacologie du système cannabinoïde, laissant penser qu'une utilisation des cannabinoïdes pourrait être envisagée dans le traitement de la douleur. [33,89]

I-1- Historique

Des papyrus de l'ancienne Egypte ainsi que des tablettes syriennes rapportent l'utilisation de *Cannabis sativa* pour ses capacités à soulager la douleur. En Inde, cette plante était utilisée et l'est probablement encore, comme antalgique et fébrifuge sous forme d'applications topique sur les zones inflammatoires et douloureuses, mais aussi par voie orale. Le cannabis fut utilisé en Europe à partir du XIX^{ème} siècle pour le traitement, avec un certain succès, des névralgies trigéminales, des migraines, ainsi que des douleurs rhumatismales. [81]

Après les avoir supprimés des pharmacopées anglaises en 1932, américaines en 1942 et indiennes en 1966, la tendance actuelle est de réintroduire les cannabinoïdes en thérapeutique, notamment aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, dans le cadre du traitement des nausées et des vomissements, et comme stimulant de l'appétit lors des troubles anorexiques chez des patients cancéreux et sidéens, notamment : le Dronabinol et Nabilone. [33,89]

Le cannabinoïde a été le premier cannabinoïde isolé de la résine de cannabis en 1899 par Wood. La chimie des cannabinoïdes a tué trois chercheurs au début du XX^{ème} siècle, dont Wood lui-même, suite à des explosions ou des incendies au cours d'opérations de nitrogénéation ou de déshydrogénation du cannabinoïde. Du coup, ces composés sont retombés dans une relative indifférence jusqu'en 1940 où on a entrepris une synthèse totale du cannabinoïde. [2]

Récemment, une nouvelle forme de récepteurs cannabinoïdes a été clonée. Ils semblent localisés essentiellement sur les macrophages et pourraient jouer un rôle immunomodulateur intéressant dans les douleurs inflammatoires chroniques. [89]

I-2- Présentation du *Cannabis sativa*

Le *Cannabis sativa* « Cannabinacées », également appelé chanvre indien (figure 3), est une plante herbacée annuelle d'aspect rudimentaire à tige haute et hérissée de poils rigides, elle est cultivée pour ses propriétés narcotiques.

Le cannabis est originaire d'Asie centrale, il peut atteindre 1,80 m de hauteur et se caractérise par ses feuilles dentées et palmées et par ses fleurs en grappes très discrètes. Le chanvre se plaît principalement dans des régions tempérées. Les résines narcotiques servent à fabriquer le haschisch, la marijuana et leurs dérivés. La plantation de cannabis reste illégale dans de nombreux pays. [41]



Figure 3 : Photo de *Cannabis sativa* [18]

I-3- Le système cannabinoïde endogène

Le système cannabinoïde endogène est impliqué dans la naissance et la transmission de l'influx douloureux et les modalités de cette implication ont été en partie élucidées. La découverte des sites d'action spinaux et périphériques et du récepteur CB₂, exclusivement périphérique, devrait permettre de s'affranchir des effets indésirables psychotropes liés aux récepteurs CB₁ centraux, via la synthèse d'agonistes cannabinoïdes spécifiques de ces récepteurs.

En revanche, il faudra réaliser des essais cliniques complémentaires et rigoureux, notamment sur les douleurs neuropathiques, afin de prouver scientifiquement le bénéfice des agonistes cannabinoïdes dans le traitement des douleurs par rapport aux thérapeutiques actuelles. [5]

I-3-1- Les récepteurs cannabinoïdes

I-3-1-1- *Les récepteurs CB₁*

Les récepteurs CB₁ sont présents à la fois au niveau central et périphérique. Au niveau central, ils sont localisés principalement dans les aires olfactives, le cortex, l'hippocampe et le cervelet. On les trouve aussi dans la corne dorsale de la moelle épinière, le faisceau dorsolatéral et les ganglions des racines dorsales, autant de structures connues pour leur implication dans les processus de nociception. Ils sont, en revanche, peu présents au sein du tronc cérébral, ce qui peut expliquer l'absence de détresse respiratoire associée à l'utilisation aigue du cannabis.

Les récepteurs CB₁ cérébraux sont plus abondants que la plupart des récepteurs couplés à une protéine G et 10 fois plus nombreux que les récepteurs opioïdes « OP₃ ». Ils sont aussi très présents dans les zones où l'activité

GABAérgique est importante, telles que : l'hippocampe, les neurones cérébraux de Purkinje, les neurones striatonigraux, et striatopallidaux.

Certains récepteurs CB₁ sont synthétisés par les corps cellulaires des neurones sensitifs, puis transportés bidirectionnellement vers les terminaisons centrales et périphériques des fibres afférentes primaires. [77,105]

L'activation des récepteurs CB₁ inhibe l'adénylate-cyclase via celle d'une protéine G et provoque ainsi l'ouverture des canaux potassiques. Ils induisent également une hyperpolarisation neuronale par fermeture des canaux calciques voltage-dépendants. Leur stimulation engendre également l'activation des protéines kinases, une diminution des courants sodiques et potassiques ainsi qu'une fermeture des canaux ioniques couplés aux récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine. Cela concourt à une diminution de l'excitabilité neuronale et de la libération de neurotransmetteurs. [58,98]

I-3-1-2- Les récepteurs CB₂

Leur localisation est exclusivement périphérique, au niveau de la rate, des amygdales et dans une moindre proportion dans la moelle osseuse, le thymus et le pancréas, mais aussi au niveau des terminaisons nerveuses périphériques.

Leur activation inhibe l'adénylate-cyclase. Les canaux potassiques seraient aussi une des cibles de l'activation de ces récepteurs. En revanche, aucun effet n'a été démontré sur les canaux calciques. [58,98]

I-3-2- Les médiateurs cannabinoïdes

I-3-2-1- Ligands endogènes des récepteurs CB₁

➤ Le N-arachidonyl-éthanolamide « Anandamide »

Sa synthèse, calcium-dépendante, est catalysée par une phospholipase D et limitée par la N-acétyl transférase. Elle est fonction des besoins, car l'organisme ne stocke pas l'anandamide. On en observe une synthèse importante dans l'hippocampe, le thalamus « pourtant pauvre en récepteurs CB₁ », le cortex, le striatum, ainsi que dans le tissu splénique riche en récepteurs CB₂ [47]. Sa dégradation se fait dans le système nerveux central et le foie par une amidohydrolase membranaire, mais elle peut aussi être inactivée par recapture neuronale. Sa faible affinité pour les récepteurs CB₁ est 30 fois supérieure à celle pour les récepteurs CB₂. C'est un agoniste partiel de ces deux récepteurs.

Récemment, il a été démontré que l'anandamide, de par ses similarités structurales avec la capsaïcine, est aussi un ligand endogène des récepteurs VR₁ «Vanilloïde ». L'activation de ces récepteurs VR₁ par l'anandamide induit la libération de CGRP « Calcitonine Gene-Related Peptides » et de substance P par les terminaisons nerveuses centrales des neurones ganglionnaires, mais aussi de CGRP au niveau des tissus périphérique provoquant une vasodilatation. [7,98]

➤ Le 2-arachidonyl-glycérol « 2-AG »

On en trouve dans l'intestin et le cerveau. Dépendante d'une phospholipase C et de la diglycérol-lipase, sa synthèse se fait dans les fibres nerveuses impliquées aussi dans la libération de glutamate. Sa concentration cérébrale est 170 fois supérieure à celle de l'anandamide. Il agit comme un agoniste complet des récepteurs CB₁, produisant une inhibition fonctionnelle de la potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe. Son affinité pour le récepteur CB₂ est inférieure à celle pour le récepteur CB₁. [77]

I-3-2-2- Ligands endogènes des récepteurs CB₂

Le palmitoylethanolamide « PEA » est le ligand endogène sélectif des récepteurs CB₂, bien que certains auteurs contestent son existence en tant que cannabinoïde endogène ou évoquent une fixation sur une autre classe de récepteurs, alors que ses effets peuvent être inversés par un antagoniste spécifique des récepteurs CB₂. Les connaissances sur ce ligand endogène, moins étudié que les deux précédents, sont encore limitées. Les principaux effets du PEA se caractérisent par ses propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices. Il diminue l'activation des mastocytes, et donc leur dégranulation, en s'accumulant dans les tissus inflammés. [98]

Dans une moindre proportion, l'anandamide et le 2-AG peuvent aussi se fixer sur le récepteur CB₂. [5]

I-4- Implication du système cannabinoïde dans l'analgésie

I-4-1- Implications périphériques

Des études sur des animaux sains et des modèles animaux de douleur aiguë et chronique, utilisant divers stimuli « thermiques, mécaniques et chimique » ont montré que les cannabinoïdes endogènes et naturels inhibent l'hyperalgésie « sensibilité exagérée à une stimulation nociceptive » et l'inflammation neurogène par l'intermédiaire des récepteurs CB₁.

Un mécanisme possible de l'analgésie induite par l'activation des récepteurs CB₁ serait une inhibition de la libération de neuropeptides « substance P et glutamate » par les fibres primaires sensibles de type C. [98]

Néanmoins, leur action périphérique et notamment, anti-inflammatoire n'est pas limitée aux seuls récepteurs CB₁, mais implique aussi les récepteurs CB₂ des

mastocytes, dont l'activation atténue la libération d'agents inflammatoires. Cela a été démontré avec le PEA, agoniste sélectif des récepteurs CB₂. [19]

I-4-2 Implications centrales

Seuls les récepteurs CB₁ sont impliqués dans les effets centraux. Il existe une régulation tonique de l'activité provoquée des neurones nociceptifs spinaux, via les récepteurs CB₁, due à la libération ou la formation de cannabinoïdes endogènes qui réduisent la transmission de l'influx nociceptif [77]. Plus généralement, les cannabinoïdes modulent la libération de neurotransmetteurs impliqués dans les processus nociceptifs au niveau des terminaisons nerveuses, tels que l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, le GABA et le glutamate.

Au niveau supraspinal, l'administration intracérébro-ventriculaire d'agonistes cannabinoïdes au niveau de la moelle rostro-ventromédiale et de la substance grise périaqueducule montre des effets antinociceptifs. Ils agissent par le biais du système opioïdes, mais aussi sur les neurones nociceptifs du thalamus en diminuant leur excitabilité. [7,77]

Au niveau spinal, l'administration dans l'espèce sous-arachnoïdienne, chez le rat, d'agonistes cannabinoïdes a montré des effets antinociceptifs. L'activation des récepteurs CB₁ inhibe les réponses au niveau de la moelle dorsolombaire mise en jeu par l'activation des fibres C et diminue l'activité des neurones WDR « Wide Dynamic Range ». Il en résulte une régulation de l'activité des récepteurs adrénergique, NMDA et opioïdes, consécutivement à une diminution ou à une augmentation de la libération de leurs ligands physiologiques. [7,105]

I-4-3 Médiateurs impliqués (figure 4)

Un des mécanismes centraux de l'analgésie aux cannabinoïdes serait la réduction des influences inhibitrices du système GABAérgique au niveau de la substance grise périaqueducale via une action sur les récepteurs CB₁ présynaptiques. De plus, des études électrophysiologiques ont montré l'existence de récepteurs CB₁ sur les interneurons spinaux, inhibant la libération du GABA et de la glycine. Par ailleurs une partie des effets antinociceptifs des cannabinoïdes serait due à une diminution de la libération spinale de glutamate suite à l'activation des récepteurs CB₁ des neurones afférents primaires. [58,98]

A la périphérie, les cannabinoïdes « CB₁ » inhibent la sécrétion de CGRP au niveau des terminaisons périphériques et centrales des fibres C afférentes primaires. Cette action sur les neuromédiateurs de l'inflammation est aussi consécutive à l'activation des récepteurs CB₂ présents sur les mastocytes [98]. Par ailleurs, il a été montré que les effets anti-inflammatoires du 2-AG passent par l'inhibition de l'interleukine 2 et de la production TNF α . [7]

L'analgésie aux cannabinoïdes dépend aussi, au moins en partie, de la libération de noradrénaline et de la dopamine par les neurones inhibiteurs descendants agissant sur les récepteurs spinaux α_2 et D₂. Cet effet serait indépendant de la libération spinale de sérotonine. [58,98]

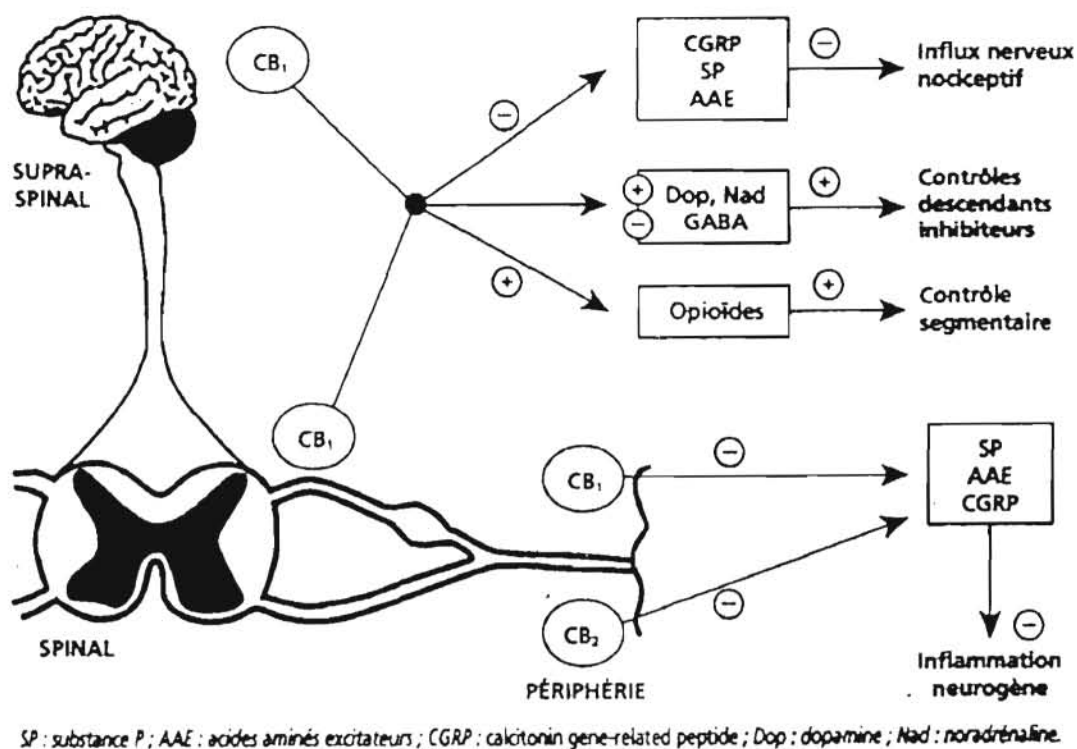


Figure 4 : Effets de l'activation des récepteurs cannabinoïdes sur la libération des médiateurs impliqués dans la douleur. [5]

I-4-4- Synergie d'action entre opioïdes et cannabinoïdes

L'administration systémique concomitante de doses inactives d'agonistes opioïdes et cannabinoïdes induit une analgésie qui peut être bloquée par la Naloxone. [98]

Par ailleurs, les récepteurs CB₁ ne sont pas impliqués dans la réponse antinociceptive aux opioïdes exogènes ; en revanche, leur activation facilite la libération d'opioïdes endogènes [75]. Au niveau supraspinal, l'activation des récepteurs CB₁ favorise la libération d'opioïdes (figure 4) en se fixant aux récepteurs opioïdes μ , alors qu'au niveau spinal, les cannabinoïdes agiraient en induisant la libération de Dynorphine, agoniste des récepteurs opioïdes κ . L'action

de la Dynorphine sur ces récepteurs κ inhibe la libération de la substance P, impliquée dans la transmission douloureuse, et favorise l'activation des récepteurs μ . [98,104]

L'interaction préalablement évoquée avec le système NMDA pourrait participer à l'atténuation de la tolérance aux morphiniques et expliquer la potentialisation des effets antalgiques lors d'association cannabinoïdes et morphiniques. [104]

Tous ces résultats suggèrent que l'administration conjointe de doses inactives de cannabinoïdes et de doses inactives ou actives d'agonistes opioïdes pourrait constituer une nouvelle approche dans la thérapeutique anti-douleur.

I-5- Pharmacologie du système cannabinoïde

Le chanvre est une plante riche en composés chimiques peu étudiés : on en dénombre aujourd'hui plus de cinq cents. Parmi les molécules ayant une activité biologique, l'on distingue : le Δ -8-THC « Δ -8-Tétrahydrocannabinol », le cannabidiol et le cannabinoïl. [41]

Mais le constituant le plus psychoactif issu du *Cannabis sativa* est le Δ -9-Tétrahydrocannabinol « Δ -9-THC ». Il se lie aux deux récepteurs CB avec la même affinité, induisant une activation complète de CB₁ et une activation partielle de CB₂. [54,98]

Le Δ -9-THC (figure 5) est à la fois un psychostimulant et un psychodépresseur dont les effets se rapprochent de ceux des hallucinogènes. Il perturbe le fonctionnement du système nerveux central en provoquant une ébriété, en détériorant la vigilance, la mémorisation, les capacités psychomotrices et la perception du temps. Il présente des interactions avec d'autres produits tels que les amphétamines, l'alcool, les barbituriques et les opiacés. C'est une substance très

lipophile, qui se stocke dans les graisses. Sa demi-vie moyenne est de 96 heures, ce qui signifie qu'une utilisation périodique à une semaine d'intervalle aboutit à une accumulation de la substance. Il faut plus d'un mois pour éliminer complètement de l'organisme toute trace de substance après une seule utilisation. Elle peut être rapidement libérée des graisses en cas de stress. La biodisponibilité par inhalation est de 20% et de 5 à 6% par ingestion. [41]

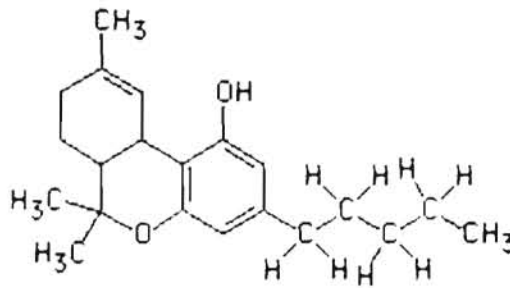


Figure 5 : Le Δ -9-Tétrahydrocannabinol

I-5-1- Etudes animales

L'activité antinociceptive des cannabinoïdes a largement été étudiée sur des modèles de douleur aiguë, mais aussi de douleur chronique neuropathique et inflammatoire. Les agonistes cannabinoïdes « Δ -9-THC, l'anandamide et 2-AG » ont montré une efficacité antinociceptive sur les modèles de douleur aiguë. [98]

L'efficacité antinociceptive de ces agonistes, retrouvée après administration systématique « intraveineuse, intrapéritonéale ou intramusculaire » ainsi qu'après application dans certaines zones cérébrales, confirme l'existence de sites d'action spinaux et supraspinaux. [104]

Les études portant spécifiquement sur les cannabinoïdes endogènes « l'anandamide et la PEA » ont mis en évidence une efficacité de ces substances,

Les études portant spécifiquement sur les cannabinoïdes endogènes «l'anandamide et la PEA » ont mis en évidence une efficacité de ces substances, associée à une durée d'action courte, sur les douleurs neuropathiques et inflammatoires, mais pas sur la douleur viscérale.

L'administration locale de PEA, sélectif des récepteurs CB₂ est particulièrement efficace dans les modèles de douleurs inflammatoires, avec des effets périphériques antihyperalgésiques, via une inhibition de la dégranulation des mastocytes. Enfin l'administration de divers agents pro-inflammatoires, essentiellement chez le rat, a permis de révéler les propriétés anti-inflammatoires des cannabinoïdes, tels que le Δ -9-THC et l'anandamide. [98]

En 2000, une équipe américaine [71] a montré l'efficacité antinociceptive du Δ -9-THC en aérosol chez la souris normale, sans mettre en évidence d'hypothermie ou de baisse de l'activité locomotrice spontanée.

I-5-2- Etudes cliniques

Les études contrôlées menées chez l'homme ont démontré une efficacité des agonistes cannabinoïdes face à certaines douleurs. Cependant, certaines de ces études suggèrent un intérêt limité de ces substances du fait de leurs effets indésirables ou d'un manque de bénéfice net comparé aux antalgiques de référence [104]. Leur efficacité rapportée dans différentes douleurs neuropathiques pourrait devenir une application intéressante, car ce type de douleur reste souvent réfractaire aux principaux traitements, tels que la morphine. [30,104]

Une enquête rétrospective chez 112 patients atteints de sclérose en plaque et de névralgies du trijumeau ayant consommé du cannabis a montré une efficacité de cette substance qui, par voie respiratoire, a soulagé 70% des patients [30,31]. De même, une efficacité dans les douleurs des membres fantômes a été rapportée chez des patients consommant du cannabis.

La publication par Campbell [21] d'une revue des études randomisées, vient remettre en cause l'utilisation des cannabinoïdes comme antalgique. Elle montre que le pouvoir antalgique des cannabinoïdes n'excède pas celui de la codéine. De plus, ces substances exercent parallèlement des effets dépresseurs sur le système nerveux central, ce qui limite ainsi leur utilisation.

Pour Campbell, une large utilisation des cannabinoïdes dans le domaine des thérapeutiques de la douleur ne paraît ni logique, ni souhaitable, leur indication ne semblant pas légitime pour les douleurs postopératoires, alors que des espoirs restent permis dans la prise en charge des douleurs neurogènes, à condition d'effectuer d'autres études randomisées.

II- LES OPIACEES

L'opium est une substance narcotique obtenue par dessèchement de la résine des graines du pavot. Il est cultivé principalement en Turquie et en Inde. La consommation mondiale légale d'opium est d'environ 680 tonnes par an, mais la vente illégale est considérablement plus élevée. [41]

Les propriétés analgésiques de l'opium sont utilisées en thérapeutique depuis fort longtemps comme médicament très efficace contre les douleurs insupportables. [117]

L'usage de l'opium conduit le sujet rapidement à l'opiomanie, c'est la raison pour laquelle cette substance est inscrite sur la liste des stupéfiants [117]. L'opium procure une sensation de plaisir et d'euphorie, mais en cas d'utilisation prolongée, l'organisme a besoin de quantités plus importantes pour éprouver les mêmes sensations « accoutumance ». Le sevrage est extrêmement pénible et les toxicomanes continuent de consommer davantage de l'opium pour éviter les effets secondaires du sevrage plutôt que pour en ressentir les effets euphoriques. [41]

II-1-Historique

Les opiacés sont probablement les plus anciens médicaments que l'homme ait pu connaître. C'est ainsi que plusieurs siècles avant J. C, on trouve déjà la trace de l'utilisation de l'opium «suc de pavot ». La consommation de l'opium était en usage en Chine il y a plus de 2000 ans et les Assyriens connaissaient cette drogue bien avant cela.

A cause de ses propriétés, les Grecs dédiaient le pavot somnifère à Thanatos « dieu de la mort », à Hypnos « dieu du sommeil » et à Morphée « dieu des songes ». [49]

Il fut introduit en Europe au XIV^{ème} siècle, puis en Extrême-Orient au XVIII^{ème} siècle [68]. Par la suite, les médecins de l'époque prescrivirent l'opium dans toute une série d'indication. [49]

Le terme « alcaloïdes opiacés » a été employé de manière assez vague pour désigner l'ensemble des analgésiques à action narcotique, qu'il s'agisse de composés totalement ou partiellement synthétiques ou bien de substances extraites du monde végétal. Pour être précis, nous devrions en réalité réserver le terme opiacé uniquement aux substances naturelles qui sont extraites de l'opium, ce suc épais qui s'écoule d'incisions faites aux capsules de *papaver somniferum*. [68]

La morphine est le principal alcaloïde de l'opium et reste l'un des antalgiques les plus efficaces dont disposent les médecins. En 1881, les groupes fonctionnels présents dans cette molécule avaient pu être identifiés, mais il a fallu encore attendre pas mal d'années pour établir la structure de cette molécule et ce n'est qu'en 1926 que Robinson R. publia la structure exacte de la morphine. Une synthèse totale de cet alcaloïde fut réussie en 1952 et la structure proposée par Robinson fut finalement corroborée par des études de diffraction des rayons X réalisées en 1968. [49]

II-2-Présentation du pavot

Le *Papaver somniferum* « Papavéracées » est une plante annuelle, qui produit du latex. Le pavot (figure 6) a une tige plus ou moins poilue et des feuilles composées de plusieurs folioles, mais il est surtout caractérisé par sa grande fleur solitaire et vivement colorée.

Le pavot se rencontre majoritairement dans les zones tempérées de l'Hémisphère Nord. Il pousse dans les champs et les terrains vagues. La floraison a lieu au cours des mois d'été. [41]

On récolte l'opium après la chute de tous les pétales de la fleur. Des fentes sont pratiquées dans la capsule et le latex qui s'en échappe est récupéré, une fois durci, pour être raffiné sous forme d'héroïne, de morphine ou de codéine. [117]

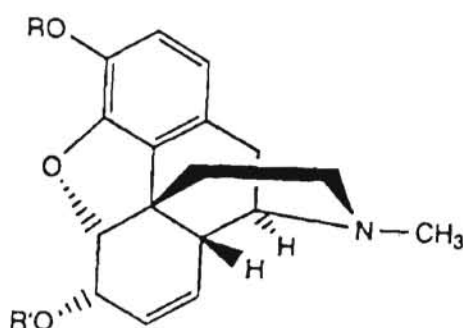


Figure 6 : Photo de *Papaver somniferum* [18]

II-3-Les molécules analgésiques extraites de l'opium

II-3-1- Morphine

C'est l'analgésique majeur de référence, ayant un effet antalgique dose-dépendant sans plafonnement de l'action antalgique, déprimant les centres respiratoires et de la toux, augmentant le tonus des sphincters musculaires lisses et ayant un effet toxicomanogène. [37]



R=R'=H Morphine
R=Me R'=H Codéine

Figure 7 : Structure chimique de la morphine et codéine [49]

La morphine (figure 7) est indiquée dans le traitement des douleurs intenses, résistantes aux antalgiques périphériques. Les affections en cause sont souvent des cancers, ou d'autres types de lésion viscérale sévère « infarctus du myocarde ».

Les modes d'administration de la morphine sont l'injection sous-cutanée ou intramusculaire, d'une part, et l'ingestion d'une solution buvable, d'autre part. Depuis quelques années, des comprimés d'un emploi plus aisé sont disponibles. En dehors d'une urgence ou d'une douleur particulièrement intense, on commence par

chercher la posologie quotidienne adéquate avec la solution buvable, que l'on remplace alors par les comprimés. [49]

Les effets indésirables de la morphine sont : [37]

- Psychiques « sédation excessive, confusion mentale »
- Digestifs « constipation opiniâtre, nausées, vomissements »
- Respiratoires « dépression respiratoire ».
- Une toxicomanie avec dépendance physique et psychique.

Le risque de survenue de ces phénomènes est atténué par : [41]

- ☞ Le respect des règles de prescription
- ☞ Le traitement préventif systématique
Ex : administration concomitante d'un laxatif
- ☞ La surveillance régulière du malade

II-3-2- La Codéine

La codéine fut isolée pour la première fois en 1832 [42]. De formule brute $C_{18}H_{21}NO_3$, c'est l'éther méthylique de la morphine (figure 7) [49]. C'est un solide, blanc, cristallin, légèrement soluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques. Il fond à 157 °C. [41]

Cet alcaloïde est présent dans l'opium brut à des concentrations variant entre 0,7 et 2,5 %. Bien qu'elle existe à l'état naturel, la codéine est le plus souvent produite à partir de la morphine. [42]

La codéine fait partie des analgésiques centraux, mais le risque de toxicomanie est moindre qu'avec la morphine. Elle est prescrite quand les antalgiques mineurs « aspirine ou paracétamol » ne sont pas suffisamment efficaces, sans que les opiacés majeurs soient nécessaires. [41]

La codéine est utilisée en association à d'autres médicaments, tels que l'aspirine ou le paracétamol pour le traitement des douleurs d'intensité moyenne. Cette molécule est de loin l'opiacé d'origine naturelle le plus largement utilisé en thérapeutique. [42]

II-3-3- relations structure-activité

II-3-3-1- *L'hydroxyle phénolique*

La codéine est l'éther méthylique de la morphine, lorsque l'hydroxyle phénolique de la morphine est méthylé, l'activité analgésique chute de manière brutale, car la codéine est 1000 fois moins active que la morphine. Cet effondrement de l'activité s'observe également chez les autres analogues dont l'hydroxyle phénolique est masqué. Manifestement, la présence d'un hydroxyle phénolique libre est essentiellement pour que l'activité analgésique puisse se manifester.

Cependant, les résultats décrits ci-dessus ont trait à des récepteurs isolés dans des expériences de laboratoire. Si on administre de la codéine à des patients, son effet analgésique est 5 fois moindre en comparaison avec la morphine, ce qui est mieux par rapport aux prévisions.

Ainsi la codéine est biotransformée dans les hépatocytes en morphine. L'éther méthylique y est en effet déméthylé, ce qui fournit l'hydroxyle libre, donc la codéine peut être considérée comme étant un promédicament de la morphine. Comme preuve supplémentaire en faveur de ceci, il y a le fait que si on injecte directement de la codéine dans le cerveau, cette substance n'y exercera aucun effet analgésique du tout. [49,87]

II-3-3-2- La fonction alcool en 6

Les résultats obtenus au laboratoire démontrent que le fait de masquer ou supprimer carrément la fonction alcool en 6 ne provoque aucune diminution de l'activité analgésique. Bien souvent, on assiste plutôt à un effet inverse.

Les récepteurs analgésiques sont situés dans le cerveau et pour atteindre ces récepteurs, les médicaments doivent traverser la barrière hémato-encéphalique. Les capillaires qui irriguent le cerveau sont bordés d'une série de membranes lipidiques qui se recouvrent bien plus étroitement que partout ailleurs dans l'organisme. Pour pénétrer dans le cerveau, les médicaments doivent franchir cet obstacle. Mais comme ladite barrière est lipidique, les composés fortement polaires sont dans l'impossibilité de la traverser. Ainsi donc, plus il y a de groupes polaires dans une molécule, plus celle-ci aura du mal à atteindre le cerveau.

La morphine contient trois groupes polaires « un phénol, un alcool et une amine », tandis que les analogues morphiniques ont soit perdu un de ces groupes polaires « l'alcool », soit celui-ci a été masqué par un groupe alkyle ou acyle. En conséquence, ces substances pénétreront plus facilement dans le cerveau et s'accumuleront en plus grande concentration sur les sites des récepteurs. Leur activité analgésique sera meilleure. [49,87]

II-3-3-3- Le groupe N-méthyle

La morphine N-oxydée ainsi que celle qui est N,N-diméthylée « sel quaternaire » sont des composés qui, tous deux inactifs. Ceci semble indiquer que l'introduction de charges annihile l'activité analgésique. Cependant, toutes ces expériences ont été réalisées sur des animaux, de sorte qu'il n'est guère surprenant qu'aucune analgésie ne soit observée, puisque des molécules chargées n'ont que très peu de chances de traverser la barrière hémato-encéphalique. Lorsque ces mêmes composés sont injectés directement dans le cerveau, on obtient des résultats totalement

différents : ces deux substances présentent alors une activité analgésique comparable à celle de la morphine. Cette observation, couplée au fait qu'aucun de ces composés n'a la possibilité de perdre sa charge, démontre clairement que l'atome d'azote de la morphine est ionisé lorsque cette molécule se lie à son récepteur.

Le remplacement du groupe N-Méthyle « N-Me » par un NH diminue l'activité sans toutefois l'éliminer. Ce groupe aminé secondaire (NH) est plus polaire que le groupe aminé tertiaire « NMe », ce qui rend plus difficile le passage au travers de la barrière hémato-encéphalique « d'où la moindre activité analgésique ». Mais le fait qu'une activité significative soit conservée démontre que le substituant méthyle sur l'azote n'est pas indispensable.

En résumé, l'atome d'azote est essentiel pour l'activité analgésique et il appert que cet atome doit être ionisé pour interagir avec le récepteur. [49,87]

II-4- Pharmacologie du système opioïde

II-4-1- Récepteurs opioïdes

Les récepteurs opioïdes se répartissent en plusieurs groupes distincts, en fonction des ligands présentant pour chacun une affinité élective, trois types sont actuellement retenus : [87]

- ✓ Récepteurs μ (mu)
- ✓ Récepteurs κ (kappa,)
- ✓ Récepteurs δ (delta)

Les ligands physiologiques de ces récepteurs sont répartis en 3 familles :

- Les enképhalines : Leu-enképhaline et Met-enképhaline
- Les endorphines : β -endorphine, α - et β - néoendorphines
- Les dynorphines A et B.

Les récepteurs spécifiques des morphiniques ont été mis en évidence au niveau de la membrane cellulaire en 1971. Ils sont inégalement répartis dans le névraxe. Des concentrations élevées ont été mises en évidence dans la substance gélatineuse de Rolando, dans le tronc cérébral où ils participent au contrôle de la transmission des messages nociceptifs, des fonctions respiratoires et cardiovasculaires ainsi que dans d'autres structures impliquées dans le contrôle de diverses fonctions. Des récepteurs opioïdes ont également été décrits dans les tissus périphériques. Plusieurs sous-types de récepteurs opioïdes ont été identifiés dont les localisations et les fonctions sont en partie différentes. [68]

La plupart des effets pharmacologiques de la morphine, notamment l'analgésie, sont attribués à l'activation des récepteurs de types μ vis-à-vis desquels cet alcaloïde se comporte comme un agoniste fort.

Les substances agonistes des récepteurs opioïdes peuvent exercer un effet analgésique en étant soit : [87]

- Des agonistes complets, se fixant sur les trois types de récepteurs
- Des agonistes partiels, se fixant sur 1 ou plusieurs des 3 types de récepteurs.
- Des agonistes-antagonistes : agonistes pour un type, antagonistes pour l'autre.

II-4-2- Les récepteurs opioïdes périphériques

Leur existence est connue depuis longtemps, en raison de certains effets indésirables tels que la constipation, la rétention urinaire et l'augmentation du tonus des sphincters biliaires ou pancréatiques. Toutefois, on n'imaginait pas qu'ils puissent participer aux effets antalgiques de la morphine. [38]

Plusieurs études réalisées tant chez l'animal que chez l'homme et notamment celles de Stein [114], ont montré que les opiacés peuvent produire un effet analgésique en agissant sur des récepteurs périphériques. Ceux-ci ont été mis en évidence aussi bien sur les nocicepteurs que sur les macrophages ou les leucocytes. Leur densité s'accroît très sensiblement au niveau des tissus traumatisés ou inflammatoires. Par ailleurs, il a été montré que l'injection locale de morphine au cours d'un examen d'arthroscopie du genou peut induire un effet analgésique local reversé par la Naloxone injectée *in situ*.

Si la réalité de cet effet analgésique périphérique est aujourd'hui admise, sa participation à l'action analgésique, observée lors d'une administration systémique, semble négligeable.

II-4-3- Les produits interférant avec le système opioïde

L'objectif est de maintenir une efficacité au moins équivalente à celle de la morphine, en limitant les effets indésirables.

- Des agonistes δ ont été proposés avec l'espoir d'une meilleure efficacité dans les douleurs neurogènes. [35]
- Des agonistes κ sont en développement clinique. Ils ont le risque potentiel d'induire des effets psychomimétiques et d'augmenter la diurèse.
- Des agonistes μ et des agonistes-antagonistes ont été développés. [106]

Enfin, il est légitime d'évoquer la nociceptine, peptide de 17 acides aminés à propriété pronociceptive ou antiopioïde, dont le récepteur a été cloné. Le développement d'antagonistes de ce récepteur pourrait conduire à de nouveaux antalgiques.

II-4-4- L'analgésie par opioïdes, serait la résultante d'un équilibre entre systèmes antinociceptifs et pronociceptifs

Il peut paraître surprenant, voire paradoxal, d'associer le mot hyperalgésie à celui d'analgésique opiacé. Cependant, même si l'hypersensibilité à la douleur peut être considérée comme relevant du pathologique, il n'en reste pas moins que la capacité à détecter et répondre à des stimuli nociceptifs peut représenter un avantage adaptatif certain. Dans cette perspective, l'hypersensibilité à la douleur, qui ne signifie pas pour autant un état de douleur en l'absence de stimuli nociceptifs, peut représenter un processus d'anticipation à des agressions tissulaires ou des phénomènes pouvant être ressentis en termes de tels dommages. [113]

La notion d'hyperalgésie « augmentation de la réponse à un stimulus douloureux » implique la notion de systèmes pronociceptifs. Il est devenu clair, ces dernières années, que la modulation de la douleur résulte, chez les mammifères, d'une balance entre l'activité de systèmes antinociceptifs et pronociceptifs (figure 8) [44,80]. Cette distinction est particulièrement importante dans la mesure où elle supporte l'idée qu'une augmentation du niveau de douleur peut ne pas être directement le reflet d'une augmentation des influx nociceptifs. En d'autres termes, cela signifie que la perception de la douleur pourrait être différente d'un individu à l'autre, ou d'une situation à une autre, non seulement en raison des variations de l'activité des systèmes antinociceptifs endogènes d'un individu mais également de ses systèmes pronociceptifs.

Dans cette perspective, on peut s'interroger sur la possible implication de ces systèmes pronociceptifs dans le processus de chronicisation, voire d'amplification de la perception douloureuse qui pourrait ne pas relever seulement du niveau et de la durée des influx nociceptifs. On conçoit, dès lors, que la tolérance, c'est-à-dire un certain degré de « résistance » aux effets analgésiques des substances opiacées, ne puisse être réellement appréhendée sans tenir compte du niveau de mise en jeu des systèmes pronociceptifs.

Si les circuits et les systèmes neuronaux impliqués dans l'analgésie commencent à être connus [45], il en est très différemment des systèmes pronociceptifs. En première approche, il est aujourd'hui possible de distinguer deux grands types de systèmes pronociceptifs :

- ☞ Les systèmes anti-analgésiques.
- ☞ Les systèmes hyperalgésiques ou pronociceptifs proprement dits.

La mise en jeu des premiers serait seulement capable de s'opposer aux effets de la mise en jeu des systèmes anti-nociceptifs « analgésiques ». Ils pourraient ainsi rétablir une sensibilité normale à la douleur, mais ne seraient pas capables de produire une hyperalgésie. On y classe actuellement un certain nombre de neuropeptides dits « anti-opioïdes » comme la cholécystokinine, le neuropeptide FF et, plus récemment, la nociceptine [24,80,107,112].

Les seconds types de systèmes, que l'on peut réellement qualifier de pronociceptifs, sont capables de provoquer de la douleur et surtout d'induire une sensibilisation à la douleur, que ce soit au niveau périphérique ou central. On y trouve, au niveau périphérique, des substances comme l'histamine, la bradykinine et différents métabolites liés à l'activité des cyclo-oxygénases [103]. Les systèmes centraux impliquent surtout les acides aminés excitateurs [123].

II-4-4-1- Le paradoxe des substances opiacées

Paradoxalement, il a été montré qu'un analgésique opiacé puissant, comme le DAGO « agoniste de type μ », était capable d'augmenter, au niveau du noyau trigéminé, la réponse au glutamate des récepteurs NMDA en activant une protéine kinase C gamma (PKC γ) intracellulaire [26]. L'activation de la PKC γ se révèle capable d'induire, via une phosphorylation des récepteurs NMDA, une augmentation de la probabilité d'ouverture de ces récepteurs-canaux en levant le frein exercé par l'ion magnésium [27]. L'augmentation du calcium intracellulaire due au passage massif de cet ion à travers les récepteurs-canaux NMDA active à son tour

de nouvelles unités PKC γ , aboutissant à l'établissement d'une boucle de rétrocontrôle positif (figure 8).

Ainsi, les événements cellulaires initiés par les substances opiacées seraient capables de conduire à des changements durables de l'efficacité des synapses glutamatergiques, en particulier, au niveau des réseaux impliqués dans les processus nociceptifs, qui pourraient perdurer au-delà de la stimulation des récepteurs opiacés « sensibilisation et mémoire ».

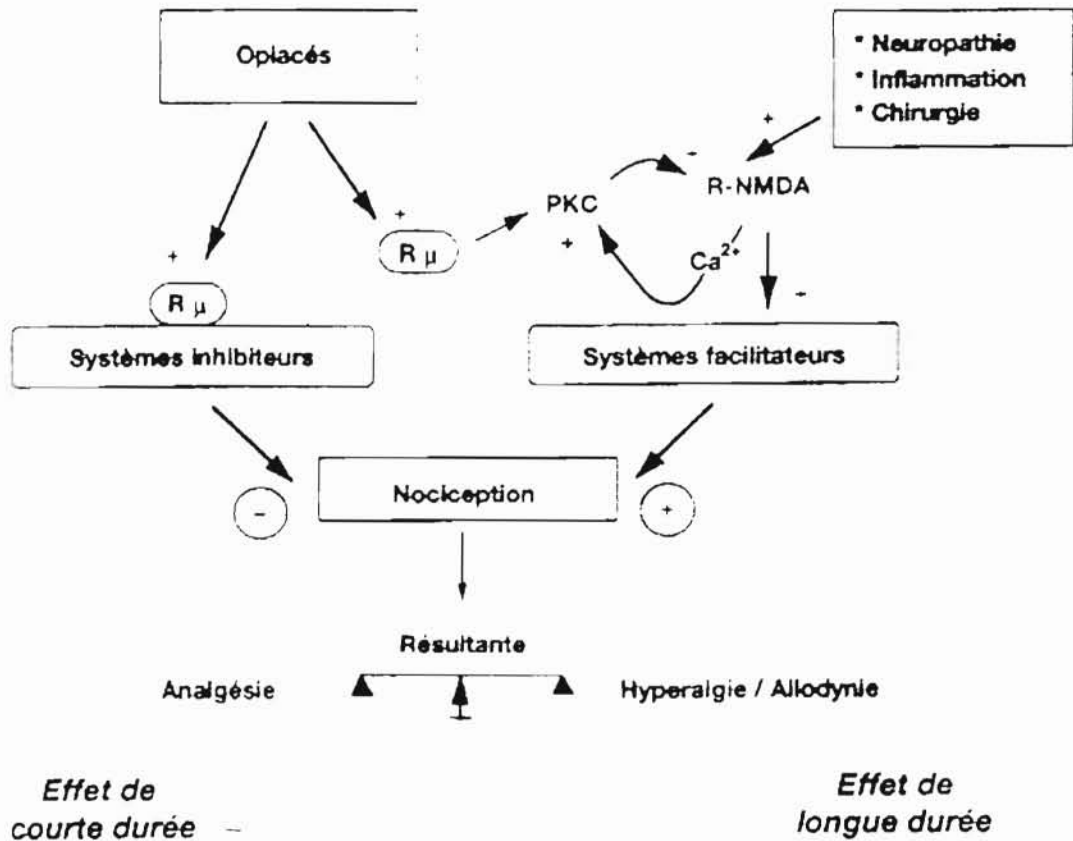


Figure 8 : Activation des systèmes antinociceptifs et pronociceptifs via la mise en jeu des récepteurs NMDA. [113]

II-4-4-2- L'activation simultanée des systèmes facilitateurs et inhibiteurs de la nociception et tolérance

Dès la première administration d'une substance opiacée, l'effet analgésique observé serait en réalité la résultante des effets de la mise en jeu simultanée de systèmes facilitateurs et inhibiteurs de la nociception (figure 8). L'activation de tels systèmes facilitateurs « pronociceptifs » pourrait se traduire par le masquage partiel ou total de l'analgésie « tolérance », en raison, non pas d'une perte d'efficacité réelle de l'analgésique opiacé, mais plus simplement en raison d'une hypersensibilité à la douleur rendant apparemment moins efficace une dose donnée d'analgésique opiacé.

La tolérance devrait donc être associée à une hyperalgésie. Le développement de cette hypersensibilité pourrait être de longue durée en raison de l'activation d'une boucle de mémoire. Dans cette perspective, on conçoit l'intérêt pharmacologique à s'opposer d'emblée à la mise en jeu d'une boucle facilitatrice capable de sensibiliser rapidement les systèmes pronociceptifs, et par delà, limiter l'efficacité des analgésiques opiacés « tolérance ». [1,74]

II-4-4-3- Mise en jeu de la boucle de rétrocontrôle positif

Afin de mettre en évidence l'existence des systèmes facilitateurs de la nociception mis en jeu par la stimulation des récepteurs opiacés, Simonnet G [113] a étudié les effets du blocage brutal des récepteurs opiacés par la naloxone après leur activation par différentes substances opiacées. Cette proposition prend son sens au regard du schéma proposé (figure 8) qui suggère que l'activation des systèmes facilitateurs de la nociception pourrait perdurer au-delà de la stimulation des récepteurs opioïdes en raison de la boucle de rétrocontrôle positif.

Les études menées montrent que la naloxone est capable, lorsqu'elle est administrée durant l'effet analgésique de la morphine d'abaisser de manière très significative la valeur du seuil nociceptif au-dessous de la valeur de base. [23]

Simonnet G [113] a pu montrer que le prétraitement des animaux par un antagoniste des récepteurs NMDA comme le MK-801 « 30 minutes avant l'administration de la morphine », était capable de prévenir l'hyperalgésie induite par l'administration de naloxone lorsque celle-ci suivait celle de la morphine.

Des données électrophysiologiques récentes [113], ont permis de confirmer que ces phénomènes sont associés à une augmentation du transfert des informations nociceptives au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. En effet, la réponse des neurones à convergence de la corne dorsale de la moelle à la stimulation des fibres C, qui est fortement réduite après une administration systémique de morphine, n'est pas seulement reversée mais se voit augmentée au-dessus de la valeur de base.

III- LES SALICYLES

L'acide salicylique ou acide ortho-hydroxybenzoïque peut s'obtenir à partir de l'alcool correspondant qui est présent dans les écorces de saule blanc «*Salix alba*», sous forme de glycoside et pour cette raison elle a reçu le nom d'acide salicylique [68]. Il peut être également extrait de la reine-des-prés «*Spirea ulmaria*» ou de «*Gaultheria procumbens*». [2]

L'acide acétylsalicylique a été synthétisé pour la première fois en 1853 par le chimiste français C.Gerhardt, par action du chlorure d'acétyle sur le salicylate de sodium, mais le produit obtenu à l'état impur n'a pas été exploité médicalement. C'est le chimiste allemand F.Hoffmann qui synthétisa à l'état pur l'acide acétylsalicylique « par acétylation de l'acide salicylique ». [41]

Tombé dans le domaine public en France depuis 1919, L'aspirine est devenu aujourd'hui le médicament dont la consommation mondiale est la plus forte. [68]

III-1- Historique. (Figure 9)

Les écorces de saule blanc étaient d'utilisation répandue dans le bassin méditerranéen depuis l'antiquité et Hippocrate préconisait des tisanes de feuilles de saule blanc contre les douleurs rhumatismales. En Amérique du nord les guérisseurs indiens utilisaient les feuilles et les écorces de « *Gaultheria procumbens* » dans la même indication.

Les feuilles de *G. procumbens* permettent d'extraire une essence dont l'odeur caractéristique signe la présence de salicylate de méthyle, ce dernier utilisé, par ailleurs, comme antalgique est à présent presque exclusivement obtenu par synthèse.

En 1828 le pharmacien J.Büchner isola la salicine d'un extrait aqueux d'écorce de saule et prouva l'existence de ses activités : fébrifuge et antalgique.

L'acide salicylique, véritable principe actif de la salicine sera isolé et caractérisé en 1838, mais ses effets anti-inflammatoires et antalgiques ne seront pas exploités directement en raison de sa toxicité *per os*, par contre une simple acétylation de l'acide salicylique a suffi pour réduire son amertume et sa toxicité et aboutir en 1899 à la commercialisation de l'aspirine par Bayer. [2]

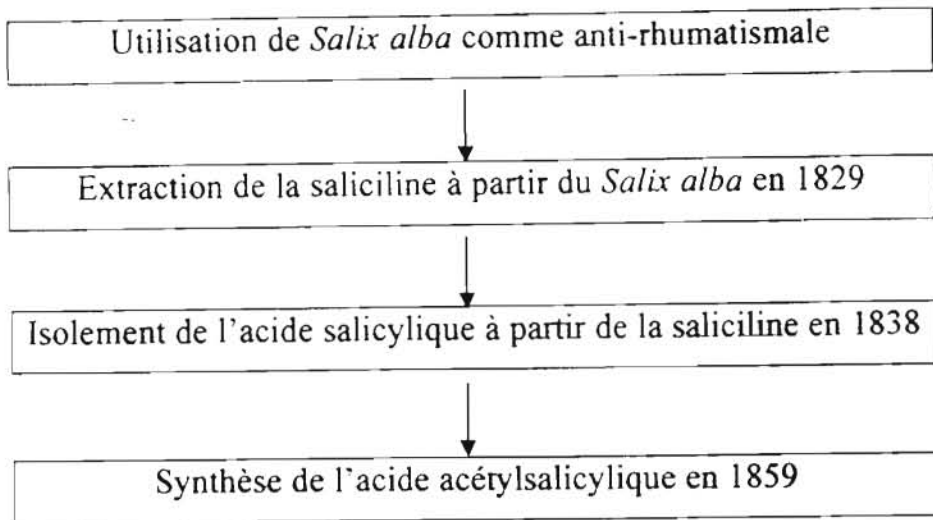


Figure 9 : Historique de l'obtention de l'aspirine [20]

III-2- Plantes à salicylées

Le salicylate de méthyle existe dans les végétaux sous forme de monotropitoside dans l'essence de Wintergreen, il est obtenu par hydrodistillation des feuilles d'un arbrisseau de l'Amérique du nord : *Gaultheria procumbens* (Ericacées), cet hétéroside est aussi présent dans l'écorce de *Betula lenta* (Bétulacées). [16]

Les fleurs d'Ulmaire « *Spireae ulmaria* » (Rosacées), renferment également le salicylate de méthyle ou l'éther salicylique. Cet éther n'existe plus dans la plante sèche où il est remplacé par l'acide salicylique libre et par des salicylates alcalins et alcalino-terreux. [69]

L'alcool salicylique ou Saligenol existe en faible quantité sous forme de salicoside dans l'écorce et tige de *Viburnum prunifolium* (Caprifoliacées). Sa teneur est beaucoup plus élevée (5 à 7%) dans l'écorce de diverses saules : *Salix alba*, *Salix purpurea*, *Salix fragilis* (Salicacées). [16]

III-3- Propriétés pharmacologiques

III-3-1- L'acide salicylique

En plus de son action antalgique, l'acide salicylique possède des propriétés kératolytiques et coricides. [2]

A cause de son amertume et sa toxicité *per os*, les présentations galéniques de l'acide salicylique se limitent aux formes à application locale. [92]

On trouve l'acide salicylique dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques :

Tableau VI : Médicaments à base d'acide salicylique. [92]

Spécialités	Présentation galénique	Indications
ALGESAL®	Crème	Traitement local des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire
PERCUTALGINE®	Gel	Traitement local d'appoint des tendinites et entorses bénignes.
KENALCOL®	Solution pour application cutanée	Dermatoses à composante kératolytique ou squameuse
SYNTHOL®	Solution pour application cutanée + Gel	Traitement local d'appoint en traumatologie « douleur musculaire et articulaire »
BRULEX®	Pommade	Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faibles étendues.

III-3-2- L'acide acétylsalicylique

En fonction de la dose administrée, l'aspirine peut avoir différentes activités pharmacologiques « antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégante plaquettaire ». [37]

L'étude des effets antiagrégants plaquettaire, permet de prescrire l'aspirine, pour prévenir l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, mais uniquement à faibles doses et chez certains individus. En revanche, l'aspirine n'a pas les propriétés suffisantes pour que l'on puisse étendre ses indications à celles des anti-coagulants.

L'aspirine est le chef de file des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens « AINS ». Son pouvoir anti-inflammatoire s'exerce à forte dose ce qui augmente sa toxicité [41]. Cette action porte surtout sur les premières phases de l'inflammation « vasodilatation, exsudation, migration leucocytaires »

Sous action de L'aspirine l'organisme augmente ses pertes de chaleur, par vasodilatation périphérique et hypersudation. Mais le mécanisme par lequel l'aspirine ramène la température centrale à son point normal de régulation est discuté : « l'inhibition exercée par l'aspirine vis-à-vis de la synthèse des prostaglandine au niveau des centres thermo-régulateurs est l'un des mécanismes avancés ». [68]

L'aspirine est un antalgique périphérique, moins puissant que les analgésiques centraux. Son action antalgique ne s'exerce que sur les douleurs relativement peu intenses « cependant les préparations injectables ont dans certains cas ; un effet qui n'est pas tellement inférieurs à celui des analgésiques morphiniques. L'action anti-inflammatoire peut contribuer à l'effet antalgique dans la mesure où existent des phénomènes inflammatoires « traumatismes, douleurs rhumatismales ». Un certains nombres d'arguments sont en faveur d'une action directe au niveau des foyers lésionnels [68]. L'inhibition des cyclo-oxygénases pourrait expliquer en partie cet effet

périphérique en s'opposant à la synthèse des prostaglandines *in situ* [92]. Cependant une composante centrale peut également intervenir. [68]

L'aspirine n'est toutefois plus le médicament de premier choix pour faire diminuer la fièvre ou soulager la douleur, elle a en effet été détournée par le paracétamol aux effets indésirables moins marqués. [41]

III-3-3- Avantages probables

Selon des études menées au début des années 1990, l'aspirine pourrait : [41]

- ✓ Favoriser la croissance au cours de la vie intra-utérine ;
- ✓ Réduire le risque de cancer du rectum et du côlon ;
- ✓ Diminuer le risque de cécité liée au diabète ;
- ✓ Ralentir l'apparition de la cataracte ;
- ✓ Retarder les manifestations du vieillissement cutané.

Cependant, il n'y a pour l'instant aucune conséquence pratique de ces résultats et leur intérêt réel reste à confirmer. L'aspirine est formellement contre-indiquée au cours de la grossesse « toxicité importante pour le fœtus ».

VI-CAFEINE

La caféine « 1,3,7-triméthylxanthine », de formule brute $C_8H_{10}O_2N_4$, est un alcaloïde que l'on trouve dans les graines de diverses espèces de caféiers, notamment *Coffea arabica* et *Coffea canephora* « Rubiaceae » [41], mais aussi dans : [2,6]

- Les feuilles de théier, *Thea sinensis* « Ternstremiceae »
- Les noix de kolaier, *Cola nitida* « Strerculiaceae »
- Le maté, *Ilex paraguaniensis* « Ilicaceae »
- Le guarana, *Paullina sorbilis* « Sapindaceae »

La caféine est utilisée en thérapeutique en combinaison avec l'ergotamine pour traiter la migraine et les maux de tête et en combinaison avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme analgésique. [20]

Associée aux analgésiques périphériques, La caféine potentialise leur effet antalgique et permet le traitement symptomatique des douleurs ne répondant pas à l'utilisation d'analgésiques périphériques utilisés seuls. [92]

VI-1-Propriétés pharmacologiques et indications

La caféine est utilisée dans le traitement de la migraine, car elle provoque une constriction des vaisseaux sanguins dont la dilatation semble être la cause de cette affection [41]. Elle est également indiquée dans les dépressions respiratoires néonatales et dans le traitement de l'hypotension post- prandiale. [20]

La caféine est utilisée comme excitant cortical et analeptique cardiaque dans plusieurs spécialités par voie orale. Par voie externe, elle est utilisée comme anti-adipeux dans les surcharges adipeuses sous-cutanées. [6]

Ex : PERCUTALGINE GEL®.

La caféine est utilisée seule comme stimulant pour traiter différentes formes de maux de tête et en association avec les analgésiques périphériques dans la prise en charge des douleurs d'intensité modérée à intense. Cette activité analgésique semble être associée au blocage des récepteurs adénosiques « Périphériques et centraux » impliqués dans la régulation de la transmission douloureuse [20], et plus précisément à l'antagonisme puissant exercé par la caféine vis-à-vis des nucléotides comme l'ATP dans les jonctions où ils jouent le rôle de neurotransmetteur. [6]

VI-2- Médicaments à base de la caféine

La caféine est présente dans de nombreuses spécialités antalgiques.

Tableau VII : médicaments antalgiques à base de caféine. [92]

Médicaments	P.A. associés à la caféine	Indications
DOLVIRAN®	Aspirine → 400mg Codéine → 5,6mg Caféine → 50mg	Douleurs intenses, douleurs dentaires, règle douloureuse, maux de tête
DYNALGIC® SEDASPIR®	Aspirine → 500mg Codéine → 20mg Caféine → 50mg	Douleurs d'intensité modérée à intense, et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls
GELUMALINE®	paracétamol → 300mg Codéine → 10mg Caféine → 30mg Belladone → 10 mg	Névralgies, migraine Douleurs rhumatismales Douleurs dentaires
MIGRALGINE ®	Paracétamol → 400mg Codéine → 20mg Caféine → 62,25mg	Douleurs d'intensité modérée à intense, et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls

PA=Principes actifs

Troisième partie

TRAVAUX

PERSONNELS

I- PRESENTATION DE LA ZONE D'ETUDE

Présentation de la région de Marrakech-Tensif-Al Haouz

I-1- Relief

Le territoire de la région est d'une superficie de 31 160 Km² qui représente 4,4% de la superficie du Maroc, avec un taux d'urbanisation de 38,9 %

I-2- Découpage administratif

La région de Marrakech-Tensif-Al Haouz est composée de 3 préfectures :

- ✓ Marrakech-Ménara
- ✓ Marrakech-Médina
- ✓ Sidi Youssef Ben Ali

Cette région est composée de 4 provinces :

Chichaoua ; Al Haouz ; El Kelaâ des sraghna et Essaouira

Elle est subdivisée en :

- 198 communes rurales
- 18 communes urbaines

I-3- Infrastructures

Le réseau routier : 4919 Km dont 2787 Km est revêtu

Le réseau ferroviaire : 171 Km et composé de 2 lignes :

- Marrakech-Casablanca
- Ben guerir-Youssofia

I-4- Les principales ressources de la région

- ✓ Tourisme
- ✓ Agriculture
- ✓ L'élevage
- ✓ Tertiaire
- ✓ Commerce

I-5- Population

En 2004, la population totale était 2,95 millions habitants avec :

- Une densité de 94,7 habitants/ Km².
- 38 % de la population est âgée de moins 15 ans

I-6- Enseignement

Tableau VIII : Effectifs des élèves et du Personnel enseignant dans la région de Marrakech

	E. Primaire		E. Collégial		E. Secondaire		E. Supérieur	
	Urbain	Rural	Urbain	Rural	Urbain	Rural	Public	Privé
Effectif des élèves	134.274	250.081	60.447	13.213	30.803	1299	27.407	828
Personnel enseignant	4061	10.190	3209	768	2396	110	1016
Etablissements	212	540	47	33	38	5	7	5

I-7- Infrastructures sanitaires

Tableau IX : Les Infrastructures sanitaires dans la région de Marrakech

	Milieu urbain				Milieu rural		
	Hôpital général	Hôpital spécialisé	Centre de santé	Hôpital local	Dispensaire rural	Hôpital local	Centre de santé
Région de Marrakech	5	4	44	5	48	3	155
Pourcentage dans le total national	6,3%	12,5%	7,9%	11,9%	7,7%	20%	19,8%

I-8- Personnel de santé

Tableau X : Le personnel de santé dans la région de Marrakech

	Secteur Public			Secteur privé		
	Médecins	Chirurgiens dentistes	Total Paramédical	Médecins	Chirurgiens dentistes	Pharmaciens
Région de Marrakech	422	11	2535	385	94	361
% dans le total national	7,3	6,8	9,7	5,8	4,1	6,9

I-9- Profil sanitaire

La densité médicale est de l'ordre d'un médecin pour 4814 habitants, nettement inférieure à la moyenne nationale « 1 médecin pour 2860 habitants »

Cette densité enregistre des taux plus bas dans 2 provinces :

- ✓ Essaouira : 1 médecin pour 6812 habitants
- ✓ El Kalâa des Sraghna : 1 médecin pour 10.087 habitants

La densité litière est de 1 lit pour 1097 habitants, cette densité varie entre :

- ♦ 1 lit pour 938 habitants au niveau de la ville de Marrakech
- ♦ 1 lit pour 1669 habitants au niveau de la province d'el Kalâa des Sraghna

I-10- Position géographique de Marrakech

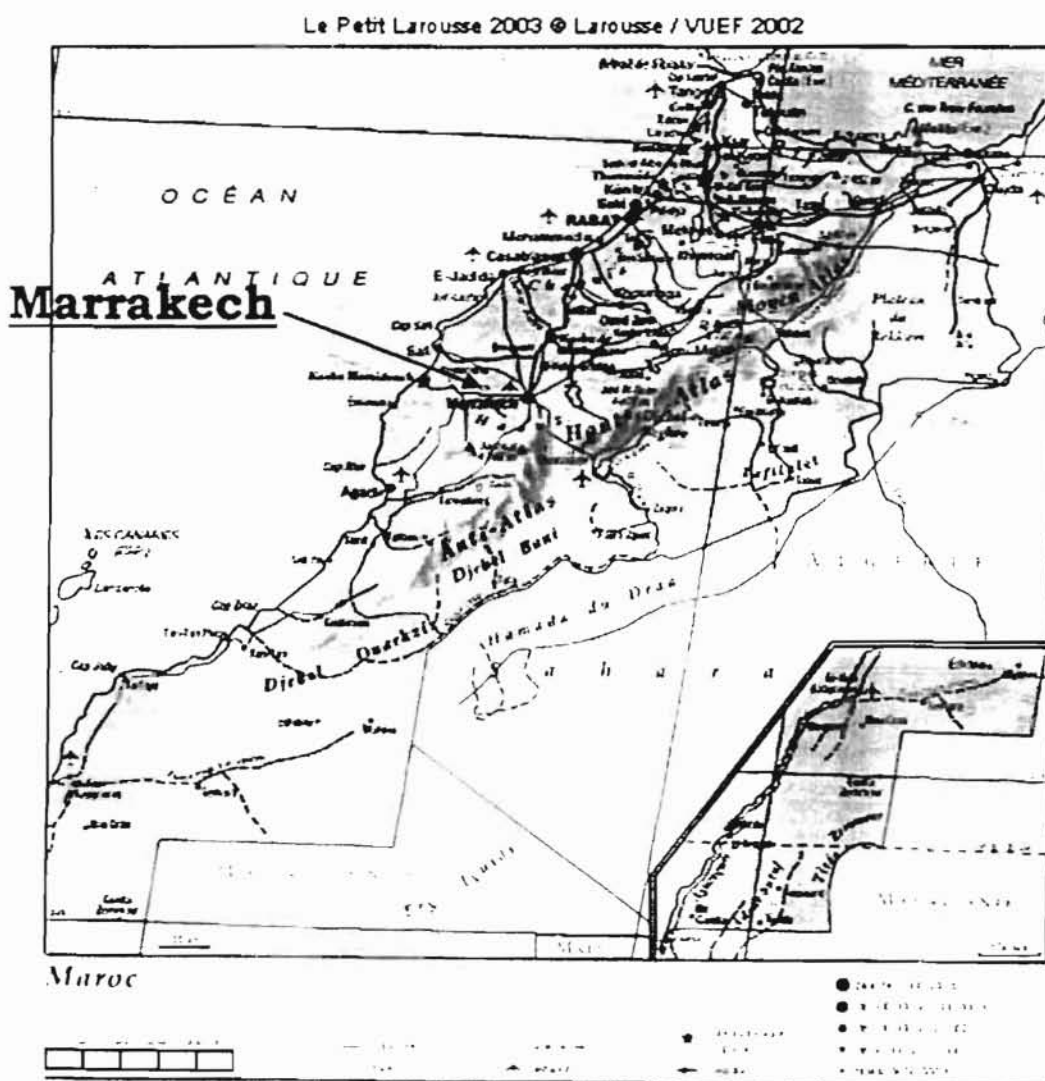


Figure 10 : Position géographique de Marrakech à l'intérieur du Maroc. [99]

II- OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

II-1- Enquête ethnobotanique

II-1-1- Objectifs

Principalement, notre enquête a deux objectifs :

- ✓ Répertorier l'ensemble des plantes utilisées dans la phytothérapie de la douleur dans la région de Marrakech (Maroc).
- ✓ Recenser la plante analgésique la plus connue, afin de mener les investigations chimiques et pharmacologiques nécessaires à la confirmation de la propriété antalgique.

Secondairement :

- ✓ S'informer sur la partie utilisée de chaque plante, le mode d'administration, le type de douleur visé, ainsi que sur la présence ou non d'un risque de toxicité en cas de surdosage.
- ✓ Recueillir les données relatives aux modes de conservation des plantes antalgiques proposées.
- ✓ S'assurer de la prépondérance et de l'efficacité de ces plantes, en se basant sur l'expérience personnelle des consommateurs de plantes médicinales.

II-1-2- Méthodologie

Il s'agit d'une enquête ethnobotanique d'une durée totale de 2 mois (du 01 septembre au 30 octobre 2005), portant sur les plantes utilisées dans la phytothérapie de la douleur.

Cette enquête a été réalisée, dans la région de Marrakech-Tensif-Al Haouz « Maroc », auprès de **10** herboristes, **30** tradipraticiens et **100** consommateurs de plantes médicinales.

Notre travail consistait à interroger dans une première étape, les herboristes et les tradipraticiens, puis dans une seconde étape les consommateurs de plantes médicinales.

II-1-2-1- Instrument de collecte de données

L'enquête ethnobotanique ne demande pas de matériel particulier. Il nous a fallu juste un questionnaire pour chacune des catégories de personnes interrogées.

- Le premier questionnaire (Annexe 1) a été destiné aux herboristes et tradipraticiens.

Ainsi, nous demandions à chaque herboriste et à chaque tradipraticien de nous citer toutes les plantes analgésiques qu'ils conseillent et nous établissions une fiche questionnaire pour chaque plante.

- Le deuxième questionnaire (Annexe 2) vise les consommateurs de plantes médicinales et comporte la liste des plantes analgésiques que nous avons recensées durant la première étape de notre enquête.

Les candidats ont été interrogés sur leurs connaissances de l'activité antalgique et l'efficacité des plantes d'après leurs expériences personnelles.

II-1-2-2- Critères de sélection des personnes interrogées

- **Pour les herboristes et tradipraticiens** : Il n'y avait aucun critère de sélection.

➤ **Pour le choix des consommateurs** : Nous avons fondé notre sélection sur deux critères :

- ① Avoir eu recours, au moins une fois, à la phytothérapie.
- ② Etre résident de la région de Marrakech.

II-2- Investigation de la plante la plus citée

Ce travail a duré 2 mois, du 7 novembre 2005 au 7 janvier 2006, dans le laboratoire de phytochimie et plantes médicinales de la faculté des sciences Semlalia de Marrakech.

II-2-1- Objets

Nous avons mené des investigations chimique, pharmacologique et toxicologique afin de réaliser les objectifs suivants :

- Evaluation de l'activité analgésique de la plante la plus citée durant notre enquête vis-à-vis d'une douleur provoquée chez le rat ;
- Recherche des principaux groupes chimiques des molécules contenues dans cette plante par les méthodes d'identifications classiques ;
- Recherche d'une éventuelle toxicité de cette plante.

II-2-2- Buts

Le travail que nous avons effectué avait pour buts :

- ✓ La vérification de l'authenticité des croyances populaires et des résultats de notre enquête ethnobotanique.
- ✓ Eviter tout risque d'intoxication par la plante, en informant la population sur les doses susceptibles de nuire à la santé.

II-2-3- Matériel et méthode

La récolte de la plante « la partie aérienne » a été effectuée au mois de Novembre 2005 à la ville de Ben Guerir dans un jardin privé. La plante a été identifiée au laboratoire de phytochimie et plantes médicinales.

II-2-3-1- *Etude phytochimique*

L'étude phytochimique a pour but de rechercher les constituants chimiques de la plante la plus citée, afin d'avoir une idée sur la nature chimique des principes actifs responsables de l'effet antalgique recherché. Cette recherche est effectuée, en utilisant les méthodes classiques d'identifications des grandes familles chimiques : «anthocyanes, flavonoïdes, tannins, quinones, alcaloïdes, saponines, terpènes et stérols ».

II-2-3-1-1- Recherche des saponines

On prépare le décocté à 20% et après filtration on l'agite pendant une minute. La réaction est positive lorsqu'on note la formation d'une mousse stable de 1 à 10 cm et ceci pendant au moins 10 minutes. [100]

II-2-3-1-2- Recherche des alcaloïdes

Dix grammes « 10 g » de la plante pulvérisée sont agités dans 50ml d'acide sulfurique « H₂SO₄ » (0,1N) pendant 15 minutes. La solution obtenue après filtration est alcalinisée par 5ml d'une solution d'ammoniaque à 25% et diluée par 50ml d'eau distillée.

L'extraction des alcaloïdes se fait avec 50ml de dichlorométhane. Le résidu obtenu après évaporation sous vide est additionné de 2ml d'H₂SO₄ (0,5 N) et quelques gouttes du réactif de Dragendorff. La présence des alcaloïdes est indiquée par la formation d'un précipité. [96]

II-2-3-1-3- Recherche des composés phénoliques

➤ Recherche des anthocyanes

L'infusé à 10 % est additionné à l'acide chlorhydrique concentré. La réaction est considérée comme positive en présence d'une coloration rouge. [101]

➤ Recherche des leuco-anthocyanes

On ajoute à l'infusé à 10 % un volume égal d'alcool chlorhydrique. Une coloration rouge ou rouge violacée après quelques minutes au bain-marie bouillant, indique la présence de ces composés. [97]

➤ Recherche des flavonoïdes

Quatre grammes « 4g » de la plante pulvérisée sont extraits par 20 ml de méthanol pendant 15 minutes. A 1ml de cet extrait filtré, on ajoute 5 ml d'alcool à 50%, 1ml de l'acide chlorhydrique concentré et quelques copeaux de magnésium.

La réaction est dite positive lorsqu'une couleur rouge apparaît au bout de quelques minutes. [110]

➤ Recherche des tannins

L'addition au décocté à 50 % de quelques gouttes d'une solution aqueuse de chlorure ferrique à 9% donne en présence des tanins une coloration bleu foncée ou vert foncée. [79]

II-2-3-1-4- Recherche des dérivés quinoniques

On réalise une extraction en milieu acide par le chloroforme : on ajoute 20 ml de chloroforme à 2g de plante pulvérisée et humectée avec 2 ml d'acide chlorhydrique (0,1N). Après filtration au bout de quelques heures de contact, la liqueur organique est

agitée avec 5 ml d'ammoniaque diluée au $\frac{1}{2}$ à partir d'une solution à 25%. Une coloration rose, rouge ou violacée se développe si la réaction est positive. [12]

II-2-3-1-5- Recherche des terpènes et stéroïdes

Quatre grammes « 4g » de la plante pulvérisée sont extraits par 20 ml de méthanol pendant 15mn. Après filtration et évaporation, 1mg de l'extrait alcoolique est solubilisé dans quelques gouttes d'acide acétique additionné de 3ml d'un mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique concentré « 50/1 » L'apparition d'une coloration verte indique la présence de ces composés. [101]

II-2-3-2- Etude de l'activité antalgique

II-2-3-2-1- Extraction

Le procédé de préparation de l'extrait, reproduit fidèlement la méthode utilisée en médecine traditionnelle marocaine, 100 g de la plante fraîche « partie aérienne » ont été broyés dans un mixeur, puis mélangés avec 1000 ml d'eau distillée, ensuite porter à ébullition pendant 15 minutes à 60°C . Après filtration, le filtrat est évaporé sous vide à 45°C avec un évaporateur rotatif, puis lyophilisé avec un lyophilisateur « TELSTAR Cryodos ». Le résidu obtenu est conservé pour les tests d'analgésie et de toxicité.

II-2-3-2-2- Matériel biologique « Animaux »

Nous avons utilisé des rats blancs Sprague Dawley de sexe mâle pesant entre 150 et 200g au moment du test. Tous les rats étaient placés dans des cages individuelles transparentes, dans une animalerie éclairée selon un cycle journalier de lumière et d'obscurité de douze heures et une température maintenue constante à 25°. Les animaux avaient accès en permanence à la nourriture et à l'eau « dans des biberons en plastique fixés en permanence sur la cage ».

Chaque lot étudié comprend 5 rats, ces animaux sont mis à jeûn 18 heures avant l'expérience, alors que l'accès à l'eau est libre.

II-2-3-2-3- Stimulation de la douleur

Le stimulus douloureux peut être provoqué par différentes techniques :

- ✓ Stimulation chimique par injection d'acide acétique.
- ✓ Stimulation mécanique par injection de carraghénine.
- ✓ Stimulation thermique par la plaque chauffante.
- ✓ Stimulation par irradiation calorique « lampe chauffante ».

Nous avons utilisé la technique chimique de Koster [66]. Le stimulus douloureux est provoqué par injection intrapéritonéale de 10 mg/kg d'une solution d'acide acétique à 1 % chez le rat. La réponse se caractérise par des mouvements d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale, dont le nombre est fonction de l'intensité de la douleur, Une substance antalgique réduira le nombre de crampes développées par l'animal.

II-2-3-2-4- Préparation de la solution mère et obtention des différentes dilutions

➤ Préparation de la solution mère

Nous avons préparé une solution mère, contenant la concentration maximale dont nous avons besoins.

La dose la plus élevée est 4g de résidu lyophilisé de plante par kg de poids animal.

Les rats pèsent 150 g en moyenne. Considérons que l'équivalent de 4g/kg est la dose X/150g :

$$\begin{array}{l}
 4\text{g} \longrightarrow 1000\text{ g} \quad \text{donc: } X = (4 \times 150) / 1000\text{g} \\
 X \longrightarrow 150\text{g} \quad \quad \quad X = 0,6\text{ g}
 \end{array}$$

$$\boxed{X=600\text{ mg}}$$

Pour chaque rat, il faut administré un volume standard de 1 ml, donc la solution mère doit contenir 600mg/ml.

On a préparé 25 ml de solution mère, la quantité « Y » de poudre nécessaire est :

$$\begin{array}{l}
 600\text{mg} \longrightarrow 1\text{ ml} \quad \text{donc: } Y = 25 \times 600 \\
 Y \longrightarrow 25\text{ ml}
 \end{array}$$

$$\boxed{Y=15\text{ g}}$$

Nous avons préparé la solution mère par addition de 25 ml d'eau distillée à 15g d'extrait lyophilisé.

➤ Préparation des différentes doses servant au test d'analgésie

Toutes les doses ont été obtenues par dilution de la solution mère « SM » (Tableau XI)

Tableau XI: Méthode de préparation des différentes doses utilisées dans le test d'analgésie

Dose souhaitée	Rapport de dilution	Volume de SM prélevé	Volume d'eau distillée ajouté	Solution obtenue
1 g/kg	1/4	1 ml	3 ml	S 1
500 mg/kg	1/8	1 ml	7 ml	S 2
250 mg/kg	1/16	1 ml	15 ml	S 3

Le rapport de dilution est la valeur que présente la solution mère par rapport à la dose souhaitée.

➤ Calcule de « D » équivalent de 50mg/kg de paracétamol

$$\begin{array}{lcl}
 50\text{mg} & \longrightarrow & 1000 \text{ g} \\
 D & \longrightarrow & 150 \text{ g}
 \end{array}
 \quad \text{donc : } D = (150 \times 50) / 1000$$

$$D = 7,5 \text{ g}$$

La quantité de paracétamol administrée est donc : 7,5 g/ ml → solution « S 4 »

II-2-3-2-5- Protocole expérimental

Nous avons utilisé 5 lots d'animaux (Tableau XII):

- ✓ Le 1^{er} lot « témoin » reçoit de l'eau distillée *per os* à la dose de 1 ml
- ✓ Le 2^{ème} lot reçoit du paracétamol à la dose de 50 mg/kg
- ✓ Les trois lots restants reçoivent les extraits aqueux de la plante étudiée aux doses respectives de 250, 500 et 1000 mg/kg par la même voie d'administration « orale ».

Tableau XII : Différents produits et doses administrés aux lots de rats

Lot	Solution administrée	Dose administrée	Volume administré
1	Eau distillée	-----	1 ml
2	S 4 (Paracétamol)	50 mg/kg	1 ml
3	S 3 (Plante étudiée)	250 mg/kg	1 ml
4	S 2 (Plante étudiée)	500 mg/kg	1 ml
5	S 1 (Plante étudiée)	1 g/kg	1 ml

Une heure après administration des différents produits, l'acide acétique est administré à chaque lot par voie intrapéritonéale à la dose de 10 ml/kg. Dix minutes après cette injection le nombre de crampes abdominales est comptabilisé pendant dix minutes.

II-2-3-3- Etude de la toxicité aiguë. [119]

On utilise la solution mère qui a servi au test d'analgésie afin de préparer de nouvelles dilutions de concentrations plus élevées. Ces dilutions sont préparées de la même façon que pour le test d'analgésie. (Tableau XIII)

Pour cette étude, nous avons utilisé 5 lots :

- Le 1^{er} lot reçoit de l'eau distillée par voie orale à la dose de 1 ml et sert de témoin
- Les autres lots reçoivent par la même voie 1 ml de l'extrait aqueux à étudier, aux doses respectives de 1500, 2000, 3000 et 4000 mg/Kg.

Pour la dose de 4g/kg, les quantités nécessaires sont prélevées directement de la solution mère.

Tableau XIII : Méthode de préparation des différentes doses utilisées dans l'étude de la toxicité

Dose souhaitée	Rapport de dilution	Volume de SM prélevé	Volume d'eau distillée ajouté
1,5 g/kg	3/8	3 ml	5 ml
2 g/kg	1/2	1 ml	1 ml
3 g/kg	3/4	3 ml	1 ml

Le nombre d'animaux morts est dénombré dans chaque lot, pendant les 48 heures qui suivent l'administration.

III- RESULTATS ET COMMENTAIRES

III-1- Enquête ethnobotanique

III-1-1- Statut général des herboristes et tradipraticiens

III-1-1-1- *L'âge*

On note que sur un effectif de 40 guérisseurs, la tranche d'âge [51-60] ans domine, ensuite viennent les guérisseurs avec une tranche d'âge de [61-70] et [41-50] ans, occupant respectivement les Pourcentages de 22,5% et 20%.

Les personnes âgées de [31-40] et [20-30] ans ne représentent que 7,5% et 5%. Alors que le Pourcentage le plus faible est obtenu chez les personnes âgées de plus de 70 ans.

Tableau XIV : Répartition des herboristes et tradipraticiens selon l'âge

Tranche d'âge	Effectifs	Pourcentages
[20-30] ans	2	5 %
[31-40] ans	3	7,5 %
[41-50] ans	8	20 %
[51-60] ans	17	42,5 %
[61-70] ans	9	22,5 %
> 70 ans	1	2,5 %
Total	40	100 %

III-1-1-2- *Le sexe*

Les 40 guérisseurs étaient tous des hommes, on note donc une prédominance totale des hommes dans ce métier.

III-1-1-3- La scolarité

On note un niveau de scolarité très bas, se répartissant entre 27,5 % d'analphabètes et 42,5 % de guérisseurs qui savent seulement lire et écrire la langue arabe, mais qui n'ont jamais fréquenté l'école. Le pourcentage des guérisseurs ayant reçu un enseignement primaire est de 22,5 %.

Seulement 2,5 % se sont arrêtés à l'enseignement secondaire et 5% ont eu un diplôme de baccalauréat.

Tableau XV : Répartition des herboristes et tradipraticiens selon le niveau scolaire

Niveau scolaire	Effectifs	Pourcentages
Analphabète	11	27,5 %
Lire et écrire l'arabe	17	42,5 %
Primaires	9	22,5 %
Secondaire	1	2,5 %
Bacheliers	2	5 %
Total	40	100 %

III-1-2- Les plantes proposées par les herboristes et tradipraticiens.

III-1-2-1- *fréquence de citation*

Notre enquête ethnobotanique nous a permis de recenser une liste de 55 plantes appartenant à différentes familles.

Dans le tableau XVI, les plantes sont classées selon leurs fréquences de citation. Parmi ces plantes, *Chenopodium ambrosioides* a largement dominé les autres espèces par 10,23% de citation.

Tableau XVI : Plantes analgésiques proposées par les herboristes et tradipraticiens selon leur fréquence de citation

Binômes latins et familles	Noms vernaculaires français	Nombre de fois citée	Pourcentage de citation
<i>Chenopodium ambrosioides</i> « Chénopodiacées »	Ansérine	26	10,23 %
<i>Origanum vulgare</i> « Lamiacées »	Origan	17	6,69 %
<i>Rosmarinus officinalis</i> « Lamiacées »	Romarin	13	5,12 %
<i>Nigella sativa</i> « Renonculacées »	Nigelle	11	4,33 %
<i>Cuminum cyminum</i> « Apiaceae »	Cumin	11	4,33 %
<i>Lavandula officinalis</i> « Lamiacées »	Lavande officinale	11	4,33 %
<i>Artemisia absinthium</i> « Astéracées »	Absinthe	10	3,94 %
<i>Glycyrrhiza glabra</i> « Fabacées »	Réglisse	10	3,94 %
<i>Eugenia caryophyllata</i> « Myrtacées »	Girofle	10	3,94 %
<i>Cannabis sativa</i> « Cannabinacées »	Chanvre indien	10	3,94 %
<i>Matricaria camomilla</i> « Astéracées »	Matricaire	8	3,15 %
<i>Zea maïs</i> « Fabacées »	Maïs	7	2,75 %
<i>Thymus vulgaris</i> « Lamiacées »	Thym	7	2,75 %
<i>Peganum harmala</i> « Zygophyllaceae »	Harmel	7	2,75 %
<i>Allium sativum</i> « Liliacées »	L'ail	7	2,75 %
<i>Ricinus communis</i> « Euphorbiacées »	Ricin	6	2,36 %
<i>Ammodacus leucotrichuo</i> « Apiaceae »	Cumin a laine	6	2,36 %
<i>Punica granatum</i> « Lamiacées »	Grenadier	5	1,97 %

<i>Carum carvi</i> « Apiaceae »	Carvi	4	1,57 %
<i>Lepidium sativum</i> « Crucifères »	Cresson alénois	4	1,57 %
<i>Trigonella foenum graecum</i> « Papilionacées »	Fenugrec	4	1,57 %
<i>Lippia citriodora</i> « Verbénacées »	Verveine odorante	4	1,57 %
<i>Sinapis nigra</i> « Brassicacées »	Moutarde sauvage	4	1,57 %
<i>Hyoscyamus niger</i> « Solanacées »	Jusquiame noire	4	1,57 %
<i>Anacyclus pyrethrum</i> « Astéracées »	Pyrèthre d'Afrique	4	1,57 %
<i>Ceratonia siliqua</i> « Caesalpinaceae »	Caroubier	4	1,57 %
<i>Artemisia herba alba</i> « Astéracées »	Armoise blanche	4	1,57 %
<i>Origanum majorana</i> « Lamiacées »	Marjolaine	3	1,18 %
<i>Lamium album</i> « Lamiacées »	Ortie blanche	3	1,18 %
<i>Eucalyptus globulus</i> « Myrtacées »	Eucalyptus	3	1,18 %
<i>Zingiber officinalis</i> « Zingibéracées »	Gingembre	2	0,78 %
<i>Marrubium vulgare</i> « Lamiacées »	Marrube blanc	1	0,39 %
<i>Pimpinella anisum</i> « Apiaceae »	Anis	1	0,39 %
<i>Laurus nobilis</i> « Lauracées »	Laurier noble	1	0,39 %
<i>Alpinia galanga</i> « Zingibéracées »	Galanga	1	0,39 %
<i>Melissa officinalis</i> « Lamiacées »	Mélisse	1	0,39 %
<i>Cynara scolymus</i> « Astéracées »	Artichaut	1	0,39 %
<i>Teucrium chamaedrys</i> « Lamiacées »	Germandrée	1	0,39 %
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> « Lauracées »	Cannelle	1	0,39 %

<i>Amomum grana paradisi</i> « Zingibéracées »	Maniguette	1	0,39 %
<i>Foeniculum vulgare</i> « Apiaceae »	Fenouil	1	0,39 %
<i>Tetraclinis articulata</i> « Cupressaceae »	Genévrier	1	0,39 %
<i>Argania spinosa</i> « Sapotaceae »	Argane	1	0,39 %
<i>Nerium oleader</i> « Apocynacées »	Laurier rose	1	0,39 %
<i>Rubia tinctorium</i> « Rubiacées »	Garance	1	0,39 %
<i>Arenaria serpyllifolia</i> « Caryophyllaceae »	Arenaria	1	0,39 %
<i>Mentha viridis</i> « Lamiacées »	Menthe verte	1	0,39 %
<i>Papaver rhoeas</i> « Papavéracées »	Coquelicot	1	0,39 %
<i>Cedrus atlantica</i> « Pinacées »	Cèdre	1	0,39 %
<i>Citrus limon</i> « Rutaceae »	Oranger	1	0,39 %
<i>Coriandrum sativum</i> « Apiaceae »	Coriandre	1	0,39 %
<i>Cassia angustifolia</i> « Caesalpinaceae »	Senes	1	0,39 %
<i>Daphné gnydium</i> « Thymelaeaceae »	Garou	1	0,39 %
<i>Petroselinum crispum</i> « Apiaceae »	Persil	1	0,39 %
<i>Olea europea</i> « Oleaceae »	Olivier	1	0,39 %

III-1-2-2- Modes d'utilisation des plantes

Le tableau XVII exprime la partie ethnopharmacologique de notre enquête. Ce tableau donne le mode d'emploi, la partie utilisée et la voie d'administration de chaque plante.

En dehors de la voie parentérale, les guérisseurs osent conseiller à leurs clients toute sorte de préparations, par différentes voies, sans aucune connaissance des risques potentiels.

Ex : Les bulbes d'*Allium sativum* sont écrasés et chauffés puis introduits directement dans l'oreille douloureuse.

La partie la plus fréquemment utilisée est constituée par les feuilles, ensuite les graines. Les tiges et les fleurs sont également utilisées, mais avec une fréquence moindre.

Les enveloppes des graines et les stigmates sont utilisées seulement pour *Cannabis sativa* et *Zea mais*.

**Tableau XVII: Différents modes de préparation et d'administration des
Plantes**

Binômes latins et familles	Partie récoltée	Mode de préparation	Voie d'administration
<i>Allium sativum</i> « Liliacées »	Bulbe	Ecrasement	Auriculaire
<i>Alpinia galanga</i> « Zingibéracées »	Tige	Décoction	Orale
<i>Ammodacus leucotrichuo</i> « Apiaceae »	Graine	Décoction	Orale
<i>Amomum grana paradisi</i> « Zingibéracées »	Graine	Brut	Externe
<i>Anacyclus pyrethrum</i> « Astéracées »	Tige	Décoction	Orale
<i>Arenaria serpyllifolia</i> « Caryophyllaceae »	Pulpe	Décoction	Orale
<i>Argania spinosa</i> « Sapotaceae »	Graine	Brut	Externe
<i>Artemisia absinthium</i> « Astéracées »	Feuille	Brut	Externe
<i>Artemesia herba alba</i> « Astéracées »	Fleur	Infusion	Orale
<i>Cannabis sativa</i> « Cannabinacées »	Enveloppes des graines	Brut	Pulmonaire
<i>Carum carvi</i> « Apiaceae »	Graine	Décoction	Orale
<i>Cassia angustifolia</i> « Caesalpinaceae »	Feuille	Décoction	Orale
<i>Cedrus atlantica</i> « Pinacées »	Feuille	Brut	Pulmonaire
<i>Ceratonia siliqua a</i> « Caesalpinaceae »	Pulpe du fruit	Décoction	Orale
<i>Chenopodium ambrosioides</i> « Chénopodiacées »	Partie aérienne	Décoction	Orale
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> « Lauracées »	Ecorces	Décoction	Orale
<i>Citrus limon</i> « Rutaceae »	Feuille	Décoction	Orale
<i>Coriandrum sativum</i> « Apiaceae »	Partie aérienne	Brut	Externe

<i>Cuminum cyminum</i> « Apiaceae »	Graine	Brut	Orale
<i>Cynara scolymus</i> « Astéracées »	Feuille	Infusion	Orale
<i>Daphné gnydium</i> « Thymelaeaceae »	Feuille	Infusion	Orale
<i>Eucalyptus globulus</i> « Myrtacées »	Feuille	Infusion	Orale
<i>Eugenia caryophyllata</i> « Myrtacées »	Graine	Brut	gencives
<i>Foeniculum vulgare</i> « Apiaceae »	Graine	Décoction	Orale
<i>Glycyrrhiza glabra</i> « Fabacées »	Racine	Brut	gencives
<i>Hyoscyamus niger</i> « Solanacées »	Feuille	Infusion	Orale
<i>Lamium album</i> « Lamiacées »	Feuille	Décoction	Orale
<i>Laurus nobilis</i> « Lauracées »	Feuille	Brut	Externe
<i>Lavandula officinalis</i> « Lamiacées »	Fleur	Infusion	Orale
<i>Lepidium sativum</i> « Crucifères »	Graine	Infusion	Orale
<i>Lippia citriodria</i> « Verbénacées »	Feuille	Infusion	Orale
<i>Marrubium vulgare</i> « Lamiacées »	Feuille	Décoction	Orale
<i>Matricaria camomilla</i> « Astéracées »	Fleur	Décoction	Orale
<i>Melissa officinalis</i> « Lamiacées »	Feuille	Infusion	Orale
<i>Mentha viridis</i> « Lamiacées »	Feuille	Brut	Externe
<i>Nerium oleader</i> « Apocynacées »	Feuille	Brut	Externe
<i>Nigella sativa</i> « Renonculacées »	Graine	Brut	Orale
<i>Olea europea</i> « Oleaceae »	Feuille	Décoction	Gargarisme
<i>Origanum majorana</i> « Lamiacées »	Partie aérienne	Infusion	Orale

<i>Origanum vulgare</i> « Lamiacées »	Feuille	Infusion	Orale
<i>Papaver rhoeas</i> « Papavéracées »	Pétales	Brut	Externe
<i>Peganum harmala</i> « Zygophylaceae »	Graine	Brut	Externe
<i>Petroselinum crispum</i> « Apiaceae »	Partie aérienne	Infusion	Orale
<i>Pimpinella anisum</i> « Apiaceae »	Graine	Brut	Pulmonaire
<i>Punica granatum</i> « Lamiacées »	Fleur	Décoction	Orale
<i>Ricinus communis</i> « Euphorbiacées »	Feuille	Brut	Externe
<i>Rosmarinus officinalis</i> « Lamiacées »	Feuille	Décoction	Orale
<i>Rubia tinctorium</i> « Rubiacées »	Tige	Décoction	Orale
<i>Sinapis nigra</i> « Brassicacées »	Graine	Décoction	Gargarisme
<i>Tetraclinis articulata</i> « Cupressaceae »	Tige	Brut	Externe
<i>Teucrium chamaedrys</i> « Lamiacées »	Feuille	Infusion	Gargarisme
<i>Thymus vulgaris</i> « Lamiacées »	Feuille	Infusion	Orale
<i>Trigonella foenum graecum</i> « Papilionacées »	Graine	Décoction	Orale
<i>Zea mais</i> « Fabacées »	Stigmate	Brut	Orale
<i>Zingiber officinalis</i> « Zingibéracées »	Rhizome	Brut	Local

III-1-2-3- *Types de douleurs visés par les plantes proposées*

Les plantes que nous avons recensé sont principalement indiquées dans le traitement des céphalées et des douleurs de l'appareil digestif.

Ces plantes sont indiquées également dans le traitement des arthralgies, des règles douloureuses et dans les douleurs dentaires.

Parmi les 55 plantes, deux seulement sont utilisées dans le traitement des douleurs rénales. Il s'agit de *Zea maïs* et *Arenaria serpyllifolia*

Le tableau XVIII donne les indications de chacune des 55 plantes.

Tableau XVIII : Les différentes indications des plantes proposées

Binômes latins	Type de douleur visé « Indication »
<i>Allium sativum</i>	Douleurs Auriculaires
<i>Alpinia galanga</i>	Douleurs intestinales
<i>Ammodacus leucotrichuo</i>	Douleurs intestinales
<i>Amomum grana paradisi</i>	Céphalées
<i>Anacyclus pyrethrum</i>	Douleurs rhumatismales
<i>Arenaria serpyllifolia</i>	Douleurs rénales
<i>Argania spinosa</i>	Douleurs musculaires
<i>Artemisia absinthium</i>	Douleurs articulaires
<i>Artemesia herba alba</i>	Douleurs intestinales
<i>Cannabis sativa</i>	Céphalées
<i>Carum carvi</i>	Céphalées
<i>Cassia angustifolia</i>	Douleurs dorsales
<i>Cedrus atlantica</i>	Céphalées
<i>Ceratonia siliqua</i>	Douleurs intestinales
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Céphalées, Règles douloureuses
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Règles douloureuses
<i>Citrus limon</i>	Céphalées
<i>Coriandrum sativum</i>	Céphalées
<i>Cuminum cyminum</i>	Douleurs gastriques
<i>Cynara scolymus</i>	Douleurs gastriques, Douleurs de la miction
<i>Daphné gnydium</i>	Douleurs de la miction
<i>Eucalyptus globulus</i>	Douleurs des voies respiratoires
<i>Eugenia caryophyllata</i>	Douleurs gingivales
<i>Foeniculum vulgare</i>	Douleurs intestinales
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Douleurs gingivales
<i>Hyoscyamus niger</i>	Céphalées, Douleurs gastriques
<i>Lamium album</i>	Douleurs intestinales

<i>Laurus nobilis</i>	Douleurs articulaires
<i>Lavandula officinalis</i>	Règles douloureuses
<i>Lepidium sativum</i>	Douleurs dorsales
<i>Lippia citriodora</i>	Céphalées
<i>Marrubium vulgare</i>	Règles douloureuses
<i>Matricaria camomilla</i>	Céphalées, Règles douloureuses
<i>Melissa officinalis</i>	Douleurs rénales et viscérales
<i>Mentha viridis</i>	Céphalées
<i>Nerium oleander</i>	Céphalées
<i>Nigella sativa</i>	Céphalées
<i>Olea europea</i>	Douleurs Dentaires
<i>Origanum majorana</i>	Céphalées
<i>Origanum vulgare</i>	Douleurs gastriques, Règles douloureuses
<i>Papaver rhoeas</i>	Toute partie douloureuse du corps
<i>Peganum harmala</i>	Douleurs articulaires
<i>Petroselinum crispum</i>	Règles douloureuses
<i>Pimpinella anisum</i>	Douleurs Dentaires
<i>Punica granatum</i>	Douleurs gastriques
<i>Ricinus communis</i>	Douleurs dorsales
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Douleurs gastriques
<i>Rubia tinctorium</i>	Règles douloureuses, douleurs de l'accouchement
<i>Sinapis nigra</i>	Douleurs gingivales
<i>Tetraclinis articulata</i>	Douleurs dorsales
<i>Teucrium chamaedrys</i>	Douleurs Dentaires
<i>Thymus vulgaris</i>	Douleurs gastriques
<i>Trigonella foenum graecum</i>	Douleurs dorsales
<i>Zea maïs</i>	Douleurs rénales
<i>Zingiber officinalis</i>	Douleurs dorsales

III-1-2-4- Point de vue des herboristes et tradipraticiens vis-à-vis de la toxicité des plantes proposées

Parmi les 55 plantes, trois seulement ont été qualifiés par les enquêtés comme toxique soit en cas de surdosage, d'utilisation d'une autre partie de la plante ou en cas de changement de voie d'administration.

Ces trois plantes sont :

- ✓ *Hyoscyamus niger* —→ Lorsque les feuilles sont remplacées par les graines, la plante devient hallucinogène. L'ingestion de 20 à 30 graines peut être mortelle.
- ✓ *Peganum harmala* —→ Par voie orale, au lieu de l'application locale.
- ✓ *Artemisia absinthium* —→ En cas de surdosage par voie orale.

III-1-2-5- Modes de conservation utilisés par les herboristes et tradipraticiens

> Tradipraticiens

La seule méthode de conservation dont dispose les 30 tradipraticiens interrogés est le séchage. Les plantes ou les parties de plantes sont vendues sans aucune forme de transformation, c'est le patient qui prépare lui-même son « médicament ».

Nous avons remarqué que certains tradipraticiens entreposent les plantes dans des endroits humides, signe d'une mauvaise conservation.

➤ Herboristes

Parmi les 10 herboristes, 2 seulement ont un frigidaire pour conserver les extraits de plantes déjà conditionnés en flacons. Les 8 autres exposent les extraits sur des rayons à la température ordinaire où il y a risque de développement de moisissures.

III-1-2-6- Prix des plantes proposées

Le coût des plantes utilisées dans la phytothérapie de la douleur est faible, avec 47,27% des plantes qui coûtent moins de 2 DH (120 Fcfa) et 36,36 % coûtant entre 3 et 9DH.

Le pourcentage des plantes dont le prix est compris entre 10 et 15DH (600 à 900 Fcfa) est de 12,72% seulement.

Les plantes dont le prix peut atteindre celui d'une boîte de médicament (20DH) ne dépassent pas 3,63%

Tableau XIX : Répartition des plantes selon le prix de vente

Prix en Dirhams	Nombre de plante	Pourcentage
> 2 DH	26	47,27 %
[3-9] DH	20	36,36 %
[10-15] DH	7	12,72 %
[16-20] DH	2	3,63 %

1 DH ≈ 60 F cfa

III-1-3- Point de vue des consommateurs de plantes médicinales à propos de la prépondérance et l'efficacité des 55 plantes citées

Nous avons interrogé 100 consommateurs de plantes médicinales sur leurs connaissances de l'effet antalgique des plantes citées et sur l'efficacité analgésique de ces plantes d'après leurs expériences personnelles.

Ainsi, pour présenter les résultats de cette enquête, nous définissons deux indices :

- ✓ **L'indice d'efficacité** : c'est le pourcentage des consommateurs qui affirment l'efficacité des plantes d'après leurs expériences personnelles.
- ✓ **L'indice de connaissance** : c'est le pourcentage des consommateurs qui connaissent l'effet antalgique des plantes.

Le tableau XX donne le classement des 55 plantes, d'après l'indice d'efficacité. Les plantes qui ont le même indice d'efficacité seront classées par indice de connaissance.

On note une dominance de *Chenopodium ambrosioides* par rapport aux autres espèces par un indice d'efficacité de 89%. En deuxième position on trouve *Cuminum cyminum*. L'origan « *Origanum vulgare* » occupe la troisième place avec un indice d'efficacité de 80%.

Tableau XX : Classement des plantes selon l'indice d'efficacité

Binômes latins et familles	Indice de connaissance	Indice d'efficacité
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	93 %	89 %
<i>Cuminum cyminum</i>	88 %	81 %
<i>Origanum vulgare</i>	91 %	80 %
<i>Foeniculum vulgare</i>	83 %	71 %
<i>Trigonella foenum graecum</i>	83 %	71 %
<i>Lippia citriodria</i>	80 %	71 %
<i>Allium sativum</i>	83 %	70 %
<i>Nigella sativa</i>	79 %	70 %
<i>Lavandula officinalis</i>	80 %	68 %
<i>Eugenia caryophyllata</i>	82 %	67 %
<i>Thymus vulgaris</i>	82 %	63 %
<i>Artemesia herba alba</i>	81 %	63 %
<i>Lepidium sativum</i>	75 %	62 %
<i>Zingiber officinalis</i>	67 %	60 %
<i>Punica granatum</i>	74 %	59 %
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	70 %	58 %
<i>Ammodacus leucotrichuo</i>	66 %	58 %
<i>Pimpinella anisum</i>	68 %	54 %
<i>Coriandrum sativum</i>	67 %	53 %
<i>Alpinia galanga</i>	64 %	53 %
<i>Rosmarinus officinalis</i>	64 %	47 %
<i>Petroselinum crispum</i>	57 %	45 %
<i>Peganum harmala</i>	68 %	44 %
<i>Carum carvi</i>	66 %	44 %
<i>Melissa officinalis</i>	56 %	44 %
<i>Eucalyptus globulus</i>	67 %	43 %
<i>Mentha viridis</i>	61 %	41 %

<i>Glycyrrhiza glabra</i>	62 %	38 %
<i>Artemisia absinthium</i>	60 %	38 %
<i>Rubia tinctorium</i>	58 %	36 %
<i>Argania spinosa</i>	56 %	33 %
<i>Ceratonia siliqua</i>	51 %	33 %
<i>Marrubium vulgare</i>	60 %	29 %
<i>Zea maïs</i>	48 %	25 %
<i>Tetraclinis articulata</i>	55 %	23 %
<i>Ricinus communis</i>	45 %	23 %
<i>Origanum majorana</i>	40 %	22 %
<i>Teucrium chamaedrys</i>	47 %	21 %
<i>Arenaria serpyllifolia</i>	44 %	21 %
<i>Laurus nobilis</i>	39 %	20 %
<i>Amomum grana paradisi</i>	44 %	19 %
<i>Olea europea</i>	39 %	19 %
<i>Citrus limon</i>	44 %	17 %
<i>Nerium oleader</i>	41 %	15 %
<i>Matricaria camomilla</i>	28 %	14 %
<i>Cedrus atlantica</i>	32 %	12 %
<i>Hyoscyamus niger</i>	31 %	11 %
<i>Lamium album</i>	33 %	10 %
<i>Cassia angustifolia</i>	11 %	9 %
<i>Anacyclus pyrethrum</i>	9 %	9 %
<i>Cannabis sativa</i>	39 %	8 %
<i>Papaver rhoeas</i>	23 %	7 %
<i>Sinapis nigra</i>	26 %	5 %
<i>Daphné gnydium</i>	9 %	5 %
<i>Cynara scolymus</i>	17 %	3 %

III-2- Présentation de *Chenopodium ambrosioides*

III-2-1- Aperçu botanique

III-2-1-1- *Position systématique de C. ambrosioides* [94]

- Embranchement : Spermaphytes
- Sous Embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones
- Sous classe : Apétales
- Ordre : Centrospermales
- Famille : Chénopodiacées
- Genre : *Chenopodium*
- Espèce : *Chenopodium ambrosioides* L.
- Nom français : ansérine vermifuge
- Nom vernaculaire arabe : M'khinza

III-2-1-2- *Généralités sur la famille des chénopodiacées*

C'est une famille cosmopolite de 1400 espèces groupées en 103 genres, colonisant surtout les régions arides du globe.

Ce sont des plantes herbacées, rarement arbustes ou arborescents, parfois succulents. Les feuilles habituellement alternes sont souvent plus ou moins charnues, sans stipules, parfois extrêmement réduites. Les fleurs de très petites tailles sont acycliques, rarement solitaires et souvent groupées en inflorescences de type épi ou cyme. Le fruit est un akène ou une capsule entourée du périanthe persistant. [25]

Au Maroc, la famille des Chénopodiacées est répartie en 84 espèces qui sont groupées en 26 genres. Le genre *Chenopodium* est représenté par 10 espèces.

III-2-1-3- Description botanique de *C. ambrosioides*

Plante annuelle ou pérenne distincte des autres *Chenopodium* par son odeur particulière très forte, sa pilosité faite de longs poils filiformes mêlés à des glandes sessiles. Les feuilles à limbe ovale lancéolé beaucoup plus long que le pétiole. Les bractées sont grandes axillant de petits glomérules floraux disposés en épis plus au moins longs. Les fleurs hermaphrodites à périanthe non caréné. Les fleurs femelles à 4 sépales sont disposées sur les côtés des fleurs hermaphrodites. Le fruit possède une graine verticale et à péricarpe supérieurement glanduleux. [94]



Figure 11 : Photo de *Chenopodium ambrosioides* [109]

III-2-2- Répartition géographique

Chenopodium ambrosioides est une plante originaire de l'Amérique tropicale [90]. On la rencontre également en Amérique centrale et en Amérique du sud [48]. C'est une espèce qui a été introduite et naturalisée dans le bassin méditerranéen.

Au Maroc c'est une espèce spontanée [59] qu'on trouve généralement dans les milieux incultes, les fossés, les haies et les alluvions sablonneuses [43]. A Marrakech elle est cultivée dans les jardins [8].

III-2-3- Phytochimie de *Chenopodium ambrosioides*

Plusieurs études ont porté surtout sur l'analyse de l'huile essentielle de *Chenopodium ambrosioides*. A l'exception des travaux de Taponjou [115] qui ont montré que l'huile essentielle de *C. ambrosioides* récoltée au Cameroun était formée essentiellement par 5 composés : l' α -terpinène, p -cymène « 50% », Cis-farensen, Ascaridole et le Carvacole, pratiquement, toutes les autres études arrivent à la même conclusion : l'ascaridole est le principal constituant de cette huile avec d'autres composés qu'on rencontre fréquemment tels que le α -terpinène l'isoascaridole, le p -cymène et le limonène. [22,48,93]

Notons également que Kapoor [64] et Hasseb [52] ont mis en évidence la présence des alcaloïdes dans les racines de *C. ambrosioides*, alors que Gupta et Behari [51] ont détecté la présence de saponines. En 1990, Jain et Alam [60] ont identifié deux flavonols glycosides.

Plus récemment en 2000, six monoterpènes ont été mis en évidence après chromatographie de l'extrait des parties aériennes de *Chenopodium ambrosioides* sur gel de silice suivie d'une chromatographie sur sephadex LH20. [3]

En Argentine, elle est utilisée parmi d'autres herbes pour traiter plusieurs maladies : bronchite, pneumonie, ulcère, diarrhée [78,102,118]. Elle est utilisée aussi comme anti-inflammatoire, antivirale, anthelminthique et antipyrétique. [108]

A Casablanca, la plante est utilisée contre la fièvre en appliquant sur le front et les tempes des cataplasmes d'un mélange de *Chenopodium ambrosioides*, des clous de girofle, des fleurs de lavande, du jus de citron, d'oignon et de menthe.

D'après une enquête réalisée sur les plantes réputées antidiabétique, il s'est avéré que les fleurs de l'ansérine sont utilisées comme antidiabétique. [61]

Plusieurs travaux ont été réalisés afin d'évaluer les propriétés biologiques de *Chenopodium ambrosioides*. Ainsi, les effets : molluscicide [56], antiviral [125], fongicide [65], anthelminthique [46], et allelopatique [62], ont été démontrés pour cette plante.

III-3- Investigations phytochimiques

Les résultats des recherches phytochimiques sont représentés dans le tableau XXI:

Tableau XXI : Groupes chimiques existant dans *C. ambrosioides*

Groupes chimiques recherchés	Résultats
Saponines	-
Alcaloïdes	+
Anthocyanes	-
Leuco-anthocyanes	-
Flavonoïdes	+
Tannins	+++
Quinones	-
Terpènes et stérols	+++

+++ : Présence en quantité élevée
 + : Présence
 - : Absence

A la suite du triage phytochimique, nous avons constaté que *C.ambrosioides* contient des tannins, des terpènes et stérols en grande quantité, en même temps, on a remarqué la présence de faible quantité d'alcaloïdes et de flavonoïdes. Alors que les saponines, les anthocyanes, les leuco-anthocyanes et quinones sont absents.

III-4- Etude de l'activité antalgique

Les rats traités par *C. ambrosioides* aux doses de 250,500 et 1000 mg/Kg présentent un nombre réduit de crampes abdominales par rapport aux témoins. Le pourcentage d'inhibition de l'algie est remarquablement très proche de celui enregistré pour la substance de référence « Paracétamol ».

Tableau XXII : Effet des différentes doses de *Chenopodium ambrosioides* sur les crampes abdominales induites par l'acide acétique.

Produits administrés	Doses	Nombre de crampes	PIA
Eau distillée	1 ml	50,4 +/- 1,94	0 %
Paracétamol	50 mg/Kg	19,4 +/- 1,51	61,51 %
L'extrait aqueux de <i>C. ambrosioides</i>	250 mg/Kg	22,6 +/- 1,14	55,15 %
	500 mg/Kg	26,8 +/- 2,58	46,82 %
	1000 mg/Kg	27,2 +/- 1,92	46,03 %

Le nombre de crampes est la valeur moyenne des crampes présentés par les rats d'un même lot, nous l'avons présenté avec l'écartype pour apprécier la fiabilité de nos résultats « plus la valeur de l'écartype est petite plus les résultats sont fiables ».

Le pourcentage d'inhibition de l'algie « PIA »: est définie par :

$$\text{PIA} = 100\% - \text{PA}$$

Avec **PA**= Le pourcentage de l'algie : c'est le pourcentage que présente le nombre de crampes des différentes substances par rapport au témoin « l'eau distillée = 100 % d'algie »

Exemple de calcul « Paracétamol » :

$$\begin{array}{lcl} 50,4 & \longrightarrow & 100 \% \\ 19,4 & \longrightarrow & \text{PA} \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{donc : PA} = (19,4 \times 100) / 50,4 \\ \text{PA} = 38,492 \% \end{array}$$

$$\text{PIA} = 100\% - 38,49\% = 61,51 \%$$

$$\text{PIA} = 61,51\%$$

III-5-Etude toxicologique

Aucune mortalité, ni changement de comportement ne sont observées, avec l'extrait aqueux de *Chenopodium ambrosioides*, même à 4000 mg/Kg.

IV- DISCUSSION

Notre enquête ethnobotanique, nous a permis de recenser un répertoire de 55 plantes « Tableau XVI », qualifiées d'analgésiques par les guérisseurs interrogés. Ces guérisseurs étaient au nombre de 40, répartis entre 10 herboristes et 30 tradipraticiens et sont tous de sexe masculin, dans un pays où les traditions ne favorisent pas l'accès des femmes à ce type de professions. DIANGE M. [34] a également noté une large prédominance des hommes durant l'enquête ethnobotanique qu'il a effectué a Dakar.

On a constaté que 65% de la population étudiée, ont un âge variant entre 51 et 70 ans. C'est l'âge de maturité prouvant une bonne expérience dans le domaine. En revanche, ces guérisseurs sont en majorité analphabètes ou de niveau scolaire très bas ; ce qui leurs posent un problème de réceptivité face aux principes d'hygiène, de conservation et de stockage des plantes médicinales.

Pour la majorité des guérisseurs, plusieurs affections sont désignées comme une seule maladie et par la suite les mêmes plantes sont indiquées dans différentes affections. Nous citons le cas des règles douloureuses, la dyspepsie et le ballonnement, définies comme une même affection « douleur de ventre ». L'ensemble de ces constatations sont en accord avec les travaux de HMAMOUCHE M. [89]

En dehors de la voie parentérale, les guérisseurs osent conseiller toute sorte de préparations, par différentes voies, sans aucune connaissance des risques potentiels.

Les modes de préparation se repartissent essentiellement entre la décoction, l'infusion et l'usage brut de la plante. La préparation est effectuée par le patient lui-même, avec des posologies non précises ou mal précises, on parle de pincée ou

de poignée qui peuvent varier d'une personne à une autre. La durée d'utilisation des plantes est aléatoire, indéfinie et très variable.

La toxicité de certaines plantes est mal définie et pour certains guérisseurs cette notion n'existe même pas, puisqu'ils n'ont jamais eu la plainte des clients.

Le prix des plantes est généralement faible, seulement 3,63% des plantes recensées ont un prix qui peut atteindre celui d'une boîte de médicament. Ce prix bas constitue un facteur favorisant la prépondérance de la phytothérapie parmi les populations les plus diminuées.

Parmi les 55 plantes, *Chenopodium ambrosioides* « Chénopodiacées » a largement dépassé les autres espèces par 10,23 % de citation. Elle a été citée par 26 des 40 guérisseurs

La deuxième enquête que nous avons menée auprès des consommateurs de plantes médicinales, nous a permis de distinguer 34 plantes qui ont des indices de connaissance supérieurs à 50% et 20 seulement qui ont à la fois des indices de connaissance et d'efficacité supérieurs à 50 % (Tableau XX). Ces deux indices et surtout celui d'efficacité, sont le reflet de l'expérience individuelle des consommateurs.

Cette enquête a confirmé nos résultats concernant la prédominance de l'utilisation de *Chenopodium ambrosioides*, par un indice de connaissance de 93% et celui d'efficacité de 89% dépassant toutes les autres espèces (Tableau XX).

Malgré les inconvénients que nous avons cités, nous pensons que la valorisation de nos résultats passe par des études phytochimiques et pharmacologiques, qui sont le seul remède capable de confirmer ou d'infirmer l'efficacité antalgique de *Chenopodium ambrosioides*.

Nous avons donc étudié l'effet de l'extrait aqueux de cette plante sur une douleur provoquée chez le rat, cet extrait a été obtenu par une méthode qui reproduit fidèlement celle utilisée en médecine traditionnelle marocaine.

Les résultats de nos recherches pharmacologiques montrent clairement que l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Chenopodium ambrosioides*, obtenu par décoction, atténue de façon très significative, le nombre de crampes abdominales provoquée chimiquement chez le rat. Ces propriétés analgésiques ont été recherchées par la méthode de Koster [66] qui est l'une des méthodes les plus utilisées en pharmacologie expérimentale. Ainsi nos résultats ont montré que cette activité analgésique est similaire à celle du paracétamol qui a servi de substance de référence.

Le pourcentage d'inhibition de l'algie obtenu après administration de différentes doses « 250,500,1000 mg/Kg », montre qu'il n'y a pas de relation dose-effet, car l'augmentation de la dose n'entraîne pas une augmentation significative de l'analgésie.

Notre investigation toxicologique n'a révélé aucune mortalité ni changement de comportement des animaux, même après administration de 4g de résidu de plante par Kg de poids animal, tandis que d'autres travaux [40,63,85,108] s'accordent tous sur le fait que l'huile essentielle présente dans les extraits alcooliques peut présenter une certaine toxicité et qui est attribuée à la présence d'ascaridole en forte proportion.

Bien que la composition chimique de *C.ambrosioides* ait été largement étudiée [3,22,48,51,52,60,64,115], il faut noter qu'il arrive qu'une même espèce végétale, parfaitement identifiée botaniquement, donne des extraits dont la composition chimique est différente. C'est le cas des Eucalyptus et des Thymus par exemple.

En effet, les chemotypes constituent, à l'intérieur de l'espèce, des races chimiques possédant chacune un équipement enzymatique particulier, déterminé génétiquement et qui oriente la biosynthèse vers la production préférentielle d'un constituant précis qui détermine l'activité thérapeutique de la plante [55]. A cet égard, les résultats de nos recherches ne concernent que le chemotype de *C.ambrosioides* retrouvé dans la région de Marrakech.

L'analyse phytochimique préliminaire que nous avons effectuée sur la partie aérienne de *C. ambrosioides* révèle que les tannins, les terpènes et les stérols se trouvent en grande quantité alors que les flavonoïdes et les alcaloïdes se trouvent sous forme de traces, la présence des dérivés quinoniques, saponines, anthocyanes et leucoanthocyanes s'est avérée négative. Ces résultats sont en accord avec d'autres travaux [3,52,64]. Dans notre échantillon nous n'avons pas décelé de saponines tandis que Hmamouchi [56] a mis en évidence la présence de ces substances dans les parties aériennes d'un échantillon de *C. ambrosioides* récolté à Laraïche « nord du Maroc ». Il faut dire qu'on ne s'attendait pas à l'absence des saponines vu le fait que la mousse produite par notre extrait aqueux était très persistante et nous a causé beaucoup de problèmes au moment de l'évaporation sous vide dans l'évaporateur rotatif.

Au regard des résultats de l'analyse phytochimique, il est possible que l'activité antalgique observée au niveau de l'extrait aqueux de *C. ambrosioides*, se répartit entre tannins, terpènes et stérols. En effet, plusieurs produits stéroïdiques, terpéniques et surtout les tannins se sont révélés des puissants inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, enzyme qui intervient dans la synthèse des prostaglandines [76]. D'autres travaux sont encore nécessaires pour isoler et identifier les principes actifs responsables de cette activité, mais aussi pour élucider leur mécanisme d'action.

CONCLUSIONS

Malgré le développement spectaculaire de la synthèse des principes actifs et de la chimiothérapie, on n'a pas cessé de s'intéresser aux plantes médicinales, à leurs effets, à leurs indications et à leurs modes d'emploi. Ainsi, on constate qu'actuellement le nombre de médicaments à base de plantes ou de substances végétales croît d'une manière très importante.

De nombreux travaux de recherches, effectués par des équipes pluridisciplinaires, composées de pharmaciens, chimistes, biologistes et médecins, chez l'animal comme chez l'homme, ont permis de confirmer ou d'infirmer certaines activités et d'améliorer les utilisations traditionnelles des plantes. Plusieurs laboratoires à travers le monde étudient l'action et la composition des plantes et en particulier africaines.

Nous contribuons dans ce domaine par une enquête ethnobotanique sur les plantes analgésiques que nous avons effectué dans la région de Marrakech au Maroc. Cette enquête a été étalée sur une période de 2 mois et elle a touché aussi bien les guérisseurs que les consommateurs de plantes médicinales.

Ces guérisseurs, répartis entre 10 herboristes et 30 tradipraticiens sont tous de sexe masculin, de niveau scolaire généralement très bas et majoritairement âgés entre 51 et 60 ans, qui est un âge mûr montrant une bonne expérience dans le métier.

Parmi les principales observations que nous avons noté :

- Plusieurs affections sont désignées comme une seule maladie et par la suite les mêmes plantes sont indiquées pour ces différentes affections ;
- Les posologies sont différentes d'un guérisseur à l'autre, elles sont non précises ou mal précises, on parle de pincée ou de poignée qui peuvent varier d'une personne à une autre ;
- La durée d'utilisation des plantes est aléatoire, indéfinie et très variable ;
- Les produits utilisés sont généralement mal conservés ;

- Les guérisseurs n'indiquaient pas les précautions pour l'utilisation des plantes. Très peu nous ont fournis des informations sur l'administration et le dosage des plantes. La plupart ne connaissent pas les effets secondaires et la toxicité des plantes utilisées ;

Ainsi notre enquête, nous a permis de recenser un arsenal de 55 plantes appartenant à différentes familles et s'attaquant à différents types de douleurs. Parmi ces plantes, *Chenopodium ambrosioides* « Chénopodiacées » a largement été citée par rapport aux autres espèces par 10,23% de citation. La deuxième et la troisième position sont occupées par *Origanum vulgare* et *Rosmarinus officinalis* avec respectivement 6,69 et 5,12% de citation.

Afin de vérifier la fiabilité de nos résultats concernant l'efficacité antalgique des 55 plantes citées, nous avons interrogé 100 consommateurs de plantes médicinales à propos de leurs expériences personnelles. Cette deuxième enquête nous a permis de distinguer 34 espèces connues pour leurs propriétés antalgiques par au moins 50% des consommateurs. Parmi ces 34 espèces 20 seulement ont à la fois des indices de connaissance et d'efficacité supérieurs à 50%. Et comme pour la première enquête, il s'y avéré que *Chenopodium ambrosioides* est la plante la plus connue et utilisée dans la phytothérapie de la douleur par un indice d'efficacité de 89% et celui de connaissance de 93 %.

Nous avons donc choisi d'investiguer cette plante, aussi bien pour évaluer son potentiel analgésique, pour apporter quelques résultats préliminaires sur sa chimie, ainsi, que pour s'assurer de la présence ou non d'un risque de toxicité en cas de surdosage.

Le triage phytochimique a montré la présence de quantités élevées de tanins, de terpènes et de stérol, des traces d'alcaloïdes et de flavonoïdes, ainsi que l'absence de saponosides, des quinones, des anthocyanes et leuco-anthocyanes.

L'étude de la toxicité aigue n'a montré aucune mortalité ni changement de comportement des rats, aux doses de 2g, 3g et 4g d'extrait lyophilisé par kg de poids animal.

Pour le test d'analgésie, nous avons fait appel à la méthode chimique de Koster qui consiste à provoquer un stimulus douloureux par injection intrapéritonéale chez le rat de 10 mg/kg d'acide acétique à 1 %. La réponse se caractérise par des mouvements d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale qui sont la représentation visuelle de la douleur chez les rats.

La méthode de préparation de l'extrait aqueux « décocté » est la même que celle utilisée en médecine traditionnelle marocaine. L'administration orale des différentes doses de cet extrait a permis de réduire de façon très significative le nombre de crampes, notamment la dose de 250mg/kg qui a abouti à une activité antalgique voisine de celle de la substance de référence, à savoir, le paracétamol, avec des pourcentages d'inhibition d'algie très voisins :

- ✓ De l'ordre de 61,51% pour le paracétamol
- ✓ 55,15% pour l'extrait aqueux de *Chenopodium ambrosioides*

Les autres doses c'est-à-dire 500mg/kg et 1g/kg avec respectivement 46,82 et 46,03 % d'inhibition d'algie, nous permettent de conclure qu'il n'y a pas de relation dose-effet.

A la lumière des résultats de l'analyse phytochimique, il est possible que l'activité antalgique observée, soit répartie entre tannins, terpènes et stérols. En effet, plusieurs produits stéroïdiques, terpéniques et surtout les tannins se sont révélés de puissants inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, enzyme qui intervient dans la synthèse des prostaglandines, connues pour leur rôle comme médiateurs de la douleur.

ANNEXES



ANNEXE 1

Fiche questionnaire des plantes analgésiques

« Herboristes et tradipraticiens »


Numéro de la fiche:

Date :...../...../2005

IDENTITE

Nom :..... Age :.....ans Sexe : M / F
Scolarité :..... Profession : herboriste / tradipraticien

ENQUETE ETHNOBOTANIQUE

Noms vernaculaires :  Arabe :.....
Français :.....
Partie récoltée :..... Mode de préparation :.....
Mode de conservation :..... Prix de vente :.....DH
Famille :..... Genre :.....
Espèce :.....

ENQUETE ETHNPHARMACOLOGIQUE

Voie d'administration :..... Risque de toxicité : Oui/Non
Type de douleur visé :.....
Autres observations :.....

ANNEXE 2

Fiche questionnaire des plantes analgésiques

« Consommateurs de plantes médicinales »

Liste des Plantes	Connaissance		Efficacité	
	Oui	Non	Oui	Non
Plante 1				
Plante 2				
Plante 3				
Plante n				

n : nombre des plantes qui vont être citées par les herboristes et les tradipraticiens

Références

bibliographiques

- 1. ABELIOVICH A., CHEN C., GODA Y., SILVA A., STEVENS C.**
Modified hippocampal long-term potentiation in PKC gamma-mutant mice.
Cell., 1993, P 1225-1253

- 2. ADENOT M.**
Les molécules extraites de produits naturels.
Initiation à la chimie médicinale « les voies de la découverte du médicament »,
2000, Paris, P 75-86

- 3. AHMED A.A.**
Highly oxygenated monoterpenes from *Chenopodium ambrosioides*.
J. Nat. Prod., 2000, 63, P 989-991

- 4. ASSOCIATION DES ENSEIGNANTS DE PHARMACOLOGIE**
Médicaments de la douleur.
Cours de pharmacologie, 1987, Edition Marketing, Paris, P 178-188

- 5. AUTHIER N., COUDORE F., ESCHALIER A.**
Cannabinoïdes et douleur.
La lettre du pharmacologue, 2003, Vol.17, N°4, Paris, P 118-122

- 6. BASSENE E.**
Les bases pures.
Pharmacognosie « Matières premières et substances naturelles à usage
thérapeutique », 2001, 3^{ème} Edition, Dakar, P 184-192

- 7. BEAULIEN P., RICE A.**
Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : application au traitement de la douleur.
Ann. Fr. Anesth. Reanim., 2002, 21, Paris, P 493-508

- 8. BELLAKHDAR J.**
Médecine arabe ancienne et savoirs populaires.
La pharmacopée traditionnelle Marocaine, 1997, Edition le Fennec, Rabat, P 1-640

- 9. BESSON J.M.**
Prise en charge de la douleur : Une évolution favorable.
La lettre du pharmacologue, 1997, Vol. 11, N° 1, Paris, P 2

10. BINDEFELD J.

La phytothérapie.

Le géant médical, 1981, Edition Toile orange, Paris, P 194-200

11. BLANCHARD O., LION A., KALINKOVA L., LESUR P.

Enquête sur la pratique et les besoins des médecins généralistes alsaciens.

Rev. Part. Med. Gen., 1999, Paris, 473, P 1603-1606.

12. BOUQUET A.

Quelques plantes médicinales utilisées en pédiatrie traditionnelle dans la région de Ferkessedougou (Cote d'ivoire),

Actes du colloque international, 1972, N° 13, Paris

13. BOURAOUI K.

Manuel de pharmacothérapie.

1997, Vol. II, P 668-669

14. BOUREAU F., HISZOWSKI F.

Evaluation de la douleur.

Guide de la douleur, 1999, Edition Masson, Paris, P149-160

15. BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.

Douleur « bases fondamentales, pharmacologie, thérapeutiques »

Edition Vigot Maloine, 1997, Paris, P 67

16. BRUNETON J.

Drogues à dérivés de l'acide salicylique.

Eléments de phytochimie et de pharmacognosie, 1987, Edition Lavoisier, Paris, P 135

17. BRUXELLE J.

Douleur par excès de nociception

Guide de la douleur, 1999, Edition Masson, Paris, P 28-33

18. BURGESS J.

Photo Researchers.

Encarta 2006, Microsoft Corporation, 2006

19. CALIGNANO A., LA RANA G., PIOMELLI D.

Antinociceptive activity of the palmitylethanolamide.

Europ. J. Pharmacol., 2001, 419, P 191-198

20. CALIXTO J.B., BEIRITH A., YUNES A., FERREIRA J.

Naturally occurring antinociceptive substances from plants.

Phytotherapy Research, 2000, Florianopolis, N°14, P 401-418

**21. CAMPBELL F., TRAMER M., CARROLL D., REYNOLDS J.,
MOORE R.**

Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain?

A qualitative systematic review, Br. Med. J., 2001, 323, P 1-6

22. CAVALLI J.F., TOMI F., CASANOVA J.

Combined analysis of the essential oil of *Chenopodium ambrosioides*. quantitative determination of ascridole.

Phytochem. Anal., 2004, 15, P 275-279

23. CELERIER E., LAULIN J., LARCHER A., MOAL M.

Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. Brain Res., 1999, P 18-25.

24. CESSÉLIN F.

Opioid and anti-opioid peptides.

Fundam. Clin. Pharmacol., 1995, P 409-433

25. CHADEFAUD M. EMBERGER L.

Les végétaux vasculaires.

Traité de botanique systématique, 1960, Tome II, Edition Masson, Paris

26. CHEN L., HUANG LY.

Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a mu opioid.

Neuron, 1991, 7, P 319-326

27. CHEN L., HUANG LY.

Protein kinase C reduces Mg^{2+} block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation.

Nature, 1992, P 521-523

28. CHIFFOLEAU A., NIZARD J.

Douleurs fibromyalgiques.

La lettre du pharmacologue, 2004, Vol. 18, N° 4, Paris, P 123-129

29. CODERRE J., KATZ J., VACCARINO AL., MELZACK R.

Contribution of central neuroplasticity to pathological pain.

Review of clinical and experimental evidence, Pain, 1993, P 259-285

30. CONSROE P.

Brain cannabinoïd systems as targets for the therapy of neurological disorders.

Neurobiol Dis., 1998, 5, P 534-551

31. CONSROE P., MUTSY R., REIN J., TILLERY W., PERTWEE R.

The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis.

Eur. Neurol., 1997, 38, P 44-48

32. CONSTANCE H.

Douleur et nociception

Institut national de recherche pédagogique, INSERM, U29, 2000, Paris

33. DEVANE W., DYSARZ F., ROSS J., MELVIN L., HOWLETT A.

Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain.

Mol. pharmacol., 1988, 34, P 605-613

34. DIANGE M.

Phytothérapie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale au Sénégal

Enquête ethnobotanique dans la région de Dakar

Thèse de Pharmacie, 2004, Dakar, N° 76

35. DICKENSON A.

Novel pharmacological targets in the treatment of pain.

Pain Rev., 1995, 2, P 1-12

36. DICTIONNAIRE DE NOTR TEMPS

Dictionnaire de la langue française « HACHETTE », 1991, Paris, P 463

37. DOROSZ

Guide pratique des médicaments», 2004, 24^{ème} édition « Vigot Maloine » , P 2

38. DUBRAY C., ARDID D., CLOAREC A., ESCHALIER A.

Douleur : quoi de nouveau ?

La lettre du pharmacologue, 1997, Vol. 11, N° 1, Paris, P 3-11

39. EIDE K., STUBHAUG A., OYE I., BREIVIK H.

Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia.

Pain, 1995, P 221-228

40. ELMOFTYT M., KHODOLEY V., SAKR S.A., GANEM N.

Induction of neoplasms in Egyptian toads *Bufo regularis* by oil of *Chenopodium*.

Oncology, 1992, 49, P 253-255

41. ENCARTA 2006.

Logiciel informatique, Microsoft Corporation, 2006

42. ENCYCLOPEDIE MEDICALE PRATIQUES.

Logiciel informatique, The Learning Company, © 1994-1997.

43. FENNANE M., TATTOU M., MATHEZ J., OUYAHYA A.

Flore pratique du Maroc.

Manuel de détermination des plantes vasculaires, 1999, Vol. 1, Rabat, P 558

44. FIELDS H.

Pain modulation : Expectation , opioid analgesia and virtual pain.

Prog. Brain Res., 2000, P 245-253

45. FIELDS H. , BASBAUM A.

Central nervous system mechanisms of pain modulation.

Textbook of pain, Edinburgh, 1999, P 309-329

46. FRANCA F., LAGO E.L., MARSDEN P.D.

Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *leishmania braziliensis* in an endemic area of bahia.

Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, 1996, 29, P 229-232

47. FUENTES JA., RUIZ-GAYO M., MANZANARES J., VELA G., RECHE I., CORCHERO J.

Cannabinoids as potential new analgesics.

Life Sci., 1999, 65, P 675-685

48. GADANO A., GURNI A., LOPEZ P., FERRARO G., CARBALLO M.

In vitro genotoxic evaluation of the medicinal plant: *Chenopodium ambrosioides*.

J. of ethnopharmacology, 2002, Elsevier, 81, P11-16

49. GRAHAM L.

Les analgésiques opiacés.

Chimie pharmaceutique, 2003, Edition De Boeck, Paris, P511-523

50. GUIRIMAND F., LE BARS D.

Physiologie de la nociception.

Ann. Fr. Anesth. Rea., 1996, Paris, 15, P 1043-1079

51. GUPTA C.S., BEHARI M.

Chemical investigation of *Chenopodium ambrosioides*.

Journal Indian, Chem. Soc., 1972, 49, P 317-319

52. HASSEB A., KHAN A.M.O., SAXENA S.K.

Evaluation of nematicidal property in certain alkaloid bearing plants.

Geo. Bio., 1978, 5, P 116-118

53. HENRY J.L

Substance P and inflammatory pain, inflammatory disease therapy

Birkhauser verlag Basel, 1993, P 75-87

54. HIRST RA., LAMBERT D., NOTCUTT W.

Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis.

Br. J. Anaesth., 1998, 81, P 77-84

55. HMAMOUCHI M.

Importance des plantes médicinales et aromatiques.
Les plantes médicinales et aromatiques du Maroc, 1999, Edition Du Médicalis,
Rabat, P 13-26

56. HMAMOUCHI M., LAHLOU M., AGOUMI A.

Molluscicidal activity of some moroccan medicinal plants.
Fitoterapia, 2000, 71, P 308-314

**57. IASP- ASSOCIATION INTERNATIOANAL POUR L'ETUDE DE
LA DOULEUR**

Définition de la douleur, 2003, Edition janvier 2003

58. IVERSEN L., CHAPMAN V.

Cannabinoids: A real prospect for pain relief.
Curr opin pharmacol, 2002, 2, P 50-55

59. JAHANDIEZ E., MAIRE R.

Catalogue des plantes du Maroc « Spermaphytes et ptéridophytes »,
1932, Tomes III, Paris, P 250

60. JAIN N., ALAM M.S., KAMIL M., ILYAS M., NIWA M.

Two flavonol glycosides from *Chenopodium ambrosioides*.
Phytochemistry, 1990, 29, P 3988-3991

61. JAOUHARI T.J.

Traitement et ethnopharmacologie du diabète dans la population de la Wilaya de
Marrakech contribution à l'étude pharmacologique d'une plante hypoglycémique :
Zygophyllum gaetulum.

Thèse d'état, Faculté des sciences-semlalia, 2002, Marrakech, N°2,

62. JAUN JIMINEZ O., KUMAMOTO J., WASSER C.

Allelopathic activity of *Chenopodium ambrosioides* L.
Biochem. Syst. Ecol., 1996, 24, P 195-205

**63. KAPADIA G.J, CHUNG E.G, GHOSH B., SHUKLA Y.N., BASAK
S.P., MORTON J.F, PRADHAN S.**

Carcinogenicity of some folk medicinal herbs in rats.
Journal of the National cancer Institue, 1978, 60, P 683-686

- 64. KAPOOR L.D., SRIVASTAVA S.N., SHAH N.C.**
Survey of Indian plants of saponins alkaloids and flavonoids.
Liodya, 1972, 35, P 288-295
- 65. KISHORE N., MISHRA A.K, CHANSOURIA J.P.**
Fungitoxicity of essential oils against dermatophytes
Mycoses, 1993, 36, P 211-215
- 66. KOSTER R.**
Acetic acid for analgesic screening.
Fed. Proc., 1959, N°18, P 412-417
- 67. LAJAT Y.**
Classification des douleurs.
Guide de la douleur, 1999, Edition Masson, Paris, P 19-27
- 68. LECHAT P.**
Médicaments de la douleur.
Pharmacologie médicale, 2000, Edition Masson, Paris, P 269-287
- 69. LECLERC H.**
Ulmaire, Reine-des-prés.
Précis de phytothérapie, 1997, Edition Masson, Paris, P 55
- 70. LEFAUCHEUR J., DROUOT X., NGUYEN J.P.**
Les douleurs neurogènes.
Neurophysiologie clinique, 2004, Edition Elsevier, Paris, P 91
- 71. LICHTMAN AH., PEART J., POKLIS J.**
Pharmacological evaluation of aerosolized cannabinoids in mice.
Eur. J. Pharmacol., 2000, 399, P 141-149
- 72. LOTHON C., LAURENT-BEC A., MAREC P.**
Evaluation du plan triennal de lutte contre la douleur.
Société Française de santé publique, 2001, Paris

**73. MacDONALD D., VANCREYB K., HARRISONB P.,
RANGACHARIA P.K, ROSENFELD J., WARREN C., SORGER
G.**

Ascaridole-less infusions of *Chenopodium ambrosioides* contain a nematocide(s) that is (are) not toxic to mammalian smooth muscle.

Journal of ethnopharmacology, 2004, Elsevier, 92, P 215-221

74. MALMBERG AB., TONEGAWA S., BASBAUM AI.

Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC gamma. Science, 1997, P 278

75. MAO J., PRICE D., LU J., KENISTON L., MAYER DJ.

Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain.

Neurosci lett , 2000, 280, P 13-6

76. MARIN PARES E.

Recherche de l'activité anti-inflammatoire de substance d'origine naturelle.

Actes du 1^{er} colloque Européen d'ethnopharmacologie, 1990, Metz, P 270-278

77. MARTIN WJ.

Basic mechanisms of Cannabinoid-induced analgesia.

Newsletter, 1999, P 3-6

78. MARTINEZ-CROVETTO R.

Plantas utilizadas en medicina en el Noroeste de corrientes.

Ministerio de cultura de la nacion, Tucuman, 1981, P 125

79. MAZLIAK P.

Physiologie végétale.

Nutrition et métabolisme, 1974, Edition Hermann, Paris, P 5-7

80. Mc NALLY G.

Pain facilitatory circuits in the mammalian central nervous system: their behavioral significance and role in morphine analgesic tolerance.

Neurosci. Biobehav. Rev., 1999, P 1059-1078

81. MECHOULAM R.

The pharmacohistory of *Cannabis sativa*

Cannabinoids therapeutic agents, CRC Press, 1986, Florida, P 1-19

82. MICHAEL-TITUS A.

Substance P et tachykinine.

Pharmacologie fondamentale, 1989, Paris, P 122-123

83. MILLAN MJ.

The induction of pain: an integrative review.

Prog. Neurobiol., 1999, P 164

84. MILLSTPAUGH C.F.

Medicinal plants.

Yorston, 1982, Vol. 2, Philadelphia, USA

85. MOLLAY D.M.

Pharmacology and therapeutics of Chenopodium and investigation on the anthelmintic value of its components.

Journal of pharmacology, 1923, Elsevier, 212, P 391-400

86. MORTON J.F.

Atlas of medicinal plants of middle Bahamas to Yucatan.

Springfield, 1980, USA

87. MOULIN M., COQUEREL A.

Médicaments de la douleur.

Pharmacologie : Connaissances et pratiques, 2002, Edition Masson, Paris, P 569-573

88. MULLER A., SCHWETTA M.

Physiologie et physiopathologie des douleurs.

Soins infirmiers et douleur, 2000, Edition Masson, Paris, P 11-23.

89. MUNRO S., THOMAS K., ABU-SHAAR M.

Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids.

Nature, 1993, 365, P 61-65

90. MUNZ P.A.

A California flora and supplement.

University of California Press, 1975, P 369

91. NAVEZ L., LAURENT B., PEYRON R., QUENEAU P.
Données physiopathologiques concernant les douleurs et les antalgiques.
Le médecin, le malade et la douleur, 2001, Edition Masson, Paris, P 11-25

92. NDOYE R., OLIVEIRA M., SOSSO M., BOUREE P., SOUDRE R.
Dictionnaire thérapeutique, 2004, Edition Afrique Francophone, Neuilly-sur-seine,
P 38

93. NELSON E.K
The composition of oil of *chenopodium* from various sources.
Journal of the American Chemical Society, 1920, N°42, P 1204-1208

94. NEGRE R.
Petite flore des régions arides du Maroc occidental.
Centre de recherche scientifique, 1962, Tome II, Paris

95. NGUYEN T.B., CLERSON P., LECOCQ B., PROST P.L.
Observatoire des modalités d'instauration d'un traitement antalgique de niveau II
dans la prise en charge des douleurs modérées à sévères en médecine ambulatoire :
enquête OBSADOL
La lettre du pharmacologue, 2004, Vol. 18, N° 3, Paris, P 101-106

96. PARIS R., NOTHIS A.
Contribution à l'étude d'*Artemisia maesatlantica*.
Thèse de pharmacie, 1981, Lyon, N° 17

97. PASSAMA L., HAMZE M., WACQUANT J.P.
Comportement comparé de deux espèces calcicoles et deux espèces calcifuges sur terre
humifère acide enrichie ou non en calcaire.
Oecol. Plan, 1973, 8, P 1-16

98. PERTWEE RG.
Cannabinoid receptors and pain.
Prog. neurobiol, 2001, 63, P 569-611

99. PETIT LAROUSSE
Dictionnaire de la langue française.
Logiciel informatique, 2004

100. PHARMACOPEE FRANCAISE

1965, 8^{ème} édition, Paris

101. PICHON P.

Contribution à l'étude botanique et chimique d'*Epilobium rosmarinifolium*.
Thèse de pharmacie, 1972, Lyon, N° 8

102. RATERA E., RATERA M.O.

Plantas de la flora argentina empeadas en medicina popular.
Hemis ferio sur, 1980, Bue nos Aires, P 105

103. REEH PW.

Cellular mechanisms of sensory processing.
Cell. Biology, 1994, Berlin, Springer Verlag, P 119-31

104. RICHARDSON JD.

Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action.
J. Pain, 2000, 1, P 2-14

105. RICHARDSON J.D., KILO S., HARGREAVES KM.

Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB₁ receptors.
Pain, 1998, 75, P 111-9

106. ROQUES B.P., NOBLE F., DAUGE V., BEAUMONT A.

Neutral endopeptidase, structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology.
Pharmacol. Rev., 1993, 45, P 87-146

107. ROTHMAN RB.

A review of the role of anti-opioid peptides in morphine tolerance and dependence.
Synapse, 1992, P129-38

108. RUFFA M.J., FERRARO G., WANGER M.L., CAMPOS R.H.

Cytotoxic effect of argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma.
Journal of Ethnopharmacology, 2002, Elsevier, P 335-339

109. SANAA BENALI

Evaluation de l'activité antipyrétique de *Chenopodium ambrosioides*.
Diplôme d'études supérieures approfondies, 2004, Marrakech

110. SCHIBATA K., NAKARI I., KISHIDA M.

The occurrence and physiological significance of flavone derivatives in plants.
J.Biol. Chem., 1961, 2888, P 201-202

111. SIJELMASSI A.

Plantes médicinales du Maroc, 2005, Edition le Fennec, Casablanca, P 7-284

112. SIMONNET G.

Le neuropeptide FF et le concept de peptides anti-opioïdes : un problème d'homéostasie.

Opioïdes et anti- Opioïdes, Société Française de la douleur, 1997, P 101-35

113. SIMONNET G., LAULIN J.P.

Tolérance aux effets analgésiques des substances opiacées : données fondamentales et perspectives thérapeutiques.

Evolution et traitement de la douleur, 43^{ème} congrès national d'anesthésie et de réanimation, 2001, Editions Elsevier, Paris, P 80-96

114. STEIN C.

Peripheral mechanisms of opioid analgesia

Anesth Analg, 1993, 6, P 182-91

115. TAPONDJOU L., ADLER C., BOUDA H., FONTEM D.

Efficacy of powder and essential oil from *Chenopodium ambrosioides* leaves as post-harvest grain protectants against six-stored product beetles.

Journal of Stored Products Research, 2002, P 395,402

116. THOMSON W.

Les plantes médicinales : Botanique et ethnologie,

1978, Edition Masson, Paris, P 56,67,96

117. TOUITOU Y.

Les antalgiques.

Pharmacologie:diplôme d'état d'infirmier et professionnels, 1999, Edition Masson, Paris, P 5,90

118. TOURSARKISSIAN M.

Plantas medicinales de la Argentina : sus nombres botánicos, vulgares, usos y distribución geográfica.

Hemisferio sur, 1980, Buenos Aires, P 1-139

119. TURNER R.A.

Screening Methods in Pharmacology.

Academic Press, 1965, Vol.1, New York, P 26-34

120. VALNET J.

Aromathérapie et traitement des maladies par les essences de plantes.

Collection médecines et traitement naturels, 1976, Paris, P 443

121. WATKINS LR., MAIER SF.

The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain.

Annu. Rev. Psychol., 2000, 51, P 29-57

122. WERAGODA PB.

Some questions about the future of traditional developing countries.

Journal of Ethnopharmacology, 1980, Elsevier, 2, P 193-194

123. WOOLF CJ., SALTER MW.

Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain.

Science, 2000, 288, P 1765-1769

124. YAMAMOTO T., YAKSH TL.

Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve, Excitatory amino acid antagonists.

Pain, 1992, 49, P121-128

**125. ZANON S.M., CERIATTI F.S., ROVERA M., SABINI L.J.,
RAMOS B.A.**

Search for antiviral of certain medicinal plants from Córdoba.

Revista latinoamericana de microbiología, Argentina, 1999, 41, P 59-62

Serment de GALTEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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 dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs ou favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.