



HAL
open science

Extraction de substances naturelles antalgiques à partir de plantes utilisées dans la pharmacopée traditionnelle au Mali

Ombeline Danton

► **To cite this version:**

Ombeline Danton. Extraction de substances naturelles antalgiques à partir de plantes utilisées dans la pharmacopée traditionnelle au Mali. Chimie organique. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2017. Français. NNT : 2017CLFAC001 . tel-01593711

HAL Id: tel-01593711

<https://theses.hal.science/tel-01593711>

Submitted on 26 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Numéro d'ordre : D. U. 2788

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
(U. F. R. Sciences et Technologies)

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES
N° : 903

THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITE
(Spécialité : Chimie Organique)
par

Ombeline DANTON

Ingénieure diplômée de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand
Diplômée du Master de Recherche de l'Université Blaise-Pascal

EXTRACTION DE SUBSTANCES NATURELLES ANTALGIQUES A PARTIR DE PLANTES UTILISEES DANS
LA PHARMACOPEE TRADITIONNELLE AU MALI

Thèse dirigée par Dr. Pierre CHALARD et Pr. Sylvie DUCKI

Soutenue le 6 janvier 2017, devant le jury :

Pr. André PICHETTE	Rapporteur	Université du Québec à Chicoutimi
Pr. Farid CHEMAT	Rapporteur	Université d'Avignon
Pr. Florence CALDEFIE-CHEZET	Rapporteur et Présidente	Université Clermont Auvergne
Dr. Marion GABANT	Examinatrice	Sanoflore
Pr. Sylvie DUCKI	Directrice de thèse	Sigma Clermont
Dr. Pierre CHALARD	Directeur de thèse	Sigma Clermont

A tous ces Hommes qui me soutiennent et surtout à un Ours,
Jamais visible mais toujours présent.

Care to know less but know to care more
Diane Loomans

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier très chaleureusement le Docteur Pierre Chalard pour m'avoir permis de travailler pendant ces trois années sur un sujet intéressant et motivant, dans les meilleures conditions imaginables. Par la qualité de son encadrement, sa confiance, son soutien ainsi que sa générosité, il m'a beaucoup aidée et appris. A semer chaque jour des graines, j'espère *via* cette thèse lui apporter une partie de la récolte.

Mes remerciements les plus vifs vont également au Professeur Sylvie Ducki qui a pris le temps de suivre mon projet régulièrement et de m'aiguiller quand j'en avais besoin.

J'adresse mes sincères remerciements à l'Ecole Nationale de Chimie de Clermont-Ferrand (ENSCCF) devenue récemment Sigma Clermont et notamment à Madame Sophie Commereuc ainsi qu'à l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand et plus particulièrement à Madame Anne-Marie Delort pour m'avoir accueillie dans leurs équipes.

Je tiens à exprimer ma gratitude aux membres du jury qui m'ont fait l'honneur de lire et de juger mon travail, André Pichette de l'Université du Québec à Chicoutimi, Farid Chemat de l'Université d'Avignon, Florence Caldefie-Chezet de l'Université d'Auvergne et Marion Gabant de Sanoflore.

Je souhaite remercier Le Conseil Régional d'Auvergne pour m'avoir financée pendant ces trois années et permis de réaliser un congrès international à l'étranger.

Merci à tous ceux qui m'ont aidée à accomplir ce travail et qui m'ont tant appris :

- Tous les tradithérapeutes au Mali qui ont accepté de répondre à nos questions et ont partagé avec nous leur savoir.
- Aux enseignants de l'Université de Bamako qui nous ont accueillis au Mali : Dr. Baba Fofana, Pr. Lassine Sidibe et surtout Dr. Aimé Somboro qui a été un pilier indispensable pour la réalisation de l'enquête ethnopharmacologique et à Pr. Drissa Diallo du Département de Médecine Traditionnelle (DMT) qui s'engage quotidiennement pour que la connaissance ancestrale des tradithérapeutes continue à perdurer en bonne intelligence avec le corps médical malien.
- Pr Alain Eschalié, Dr. Fabien Marchand et Dr. Catherine Rubat-Coudert de l'UMR NeuroDol qui nous ont permis de réaliser tous les tests d'activité antalgique.
- L'équipe ECREIN et notamment Dr. Laetitia Delort qui a réalisé les tests d'activité anti-proliférative.
- Cécile Esparcieux et Dr. Catherine Fayet qui m'ont épaulé dans le monde de la HPLC prép.
- Dr. Cyril Jousse et Marie Lagrée qui m'ont fait découvrir la métabolomique et la joie des statistiques.

Et pour finir, je tiens à remercier tous ceux qui ont participé à la bonne humeur et à la convivialité qui ont caractérisé mes années de thèse : Dr. Isabelle Ripoche, Dr. Khalil Bennis, Dr. Isabelle Thomas, Pr. Yves Troin, Safia Laïd, Gaëlle Tixier, Camille Monnier, Mélissa Cucca, Romain Jouve, Carole Etcheverry, Gary Vallon, Nishanth Kandepedu et Martial Pouzet.

SOMMAIRE

Introduction générale	17
Chapitre 1 : La Douleur	25
I. Les différents types de douleur.....	25
II. Les mécanismes de la douleur	26
III. Les mécanismes d'inhibition de la douleur	28
IV. Les molécules antalgiques.....	30
IV. 1. Antalgiques de palier 1.....	30
IV. 2. Antalgique de palier 2.....	32
IV. 3. Antalgique de palier 3.....	33
IV. 4. Autres médicaments.....	34
V. La médecine traditionnelle et la prise en charge de la douleur au Mali	35
VI. Conclusion du chapitre	36
Chapitre 2 : Choix des plantes de l'étude.....	39
I. Bibliographie.....	39
II. Etude ethnopharmacologique.....	53
III. Sélection des plantes à étudier.....	67
IV. Screening d'activité des extraits bruts	71
V. Conclusion du chapitre.....	74
Chapitre 3 : Etude de <i>Cassia sieberiana</i> DC.....	79
I. Description botanique de <i>Cassia sieberiana</i> DC.	79
II. Etudes phytochimiques antérieures concernant <i>Cassia sieberiana</i> DC.....	81
III. Travaux réalisés sur <i>Cassia sieberiana</i> DC.....	83
III. 1. Etude des familles de molécules présentes dans <i>Cassia sieberiana</i> DC.	83
III. 2. Extraction, fractionnement et purification.....	84
III. 2. 1. Extraction et fractionnement préliminaire	84
III. 2. 2. Fractionnement de l'extrait aqueux FECSR.....	86
III. 3. Elucidation structurale des composés isolés (24-31)	87
III. 3. 1. Détermination structurale du composé 24	88
III. 3. 2. Détermination structurale du composé 25	89
III. 3. 3. Détermination structurale du composé 26	90
III. 3. 4. Détermination structurale du composé 27	91
III. 3. 5. Détermination structurale du composé 28	92
III. 3. 6. Détermination structurale du composé 29	93
III. 3. 7. Détermination structurale du composé 30	95
III. 3. 8. Détermination structurale du composé 31	96
IV. Discussion.....	98
V. Conclusion du chapitre.....	102
Chapitre 4 : Etude de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen.....	105
I. Description botanique de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	105
II. Etudes phytochimiques antérieures concernant <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	107
III. Travaux réalisés sur <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	108

III. 1. Etude des familles de molécules présentes dans <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen.....	108
III. 2. Extraction, fractionnement et purification.....	110
III. 2. 1. Extraction et fractionnement préliminaire	110
III. 2. 2. Fractionnement de l'extrait aqueux FEPLF1	112
III. 3. Elucidation structurale des composés isolés (59-69)	114
III. 3. 1. Détermination structurale du composé 59	115
III. 3. 2. Détermination structurale du composé 60	116
III. 3. 3. Détermination structurale du composé 61	117
III. 3. 4. Détermination structurale du composé 62	117
III. 3. 5. Détermination structurale du composé 63	118
III. 3. 6. Détermination structurale du composé 64	119
III. 3. 7. Détermination structurale du composé 65	120
III. 3. 8. Détermination structurale du composé 66	122
III. 3. 9. Détermination structurale du composé 67	123
III. 3. 10. Détermination structurale du composé 68.....	124
III. 3. 11. Détermination structurale du composé 69.....	125
IV. Discussion.....	126
V. Conclusion du chapitre.....	130
Conclusion générale.....	133
Materials and methods.....	139
Bibliographie	173
Annexe 1 : Questionnaire soumis aux tradithérapeutes.....	185
Annexe 2 : Résultats des <i>writhing tests</i> des extraits bruts.....	186
Annexe 3 : Résultats des tests antiprolifératifs sur cellules MCF-7.....	187
Annexe 4 : Résultats des <i>writhing tests</i> des fractions de <i>Cassia sieberiana</i> DC.....	190
Annexe 5 : Résultats des <i>writhing tests</i> des fractions de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	191
Annexe 6 : Spectres RMN des composés isolés de <i>Cassia sieberiana</i> DC.	193
Annexe 7 : Spectres RMN des composés isolés de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	227

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Pourcentage des prescriptions des différents types de traitements contre la douleur.	18
Figure 2 : Les différents membres d'Analgesia Partnership ⁷ .	19
Figure 3 : Evolution de l'origine des nouvelles petites molécules reconnues comme médicament entre 1981 et 2010 ⁸ .	20
Figure 4 : Schéma du mécanisme de la douleur.	27
Figure 5 : Antalgiques de classe I.	30
Figure 6 : Antalgiques de classe II.	32
Figure 7 : La morphine	33
Figure 8 : Sites d'enquêtes ethnopharmacologiques.	54
Figure 9 : Molécules identifiées à partir d'extraits de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen.	69
Figure 10 : Molécules identifiées à partir d'extraits de <i>Cassia sieberiana</i> DC.	70
Figure 11 : Molécules identifiées à partir d'extraits de <i>Vitex madiensis</i> Oliv.	70
Figure 12 : Schéma des différents extraits de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen et de leur activité	73
Figure 13: Arbre phylogénétique de <i>Cassia sieberiana</i> DC.	79
Figure 14 : <i>Cassia sieberiana</i> DC.	80
Figure 15 : Molécules contenues dans les racines de <i>Cassia sieberiana</i> DC.	81
Figure 16 : Molécules contenues dans les folioles de <i>Cassia sieberiana</i> DC.	82
Figure 17 : Méthode de fractionnement utilisée pour <i>Cassia sieberiana</i> DC.	85
Figure 18 : Fractionnement de l'extrait aqueux (FECSR).	86
Figure 19 : Fractionnement de fD.	87
Figure 20 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés de l'acide benzoïque-4- <i>O</i> - α -D-apiofuranosyl(1 \rightarrow 2)- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside 24.	89
Figure 21 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés de l'acide benzoïque-3-méthoxy-4- <i>O</i> - α -D-apiofuranosyl(1 \rightarrow 2)- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside 25.	90
Figure 22 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés du 1- α -L-lyxofuranosyluracile 26.	91
Figure 23 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la 4',6'-dicarboxy-2',6-dihydroxy-2- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-benzophénone 27.	92
Figure 24 : Structure et corrélations HMBC et NOESY clés de la 6'-carboxy-2',6-dihydroxy-2- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthoxy-4-méthyl-benzophénone 28.	93
Figure 25 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-4-méthyl-benzophénone 29.	94
Figure 26 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthyl-benzophénone 30.	96
Figure 27 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la 4',6'-dicarboxy-4-méthoxy-2- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-xanthone 31.	97
Figure 28 : Molécules isolées à partir des racines de <i>Cassia sieberiana</i> DC.	98
Figure 29 : Structure de l'acide benzoïque-4- <i>O</i> - β -D-apiofuranosyl(1 \rightarrow 2)- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside (32) et du mudanoside B (33).	99
Figure 30 : Structure de l'uridine (34) et de son dérivé diméthoxyphénacylé (35).	99
Figure 31 : Structure des molécules 36, 37 et 38.	100
Figure 32 : Quelques xanthones naturelles.	101
Figure 33 : Arbre phylogénétique de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen.	105
Figure 34 : <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen.	106
Figure 35 : Molécules contenues dans <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen.	107

Figure 36 : Méthode de fractionnement utilisée pour <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen....	111
Figure 37 : Fractionnement de l'extrait aqueux (FECSR).....	112
Figure 38 : Fractionnement de fB.....	113
Figure 39 : Fractionnement de fD.....	114
Figure 40 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés du formate de <i>N</i> -méthylcytisine 59...	116
Figure 41 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la (<i>S</i>)-phénylalanine (60).....	116
Figure 42 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-piscidique 61.....	117
Figure 43 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide (3 <i>R</i>)-hydroxyeucomique 62.	118
Figure 44 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide (3 <i>R</i>)-eucomique 63.	119
Figure 45 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide (<i>E</i>)-4- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl- <i>p</i> - coumarique 64.	120
Figure 46 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide 3- <i>O</i> -(<i>E</i>)-cafféoylquinique 65.	121
Figure 47 : Acide 3- <i>O</i> -(<i>E</i>)-cafféoylquinique (65) et acide 5- <i>O</i> -(<i>E</i>)-cafféoylquinique (65').....	121
Figure 48 : Agrandissement du proton H5 du spectre RMN ¹ H (400Hz, D ₂ O) de l'acide 3- <i>O</i> -(<i>E</i>)- cafféoylquinique (65).....	122
Figure 49 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide benzoïque 66.....	122
Figure 50 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la quercétine 3- <i>O</i> -robinobioside 67.	124
Figure 51 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la rutine 68.	124
Figure 52 : Molécules isolées à partir des feuilles de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen.	126
Figure 53 : Structure de la cytisine (70).....	127
Figure 54 : Structure de l'isovaline (71) et de la (2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)-isoleucine (72).....	127
Figure 55 : Molécules isolées à partir de <i>Cassia sieberiana</i> DC.....	134
Figure 56 : Molécules isolées à partir de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen.....	135

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Plantes décrites comme antalgiques dans la bibliographie.	41
Tableau 2 : Plantes citées lors de l'enquête ethnopharmacologique au Mali.....	56
Tableau 3 : Résumé des plantes ressortant de l'étude bibliographique et de l'enquête ethnopharmacologique.	68
Tableau 4 : Extraits bruts et leur activité analgésique (** p<0,01 et *** p<0,001).....	72
Tableau 5 : Extraits bruts et leur activité antiproliférative.....	74
Tableau 6 : Analyses phytochimiques des racines de <i>Cassia sieberiana</i> DC.....	83
Tableau 7 : Analyses phytochimiques des feuilles de <i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen.....	109
Table 1: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of 4-hydroxybenzoic acid-4- <i>O</i> - α -D-apiofuranosyl(1->2)- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside 24.....	148
Table 2: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of benzoic acid-3-methoxy-4- <i>O</i> - α -D-apiofuranosyl(1->2)- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside 25.	149
Table 3: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of 1- α -L-lyxofuranosyluracil 26.	150
Table 4: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of 4',6'-dicarboxy-2',6'-dihydroxy-2- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-benzophenone 27.....	151
Table 5: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of 6'-carboxy-2',6'-dihydroxy-2- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-4'-methoxy-4-methyl-benzophenone 28.	152
Table 6: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-4-methyl-benzophenone 29.	153
Table 7: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-4'-methyl-benzophenone 30.	154
Table 8: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of 4',6'-dicarboxy-4-methoxy-2- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyloxy-xanthone 31.....	155
Table 9: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of formate salt of <i>N</i> -methylcytisine 59.....	160
Table 10: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of (<i>S</i>)-phenylalanine 60.....	161
Table 11: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-piscidic acid 61.	162
Table 12: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of (3 <i>R</i>)-hydroxyeucomiqc acid 62.....	163
Table 13: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of (3 <i>R</i>)-eucomic acid 63.....	164
Table 14: NMR data (DMSO-d ₆ , 400 MHz) of (<i>E</i>)-4- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl- <i>p</i> -coumaric acid 64.	165
Table 15: NMR data (D ₂ O, 400 MHz) of 3- <i>O</i> -(<i>E</i>)-caffeoylquinic acid 65.....	166
Table 16: NMR data (DMSO-d ₆ , 400 MHz) of benzoic acid 66.....	167
Table 17: NMR data (DMSO-d ₆ , 400 MHz) of quercetin-3- <i>O</i> -robinobioside 67.....	168
Table 18: NMR data (DMSO-d ₆ , 400 MHz) of rutin 68.....	169
Table 19: NMR data (DMSO-d ₆ , 400 MHz) of compound 69.	170

ABREVIATIONS

[α_D]	Pouvoir rotatoire
ACN	Acétonitrile
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
C ₁₈	Groupements octadécyles
c. à c.	Cuillère à café
c. à s.	Cuillère à soupe
COSY	CORrelation SpectroscopY
COX 1 / 2	Cyclooxygénase 1 / 2
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMT	Département de Médecine Traditionnelle
ESI	ElectroSpray Ionisation
FCFA	Francs CFA (Coopération Financière en Afrique)
FeMaTH	Fédération Malielle des Tradipraticiens et Herboristes
HE	Huile essentielle
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IC ₅₀	Concentration Inhibitrice médiane
IR	InfraRouge
JRES	J-RESolved spectroscopy
<i>J</i>	Constante de couplage
LC-MS	Liquid Chromatography - Mass Spectrometry
m. p.	Melting point
nOe	Nuclear Overhauser effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
p	Valeur du test statistique de student
RMN (1D, 2D)	Résonance Magnétique Nucléaire (une dimension, deux dimensions)
Syn.	Synonyme
TOCSY	TOTAL Correlation SpectroscopY
var.	Variété

Introduction générale

Introduction générale

« Remuer le couteau dans la plaie », « en avoir plein le dos », « être mal dans sa peau », « avoir mal aux cheveux », « se taper la tête contre les murs »... Toutes ces expressions courantes dans notre langage évoquent une douleur physique ou psychologique. En effet, la douleur fait partie intégrante de nos vies ; elle est souvent le premier signe d'un dysfonctionnement. Indispensable, c'est elle qui nous protège par exemple d'une brûlure ou qui permet au sportif de savoir qu'il doit s'arrêter avant d'avoir des séquelles, mais elle pose également des limites que ce même sportif tente de dépasser. La douleur nous fatigue, nous fait pleurer et elle peut également nous « rendre fou ».

Selon la définition officielle de l'« International Association for the Study of Pain » (IASP), "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes". Elle possède donc une part de subjectivité et repose avant tout sur le ressenti du patient, ce qui la rend difficile à quantifier et à qualifier. Elle est souvent associée à des blessures ou des maladies mais elle peut aussi devenir une maladie en soi si elle devient chronique.

Si la prise en charge de la douleur est un véritable enjeu de santé publique, elle revêt également un caractère sociétal majeur. La douleur motive près de deux tiers des consultations médicales¹. Et même si la douleur n'apparaît pas comme une cause de mortalité, son soulagement peut jouer un rôle important dans la guérison d'une personne malade. Une douleur aiguë peut être immobilisante et le point de départ d'une douleur persistante. En France, une personne sur deux présenterait des douleurs chroniques ou aiguës². Au niveau mondial, cela représenterait plus d'1,5 milliards de personnes, parmi lesquelles on retrouve une large proportion de femmes et de personnes âgées³. Le vieillissement de la population est donc à l'origine d'un nombre de plus en plus important de personnes souffrant quotidiennement. Dans certains cas, la douleur est si invalidante qu'elle peut être un frein à toutes activités sociales et professionnelles. En Europe, selon les pays interrogés, entre 12 et 30% de la population sont touchés par des douleurs chroniques dont 60% depuis plus de deux ans⁴. Cette affection serait la cause de la perte d'emplois de 19% d'entre eux et, pour 21% d'entre eux, elle serait à l'origine du développement d'un syndrome dépressif.

Les traitements prescrits font intervenir majoritairement des anti-inflammatoires non stéroïdiens (44% des prescriptions) comme l'aspirine, l'ibuprofène ou le naproxène. Les morphiniques « faibles » (tramadol et codéine) et les morphiniques « forts » (morphine, buprénorphine, fentanyl, oxycodone) représentent respectivement 23% et 5% des

¹ INSERM, *Douleur*, 2011, <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur>.

² Serrie, *et al.*, *Douleurs*, 2014, 15 106-114.

³ Global Industry Analysts Inc., *Global Pain Management Market to Reach US\$60 Billion by 2015, According to a New Report by Global Industry Analysts, Inc.*, 2011, <http://www.prweb.com/pdfdownload/8052240.pdf>.

⁴ Breivik, *et al.*, *European Journal of Pain*, 2006, 10 (4): 287-333.

prescriptions. Le principe actif le plus utilisé demeure néanmoins le paracétamol (18% des prescriptions).

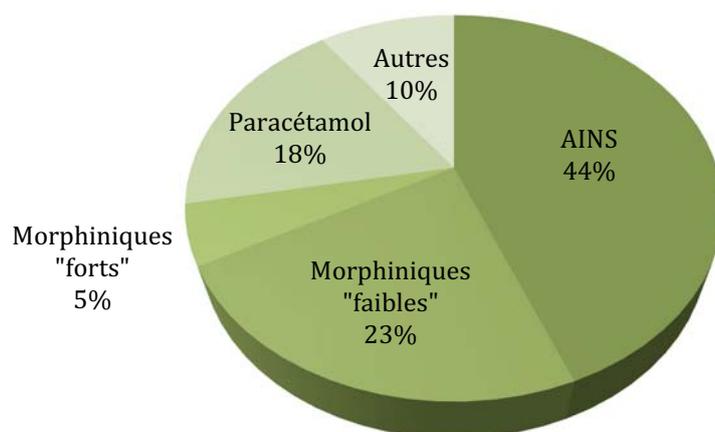


Figure 1 : Pourcentage des prescriptions des différents types de traitements contre la douleur⁵.

En dépit de ces traitements, selon une étude de 2014, 64% des patients souffrant de douleur chronique déclarent ne pas être satisfaits de leur traitement⁶. Les effets secondaires engendrés par les antalgiques sont souvent une contrainte majeure à leur utilisation prolongée et/ou à dose importante. En effet, de nombreux antalgiques déclenchent des problèmes cardiovasculaires et gastro-intestinaux (AINS et inhibiteurs de la cyclooxygénase-2) ; hépatotoxiques (paracétamol en cas de surdose) ; dépression respiratoire, constipation et accoutumance (opiacés).

Ces limites mettent en exergue la nécessité d'innovation dans la prise en charge de la douleur afin de proposer de nouveaux traitements médicamenteux pour les patients en améliorant le ratio bénéfice/risque de la médication. Des progrès doivent être encore réalisés autant au niveau des mécanismes d'actions que des moyens d'agir sur les cibles. En effet de nombreux mécanismes biologiques sont encore méconnus et un grand nombre de cibles thérapeutiques sont à identifier. Les méthodes évoluent également ; en dehors des traitements médicamenteux qui deviennent de plus en plus ciblés et adaptés pour chaque patient, de nouvelles techniques complémentaires sont apparues comme les stimulations cutanées, électriques ou mécaniques, l'hypnose, la naturopathie, l'acupuncture ou la relaxation.

Un des axes principaux d'innovation reste la découverte de nouveaux principes actifs dont une source peut notamment être les très nombreux métabolites secondaires générés par les végétaux.

⁵ Breivik, *et al.*, *European Journal of Pain*, **2006**, 10 (4): 287-333.

⁶ Thomson, *et al.*, *IASP*, **2014**: Poster PH386.

C'est pour relever ce défi et permettre une innovation thérapeutique que s'est créé en 2009 le cluster **Analgesia Partnership**⁷. Il regroupe un ensemble d'expertises publiques et privées autour des antalgiques, du concept moléculaire à l'application sur l'homme dans un esprit de recherche translationnelle. Cette structure unique en Europe propose des compétences complémentaires dans les principales étapes de Recherche & Développement préclinique et clinique d'une nouvelle molécule antalgique. Labellisé Cluster d'Excellence par la Région Auvergne en juin 2010, Analgesia Partnership regroupe aujourd'hui 13 membres, dont 8 structures privées.



Figure 2 : Les différents membres d'Analgesia Partnership⁷.

L'équipe CESMA (Conception Et Synthèse de Molécules Antalgiques), membre de l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (UMR CNRS 6296) et membre fondateur de ce Cluster, a pour objectif principal de développer de nouvelles molécules antalgiques. La stratégie développée par notre équipe se décline selon deux approches complémentaires. La première est dite *rationnelle* et consiste à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et à développer de petites molécules organiques capables de les moduler. La deuxième approche reposant sur la *médecine traditionnelle* consiste à extraire les principes actifs de plantes utilisées dans le traitement de la douleur, dans le but d'identifier de nouvelles molécules et/ou cibles. A terme, ce deuxième axe fait donc écho au premier et permettrait ainsi de développer de nouveaux antalgiques potentiels dans une démarche de relation structure-activité. Le sujet de thèse qui m'a été confié s'inscrit dans cette deuxième approche et émerge d'une forte collaboration entre la

⁷ Analgesia Partnership, *Analgesia Partnership*, 2013, <http://www.analgesiapartnership.com/>.

France [UMR ICCF et UMR NEURO-DOL] et le Mali [Département de Médecine Traditionnelle (DMT) et Faculté de Sciences et Technique de Bamako (FST)], avec qui notre équipe collabore depuis plus de 15 ans. Forte de la grande connaissance du milieu des tradithérapeutes maliens développée par le DMT depuis de longues années, notre collaboration nous permet l'accès à un grand nombre de plantes médicinales pouvant présenter une source importante de nouveaux principes actifs potentiels.

Pendant des millénaires, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales ont été le seul moyen de se soigner. Ces dernières forment la base de systèmes de médecines traditionnelles très sophistiqués aussi bien en Asie (Médecine Traditionnelle Chinoise, Médecine Ayurvédique en Inde) qu'en Afrique. Les plantes sont la source de nombreux traitements pharmaceutiques, et elles n'ont pas fini de fournir de nouvelles molécules thérapeutiques. En effet, selon une étude publiée en 2016, parmi les 1328 nouvelles molécules reconnues comme médicaments par la FDA et autres organismes entre 1981 et 2014, 189 sont des protéines ou peptides issues de biotechnologies sur des organismes ou des lignées cellulaires (B), 537 sont d'origine naturelle (N) ou des dérivés (ND et NB) ou ont un pharmacophore issu de produits naturels (S* ou S*/NM), 508 sont totalement issues de synthèse mimant ou non un composé naturel (S ou S/NM) et 94 sont des vaccins⁸. La Figure 3, extraite de ces travaux, montre l'évolution de l'origine des nouvelles « petites molécules » reconnues comme médicament ces 34 dernières années.

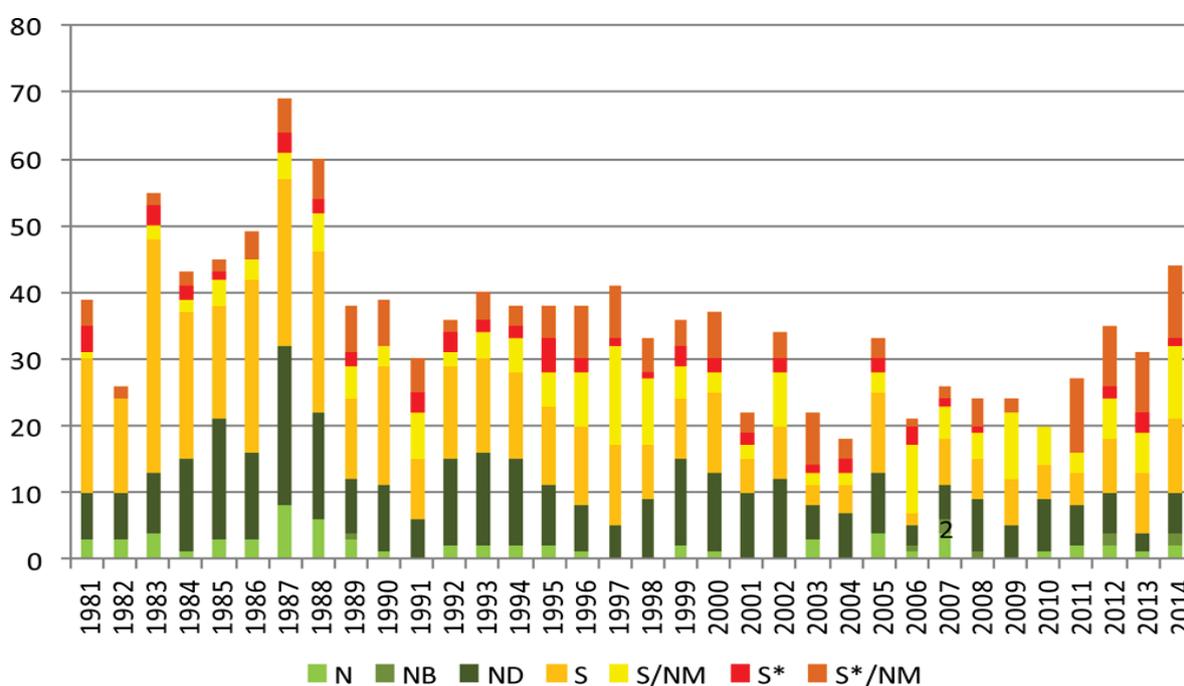


Figure 3 : Evolution de l'origine des nouvelles petites molécules reconnues comme médicament entre 1981 et 2010⁸.

⁸ Newman and Cragg, *Journal of Natural Products*, 2016, 79 (3): 629-661.

Plusieurs molécules isolées à partir d'extraits végétaux ont prouvé leur efficacité. Ainsi, l'artémisinine, isolée de l'armoise chinoise (*Artemisia annua*) a des propriétés antipaludéennes ; le taxol, issu de l'if (*Taxus baccata*) est un anticancéreux remarquable ; la galanthamine est un alcaloïde isolé de la perce-neige (*Galanthus nivalis*), qui est utilisé dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer.

Dans le domaine du traitement de la douleur, deux des antalgiques les plus utilisés et efficaces sont d'origine naturelle : la morphine issue du pavot (*Papaver somniferum*) et l'acide acétylsalicylique issu du saule blanc (*Salix alba*). Depuis peu, dans certains pays, le *Cannabis sativa* est utilisé pour son efficacité à lutter contre les douleurs engendrées par certains traitements contre le cancer, avec des effets secondaires limités. Il est également commercialisé sous le nom de Sativex pour lutter contre les contractures liées à la sclérose en plaques

Actuellement, seulement 10% des 400 000 espèces végétales recensées ont été étudiées sur le plan phytochimique et pharmacologique⁹. Or, les plantes peuvent contenir jusqu'à plusieurs milliers de molécules et recèlent donc un potentiel thérapeutique énorme. En Afrique Noire, 80% de la population utilisent encore de nos jours la médecine traditionnelle pour des soins d'ordre primaire. Au Mali, des tradithérapeutes, formés de génération en génération, sont présents dans tous les villages et soignent les patients avec des plantes de la brousse. Cependant, comme le dit le dicton d'Amadou Hampâté Bâ, écrivain et ethnologue malien : « En Afrique, quand un vieillard meurt, c'est une bibliothèque qui brûle ». Il est donc important de préserver ce savoir et d'établir l'efficacité potentielle des traitements traditionnels. Ceci passe par la vérification des pratiques ancestrales basées sur des observations empiriques par des tests biologiques. La nature demeure encore à ce jour probablement notre plus grande source d'inspiration et la découverte de nouvelles molécules d'intérêt extraites de plantes est toujours possible.

C'est dans cet esprit que l'équipe CESMA a développé un programme de recherche ayant pour but d'identifier des plantes prescrites par les tradithérapeutes pour la prise en charge de la douleur afin d'en extraire et d'identifier les molécules d'intérêt, nouveaux antalgiques potentiels. Notre démarche consiste à choisir les plantes présentant le meilleur potentiel en analysant de façon "croisée" une étude bibliographique et une étude ethnopharmacologique réalisée sur le terrain. Les plantes retenues seront ensuite extraites et fractionnées dans une démarche bio-guidée.

C'est dans cet axe de recherche que s'inscrivent mes travaux de doctorat. Le sujet qui m'a été confié vise à identifier des plantes utilisées par les tradithérapeutes maliens dans la prise en charge de la douleur puis d'étudier la composition chimique des extraits actifs.

⁹ Gurib-Fakim, *Toutes les plantes qui soignent*, Michel Lafon, 2008.

Le premier chapitre de ce mémoire traitera de la pathologie ciblée : la douleur, de ses mécanismes et des traitements actuels. Le deuxième chapitre sera consacré à établir un inventaire des plantes du Mali et décrites comme antalgiques dans la littérature pour les mettre en parallèle avec les plantes recensées dans l'étude ethnopharmacologique réalisée auprès des populations maliennes. Les deux chapitres suivants seront consacrés à l'étude du potentiel des plantes retenues précédemment. Ces études s'articuleront autour de fractionnements bio-guidés afin de décrire chimiquement leur composition et d'identifier les molécules responsables de l'activité.

CHAPITRE 1 :
La Douleur

Chapitre 1 : La Douleur

I. Les différents types de douleur

Il existe différents types de douleurs que l'on peut classer selon leur mécanisme physiopathologique (excès de nociception, neuropathique, psychogène) ou leur durée d'évolution (aiguë ou chronique) ou le type de pathologie en cause (maligne ou non)¹⁰.

Si l'on considère les mécanismes physiopathologiques, trois types de douleurs peuvent être distingués :

- La douleur par excès de nociception : elle apparaît généralement suite à un stimulus mécanique, thermique ou chimique. Elle contribue majoritairement aux réflexes de retrait.
- La douleur neuropathique : elle provient d'une affection du système nerveux. Elle est liée à un défaut majeur de la transmission douloureuse avec la genèse d'influx douloureux au sein des voies de la douleur alors qu'aucune lésion apparente n'existe. Elle peut être causée par la lésion ou la destruction d'une structure du système nerveux. On retrouve ces symptômes dans les pathologies telles que le zona, les amputations et les traumatismes.
- La douleur psychogène : elle existe en l'absence de lésions et est liée à la somatisation des problèmes psychologiques, psychiques et sociaux d'un individu.

La douleur peut être aiguë ou chronique selon la durée d'évolution. La douleur aiguë est une douleur immédiate, et généralement brève. Elle joue le rôle de signal d'alarme très important, permet de déclencher des réactions de protection et apporte une aide au diagnostic. Elle est causée par une stimulation nociceptive de l'organisme, telle qu'une lésion tissulaire, pouvant se produire sous la forme d'un stimulus thermique (contact de la peau avec du feu) ou mécanique (un pincement, un coup). La douleur aiguë s'atténue habituellement d'elle-même si la cause est supprimée.

La douleur chronique, quant à elle, est une douleur qui peut persister plusieurs mois voire des années. Elle est souvent accompagnée d'une pathologie inflammatoire ou neuropathique car, dans ce cas, la lésion des tissus n'est pas au cœur du problème. Les antalgiques usuels sont souvent inefficaces. Elle est soit continue (douleur cancéreuse, algie post-zostérienne, céphalées de tension chronique...), soit intermittente (névralgie faciale, migraine, algie vasculaire de la face, crise drépanocytaire...). Elle est omniprésente et détériore la qualité de vie du patient. Elle peut influencer le caractère du patient en le rendant plus irascible, agressif ou dépressif. Elle a donc un fort impact psychologique et social dans le cadre personnel et professionnel.

¹⁰ Besson, *et al.*, *Pratique du traitement de la douleur*, Institut UPSA de la douleur, 2007.

Les douleurs cancéreuses occupent une place à part : elles peuvent présenter tout à la fois des composantes nociceptive, neuropathique et psychogène et peuvent devenir chroniques.

II. Les mécanismes de la douleur

La sensation de douleur repose sur des messages nociceptifs générés suite à un stimulus. Le transport de l'information sensorielle par les nerfs se fait de la périphérie jusqu'au système nerveux central (Figure 4). En périphérie, dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ou viscéraux, des terminaisons libres constituées de différents types de fibres initient le message sous forme d'impulsion électrique. Les fibres A β , myélinisées, de diamètre 6-12 μm , ont une vitesse de conduction rapide, de l'ordre de 30 à 70 m/s. Elles transmettent une sensation tactile, d'un simple contact. Les fibres A δ , faiblement myélinisées, de diamètre 1-5 μm , ont une vitesse de conduction plus lente de l'ordre de 4 à 30 m/s¹¹. Elles permettent au cerveau de ressentir rapidement une douleur légère dont la localisation sera ciblée. Et pour finir, les fibres C, amyéliniques, avec un fin diamètre inférieur à 1 μm , ont une vitesse de conduction lente inférieure à 2 m/s. Elles sont responsables des messages nociceptifs suite à une blessure profonde. La douleur est perçue par le cerveau plus lentement, mais elle est plus intense et diffuse.

Des cellules nerveuses sensorielles, appelées nocicepteurs, sont directement reliées à ces terminaisons libres. Elles transmettent les impulsions électriques jusqu'à un premier relais synaptique dans la moelle épinière par les fibres nerveuses afférentes sensorielles. L'impulsion électrique est relayée à un deuxième type de neurones grâce à la substance P (polypeptide ayant une fonction de neurotransmetteur). A ce niveau là, un message de réflexe peut être envoyé par les cellules nerveuses de la moelle épinière à travers les fibres nerveuses motrices qui induisent un réflexe de retrait face à la source de la douleur. Pendant ce temps, le message nociceptif est véhiculé jusqu'au thalamus, dans le cerveau, où un deuxième relais synaptique entre en jeu pour relayer l'information jusqu'au cortex somatosensitif qui permet d'identifier d'où vient la douleur. Ceci est la voie ascendante de la douleur.

¹¹ Attal, et al., *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*, Arnette, 2009.

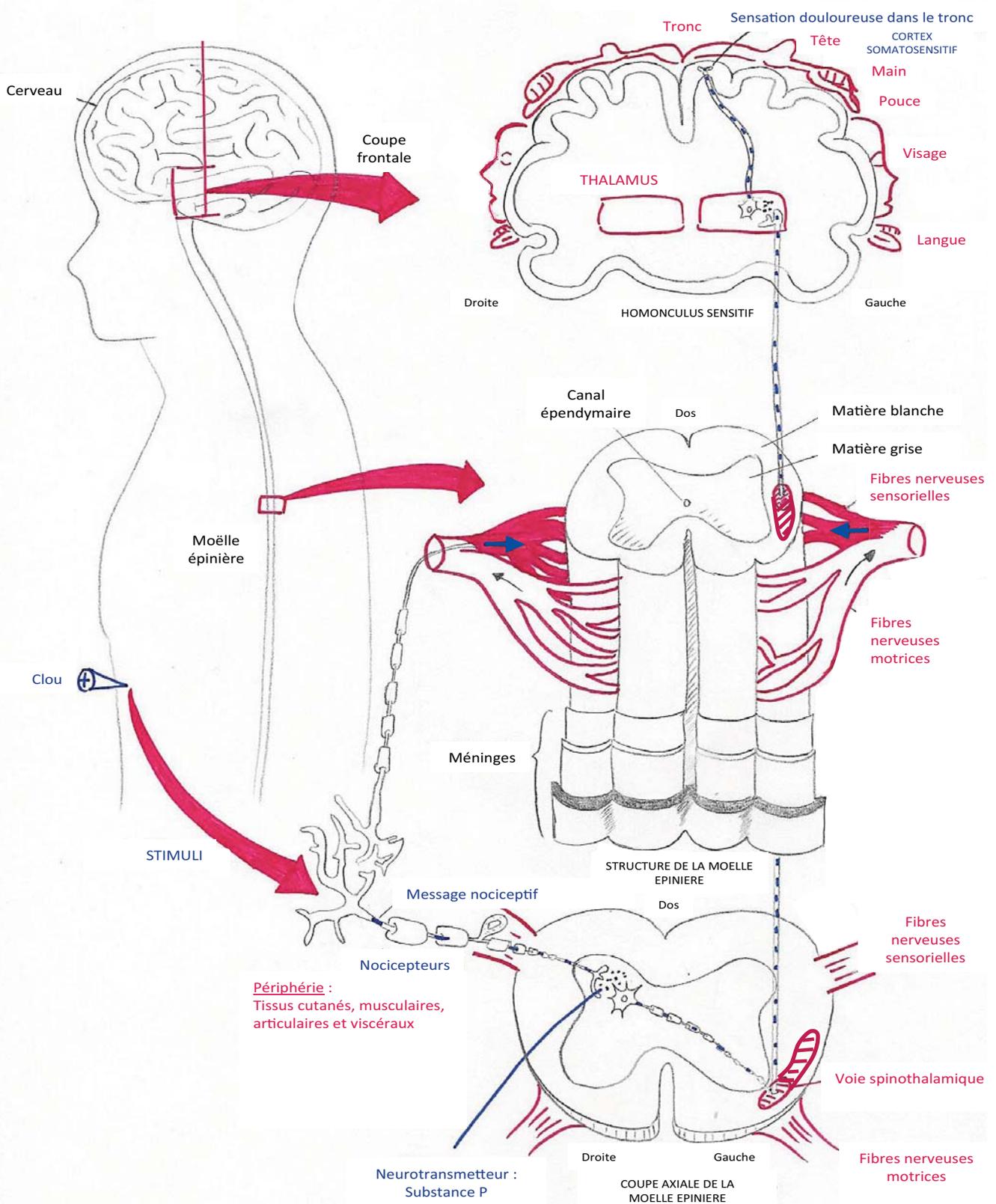


Figure 4 : Schéma du mécanisme de la douleur¹².

¹² Hasudungan, *Nociceptors – An Introduction to Pain*, 2016, <http://armandoh.org/video/nociceptors-an-introduction-to-pain/>. With the permission from Armando Hasudungan Faigl.

Cependant, le fonctionnement du corps humain n'est pas aussi linéaire et simple. En effet, le corps possède également un contrôle descendant de la douleur. Il s'agit de voies nerveuses qui descendent des structures centrales pour réduire le signal nociceptif ascendant. Ces mécanismes sont encore relativement méconnus mais il a été établi qu'ils mettent en jeu des neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la noradrénaline¹³. L'influence de ce contrôle sur le corps humain est extrêmement importante. Il permet, par exemple, au sportif blessé de ne pratiquement pas ressentir la douleur dans le feu de l'action, ou, au placebo, de diminuer la douleur en l'absence totale de principe actif.

Les voies ascendantes et descendantes agissent donc en concomitance. Mais la rupture de cet équilibre peut induire des douleurs qui n'ont pas de causes tangibles. Dans ce cas, la douleur est plus « projetée » que réellement ressentie. C'est le cas par exemple pour certaines douleurs neuropathiques qui résultent de lésions du système nerveux¹⁴. Ces types de douleurs sont difficiles à diagnostiquer et traiter.

III. Les mécanismes d'inhibition de la douleur

Comme nous l'avons vu précédemment, les mécanismes de la douleur sont très complexes. Il y a donc de nombreuses façons d'intervenir pour la diminuer ou l'inhiber. Notamment, au niveau périphérique, les anesthésiants locaux comme la lidocaïne et la bupivacaïne agissent en bloquant les canaux sodiques le long des neurones nociceptifs, bloquant par conséquent la conduction nerveuse et la transmission des signaux nociceptifs.

L'inhibition de la voie ascendante peut également se faire par le simple fait d'exercer une pression ou un frottement sur la zone douloureuse. Le message nociceptif est inhibé au niveau des fibres C par un mécanisme décrit par la théorie de la porte¹⁵. Le message nociceptif transite par ce que l'on peut imaginer par une porte, créée entre les fibres C amyéliniques et les fibres A β , qui peut être plus ou moins ouverte. Le débit du message peut donc être augmenté, réduit ou même totalement interrompu selon l'ouverture de la porte et il en résulte une sensation plus ou moins intense. C'est sur ce principe que se base la stimulation électrique nerveuse transcutanée (TENS)¹⁶ et les stimulateurs implantables dans la colonne vertébrale.

De façon naturelle, la douleur peut également être inhibée par l'intermédiaire de la voie inhibitrice descendante (système anti-nociceptif)¹⁷. De nombreux neurotransmetteurs et médicaments augmentent le système anti-nociceptif comme les endorphines et encéphalines endogènes (via les récepteurs opioïdes μ , δ et κ), la noradrénaline (via les

¹³ Sauleau, *Physiologie de la douleur*, 2008, http://www.pole-sante-des-allymes.fr/fichiers/biblio_douleur_physiologie-de-la-douleur.

¹⁴ Attal and Bouhassira, *Les douleurs neuropathiques*, Arnette, 2007.

¹⁵ Besson, *et al.*, *Pratique du traitement de la douleur*, Institut UPSA de la douleur, 2007.

¹⁶ Attal, *et al.*, *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*, Arnette, 2009.

¹⁷ Stodel E, *Managing pain together: the pathophysiology of pain* 2010, http://www.managingpaintogether.ca/MPT_M3S5UofO.html.

adrénorécepteurs alpha-2) et la sérotonine (via les récepteurs 5-HT₂). Par exemple, le Tramadol est actif sur les sites opiacés, adrénergiques alpha-2 et 5-HT₂. Il possède donc une bonne capacité d'augmentation du système anti-nociceptif. Ces sites sont les cibles de nombreux médicaments antalgiques.

D'autre part, il existe une voie descendante facilitatrice qui constitue le système pronociceptif¹⁷. Des neurotransmetteurs (glutamate et aspartate) de neurones descendants, dits « facilitateurs », se lient aux récepteurs de la membrane neuronale et augmentent la transmission synaptique entre les neurones primaires et secondaires. C'est la sensibilisation centrale via, par exemple, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ce mécanisme peut être irréversible, participe à amplifier la douleur postopératoire et peut être responsable de douleurs chroniques. Pour cela, des antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine ou la D-méthadone peuvent être prescrits.

Le système pronociceptif peut également faire intervenir des mécanismes pro-inflammatoires tel que la libération de cytokines pro-inflammatoires par les cellules gliales spinales¹⁸. Un des effets secondaires des opioïdes est l'hyperalgésie induite par l'activation ces mécanismes.

En cas de dommage tissulaire, d'autres substances inflammatoires telles que la substance P et les prostaglandines, sont libérées en réponse à la lésion au niveau du nocicepteur. Dans ce cas-là, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont prescrits car ils inhibent la production de prostaglandines par inhibition des enzymes de la cyclo-oxygénase (COX). La capsaïcine peut être utilisée en complément puisqu'elle diminue la quantité de substance P¹⁸.

Ceci n'est qu'un bref résumé des nombreuses voies sur lesquelles agir. De nombreux médicaments agissent sur plusieurs voies en même temps et certains modes d'actions sont encore inconnus. Cette constatation rend pertinente la recherche de nouveaux modes d'actions afin d'innover dans le traitement de la douleur. Un des moyens pour atteindre ce but est d'étudier des métabolites secondaires extraits de plantes médicinales dont le mécanisme d'action est encore inconnu à ce jour. D'autre part, le traitement de la douleur est tellement complexe qu'il demande aux médecins de considérer également des dimensions physique, psychologique, socioculturelle et spirituelle.

¹⁸ Stodel E, *Managing pain together: the pathophysiology of pain* 2010, http://www.managingpaintogether.ca/MPT_M3S5UofO.html.

IV. Les molécules antalgiques

Une échelle hiérarchique d'utilisation des antalgiques a été définie initialement dans le cas du traitement des douleurs cancéreuses. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a par la suite étendu cette classification aux douleurs « en général ». Les antalgiques sont ainsi regroupés selon trois paliers successifs : le palier 1 pour les antalgiques non opiacés, le palier 2 pour les antalgiques opiacés faibles et le palier 3 pour les antalgiques opiacés forts. Cette échelle permet une hiérarchisation des antalgiques en fonction de l'intensité de la douleur perçue par le patient (faible, modérée, forte, intense). Cette échelle permet au médecin de traiter la douleur de façon graduelle.

IV. 1. Antalgiques de palier 1

Les antalgiques de palier 1 doivent être prescrits dans le cas d'une douleur légère ou modérée. Ils agissent principalement par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX). Les effets secondaires les plus fréquents sont surtout gastriques et hépatiques, mais d'autres troubles très graves peuvent survenir en cas de surdosage.

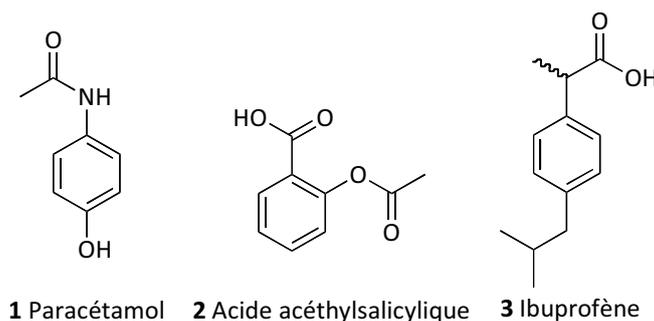


Figure 5 : Antalgiques de classe I.

- Le paracétamol

En 1878, Harmon Northrop Morse synthétisa une substance baptisée acylaminophénol (1), mais c'est seulement 50 ans plus tard qu'elle fut commercialisée comme médicament sous le nom de paracétamol (Figure 5). C'est le médicament le plus prescrit en France (260 millions de doses). Le mécanisme d'action complet du paracétamol reste encore à ce jour méconnu, cependant, il a été démontré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central en inhibant la production de prostaglandines, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H₂ synthase (PGHS), qui comporte notamment un site actif COX, et un site peroxydase (ou POX), sur lequel agirait le paracétamol. Il n'aurait pas d'action directe sur les enzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), les deux formes de COX sur lesquelles agissent les AINS comme l'aspirine ou l'ibuprofène¹⁹.

¹⁹ Aronoff, et al., *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2006, 79 (1): 9-19.

- L'acide acétylsalicylique

Découverte par les Sumériens il y a 2000 ans, l'aspirine® ou acide acétylsalicylique (**2**) (Figure 5) a été isolée à partir d'écorce de saule blanc en 1829 par Leroux, un pharmacien français, puis synthétisée par Hoffman, un chimiste allemand en 1897. Commercialisée sous le nom d'aspirine®, c'est l'antalgique le plus utilisé au monde avec 35000 de tonnes produites chaque année. L'aspirine, par une réaction chimique d'acétylation, inhibe de façon irréversible les enzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) ce qui la différencie des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui inhibent de façon réversible cette enzyme. L'aspirine réduit la production de prostaglandines dans l'hypothalamus ce qui induit une activité antipyrétique. Elle diminue également la douleur en bloquant la production des hormones responsables des messages transmis aux récepteurs de la douleur dans le cerveau, d'où son efficacité sur les migraines et les douleurs d'origines diverses.

Le mécanisme non-sélectif de l'aspirine est à l'origine de ses effets indésirables puisque le récepteur COX-1 entraîne l'inhibition de la synthèse des prostaglandines provoquant des effets indésirables tels que des risques hémorragiques, de l'hypersensibilité, ou des effets hépatiques...

- L'ibuprofène

Découvert en 1961 par Nicholson et Burrows des Laboratoires Boots en Angleterre, l'ibuprofène ou alpha-méthyl-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque (**3**) (Figure 5) provoque l'inhibition non-sélective des COX-1 (protège la muqueuse) et des COX-2 (douleur) et donc la baisse de prostaglandines. L'ibuprofène est commercialisé en mélange racémique bien que l'activité inhibitrice des cyclo-oxygénases soit due à l'énantiomère S-(+). En effet, dans le corps humain, cette molécule se racémise.

L'ibuprofène provoque lui aussi des effets secondaires tels que des nausées, des vomissements, lorsqu'il est pris à trop forte dose.

IV. 2. Antalgique de palier 2

Le palier 2 de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) concerne les antalgiques opiacés « faibles » et opioïdes tels que la codéine, la dihydrocodéine et le tramadol²⁰. La codéine est souvent associée à des antalgiques de palier 1, car leurs modes d'action sont différents et complémentaires voir synergiques. Ce type de substance agit au niveau du cerveau sur des récepteurs spécifiques responsables de la diminution de la douleur. Ce type de composés expose souvent à une dépendance physique.

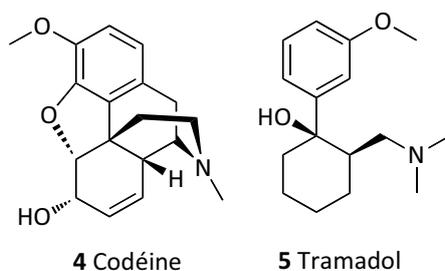


Figure 6 : Antalgiques de classe II.

- La codéine

En 1932, la codéine ou 3-méthylmorphine (4) (Figure 6) est l'un des alcaloïdes contenus dans le pavot somnifère (*Papaver somniferum*). Elle a été découverte par le chimiste Robiquet puis utilisée comme antalgique, antitussif (Neo-Codion®) et antidiarrhéique. Elle exerce une action antalgique par liaison directe avec les récepteurs opioïdes- μ (MOR).

Elle est aussi métabolisée en morphine par déméthylation, avant d'être glycuco-conjuguée pour être éliminée par le foie. Les effets indésirables de cette molécule sont les troubles digestifs: constipation et nausées auxquels on peut ajouter l'altération de la vigilance et l'accoutumance.

Elle est souvent associée au paracétamol comme dans le Codoliprane® (Sanofi-Aventis) en vue d'obtenir une meilleure efficacité dans le cas de douleurs aiguës ou chroniques²¹.

- Le tramadol

Le tramadol (Topalgic®) (5) (Figure 6), bien qu'il ait été synthétisé par la firme allemande Grünenthal GmbH, il a été isolé en 2013 du pêcher africain (*Sarcocephalus latifolius*) au Cameroun²². Cependant, l'origine naturelle de cette molécule est très controversée et semblerait être due à une contamination du sol par la molécule de synthèse donnée au bétail²³.

Le tramadol est un antalgique central de synthèse proche des opiacés qui agit selon plusieurs modes d'action. La molécule se présente sous la forme d'un mélange de deux

²⁰ Queneau and Ostermann, *Le médecin le malade et la douleur*, Masson, 2004.

²¹ Hantson, *Revue médicale de Liège*, 2002, 57 (10): 645-650

²² Boumendjel, et al., *Angewandte Chemie International*, 2013, 52 (45): 11780-11784.

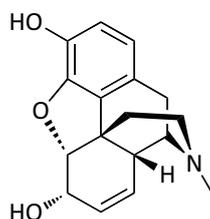
²³ Kusari, et al., *Angewandte Chemie International*, 2014, 53 (45): 12073-12076.

énantiomères. L'énantiomère lévogyre (-) inhibe la recapture de la noradrénaline, quant à l'énantiomère dextrogyre (+), il inhibe la recapture de la sérotonine. L'énantiomère (+) possède également un effet opioïde avec une sélectivité plus marquée pour les récepteurs opioïdes- μ , mais plus faible par rapport à la codéine ou la morphine. Par contre son affinité augmente quand il est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome CYP2D6 du foie en tramadol-*O*-méthylé. Ce métabolite joue un rôle important dans son activité antalgique.

Le tramadol peut provoquer des effets indésirables similaires aux opiacés. Il est souvent utilisé dans le cas d'arthrose, de rhumatismes, de douleur cancéreuse et également contre les douleurs post-opératoires depuis le retrait du Di-Antalvic® (Dextropropoxyphène).

IV. 3. Antalgique de palier 3

La majorité des actifs du palier 3 concerne les antalgiques opiacés et opioïdes forts : la morphine et ses dérivés. Ces médicaments ont les mêmes caractéristiques et le même mode d'action que les précédents, mais sont plus puissants. Ils sont utilisés en cas de douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau 2. Ils peuvent engendrer, comme les antalgiques opiacés et opioïdes faibles, des effets indésirables (dépression respiratoire, constipation et phénomène d'accoutumance).



6 Morphine

Figure 7 : La morphine

Découverte en 1804 par Seguin, Courtois et Derosne, la morphine (6) (Figure 7) est le principal alcaloïde du pavot somnifère (*Papaver somniferum*). Elle agit sur le système nerveux central par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes (μ , δ , κ). Elle mime des endomorphines appelées enképhalines qui sont des neurotransmetteurs libérés par les neurones en cas de douleur trop forte et qui se lient aux récepteurs opioïdes²⁴. Dans les années 1980, il a été prouvé que la morphine est également synthétisée par le système nerveux central²⁵.

La morphine et ses dérivés sont très efficaces contre la douleur mais ils sont à l'origine de nombreux effets indésirables qui ne sont pas négligeables :

²⁴ Busse, *Morphine*, Chelsea House, 2006.

²⁵ Goldstein, *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1985, 82 (15): 5203-5207.

- Dépression respiratoire : la morphine provoque une réduction de la sensibilité des centres respiratoires qui peut conduire à de l'apnée. La dépression des centres de la toux apparaît dès les plus faibles doses : inhibition du réflexe de toux et diminution de la sensibilité des récepteurs trachéo-bronchiques.
- Effets digestifs : nausées et vomissements apparaissent chez la moitié des patients. Ils peuvent être, à de rares exceptions près, contrôlés par les produits anti-émétiques. Elle est également source de constipation et de rétention d'urine.
- Système nerveux central : la somnolence est constatée surtout en début de traitement, si elle persiste c'est le premier signe du surdosage. On peut également constater une sensation d'euphorie. L'effet secondaire le plus important reste le phénomène de dépendance. En pratique, il est souvent difficile de distinguer la tolérance véritable, du renforcement des processus douloureux.

IV. 4. Autres médicaments

Dans certains cas on utilise la co-analgésie. Il s'agit en fait d'utiliser un autre type de médicament comme les corticoïdes, les antiépileptiques ou les antidépresseurs qui favorisent l'action des antalgiques décrits précédemment.

Les antidépresseurs sont connus depuis les années 1950 avec la découverte de l'imipramine en 1957 par Kuhn, un psychiatre suisse. Le mécanisme d'action des antidépresseurs est généralement lié à un effet sur les neurotransmetteurs (en particulier la sérotonine et la noradrénaline).

En présence de douleurs neuropathiques ou d'une composante neuropathique participant à une douleur chronique, les antidépresseurs restent à l'heure actuelle parmi les médicaments de premier choix d'après des études cliniques²⁶. Cependant, les effets secondaires des antidépresseurs sont très nombreux, sur le système nerveux central (sédation), le système cardio-vasculaire (hypotension), l'activité sexuelle (diminution de la libido) et la prise de poids.

D'autre part, les anticonvulsivants (gabapentine et prégabaline) sont utilisés dans le cas de douleurs neuropathiques, mais l'inconvénient est qu'ils doivent être utilisés à des doses importantes, ce qui entraîne une multiplication des effets indésirables (somnolence, troubles hépatiques)²⁷.

²⁶ Piguet, *et al.*, *Médecine & hygiène*, **2004**, 62 (2488): 1382-1385.

²⁷ Tremont-Lukats, *et al.*, *Drugs*, **2000**, 60 (5): 1029-1052.

V. La médecine traditionnelle et la prise en charge de la douleur au Mali

Au Mali, les gens ont recours à la médecine traditionnelle aussi bien qu'à la médecine moderne. Ils s'adressent à l'une ou à l'autre selon la maladie. Lorsqu'il s'agit d'un problème infectieux, les Maliens ont plutôt recours à la médecine moderne, mais si le problème semble plus profond et plus complexe, ils préfèrent souvent s'adresser aux tradithérapeutes, en qui ils ont plus confiance. Ainsi, 80% de la population ont recours à la médecine traditionnelle²⁸. La population, majoritairement rurale, a difficilement accès aux soins conventionnels de santé. Les centres de santé peuvent être trop loin ; le coût des prestations trop élevé ; le système de santé manque de moyens techniques et humains. Une notion spirituelle est également associée aux tradithérapeutes renforçant ainsi la confiance des patients. Pour toutes ces raisons, la population a plus tendance à se fier à la médecine traditionnelle, qu'elle ira voir en premier lieu, qu'à la médecine moderne, à laquelle elle fera appel en dernier recours.

La médecine traditionnelle et la médecine moderne sont souvent considérées comme antagonistes en raison de leurs approches différentes aussi bien pour aborder les maladies que pour la mise en place d'un protocole de soin. Cependant, ces conflits n'excluent pas l'existence d'une complémentarité entre les deux types de médecine. L'intérêt d'un travail en partenariat est d'ailleurs démontré quotidiennement au Mali puisque de nombreux tradithérapeutes et médecins travaillent ensemble pour mieux soigner la population. Les efforts joints des établissements de santé et des associations de tradipraticiens ont permis au Département de Médecine Traditionnel de développer des médicaments traditionnels améliorés (MTA). Depuis les années 2000, des MTA ont été mis en vente dans les pharmacies à des prix plus abordables (entre 220 et 1120 francs CFA, soit moins de 2 euros). Il s'agit de médicaments à base de plantes contre la toux (le sirop Balembo), la gastrite, l'ulcère gastroduodéal, le paludisme et le symptôme grippal (Malarial), contre les troubles dyspeptiques comme la constipation, contre la dysenterie amibienne et la diarrhée et contre les infections cutanées. Ces médicaments traditionnels améliorés sont contrôlés pour en assurer la qualité et donc l'efficacité. Cependant, aucun MTA n'a encore été développé contre la douleur.

En médecine traditionnelle, il y a toujours une recherche soigneuse de la cause. La douleur étant avant tout considérée comme un symptôme, son traitement peut faire appel à une action curative de la cause de la douleur ou à un antalgique. Il est donc important face à un tradithérapeute de déterminer si le traitement soulage la douleur en elle-même ou également la cause. Cette difficulté n'est pas présente quand on cherche un traitement contre une maladie bien connue des tradithérapeutes telle que le

²⁸ WHO, *Médecine traditionnelle*, 2003, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/fr/>.

paludisme. La douleur est donc une notion difficile à aborder avec un tradithérapeute²⁹. Il faut souvent poser de multiples questions sur les symptômes généralement ressentis par les patients avant et après le traitement pour vérifier que le traitement agit bien contre la douleur uniquement. Cependant, de nombreuses plantes sont utilisées traditionnellement pour soulager sélectivement les douleurs des patients.

VI. Conclusion du chapitre

Les mécanismes de la douleur et les modes d'action des traitements sont nombreux et complexes. Certains sont encore peu connus comme ceux des douleurs neuropathiques. Ils reposent sur des voies nerveuses ascendantes et descendantes qui sont activées en parallèle pour réguler les messages nociceptifs.

Les traitements, classifiés en trois paliers (non opiacés, opiacés faibles et opiacés fort) sont souvent associés et permettent de soulager une grande partie des patients. Cependant, les effets secondaires peuvent être préoccupants comme pour la morphine. De plus, certains types de douleurs sont difficiles à traiter. C'est notamment le cas des douleurs neuropathiques.

Au Mali, où la médecine traditionnelle est très prégnante culturellement, de nombreuses plantes sont utilisées pour traiter la douleur. Ce savoir ancestral peut être la source d'inspiration pour trouver de nouveaux principes actifs et peut-être de nouveaux modes d'action et ainsi permettre une innovation thérapeutique dans la prise en charge de la douleur.

²⁹ Lalleman, *Les représentations culturelles de la douleur au Bénin ont-elles un rôle dans son ressenti, dans son expression, dans son soulagement ?*, Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, Faculté de Médecine Paris Descartes, 2014.

CHAPITRE 2 :
Choix des plantes de l'étude

Chapitre 2 : Choix des plantes de l'étude

I. Bibliographie

Le Mali est un pays présentant plusieurs zones climatiques et une densité de population hétérogène. Ainsi, outre le fait d'être plus accessible, le sud du Mali présente à la fois une densité de population élevée par rapport au nord et une biodiversité plus riche, ce qui en fait un territoire de prédilection pour notre étude. Il convient toutefois de préciser que le Territoire Dogon, situé au nord-est du Mali, jouit d'une culture très particulière et d'une richesse certaine en plantes médicinales. Cette région est également un lieu propice pour compléter notre enquête ethnopharmacologique. Cependant, la situation géopolitique du nord du pays étant très défavorable ces dernières années, cette partie de l'enquête a dû être ajournée.

Le sud du Mali appartient au domaine climatique soudanien, incluant les secteurs soudanien et soudano-guinéen³⁰. Ce sont des zones semi-arides à subhumides à deux saisons : la saison pluvieuse de Juin à Octobre et la saison sèche de Novembre à Mai. Avec des altitudes généralement comprises entre 250 et 500 mètres, le Mali se présente comme un pays relativement plat légèrement vallonné. La végétation est caractérisée par de la savane à strate herbacée continue au centre du pays, de la savane boisée et de la forêt claire au sud avec même des galeries forestières dans les zones humides. Cette végétation est également présente au Sénégal, en Guinée, au Burkina Faso, dans le Nord de la Côte d'Ivoire, du Ghana, du Togo et du Bénin. En 1986, 1739 espèces de plantes avaient été recensées au Mali (herbiers conservés au Muséum national d'histoire naturelle à Paris)³¹. Il semblerait qu'aucun nouvel ouvrage n'ait été publié depuis. En effet, plusieurs ouvrages existent concernant la flore malienne³² mais, pour la plupart, soit ils se limitent à une partie du Mali³³, soit ils englobent de nombreux pays de l'Afrique de l'Ouest^{30, 34, 35, 36} ou se concentrent sur une zone climatique comme le Sahel^{31, 37, 38}. Notre recherche bibliographique s'est donc appuyée sur ces ouvrages ainsi que sur les différents ouvrages concernant la flore ou la pharmacopée des pays possédant le même climat^{39, 40}.

³⁰ Arbonnier, *Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest*, 3 ed., Quae, **2009**.

³¹ Birnbaum, *Biodiversité au Sahel: les forêts du Mali*, Quae, **2012**.

³² Adjanohoun, *Médecine traditionnelle et pharmacopée, contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Mali*, Agence de coopération culturelle et technique, **1981**.

³³ Keita and Coppo, *Plantes et remèdes du plateau Dogon*, CRMT/PSMTM, **1993**.

³⁴ Eklu-Natey and Balet, *Pharmacopée africaine : Dictionnaire et monographies multilingues du potentiel médicinal des plantes africaines, Afrique de l'Ouest*, Editions d'en bas - Traditions et Médecine, **2012**: 2.

³⁵ Sofowora, *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*, Karthala, **2010**.

³⁶ Forgues and Bailleul, *Richesses médicinales du Bénin, Burkina Faso, Mali, Sénégal, Togo...* Editions Donniya, **2009**.

³⁷ Boëtch, et al., *Les plantes du Sahel*, CNRS Editions, **2012**.

³⁸ Fortin, et al., *Plantes médicinales du Sahel*, Enda-Editions, **2000**.

³⁹ Kerharo and Adam, *La pharmacopée sénégalaise traditionnelle, plantes médicinales et toxiques*, Vigot Frères, **1974**.

⁴⁰ Adjanohoun, *Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo*, Agence de coopération culturelle et technique, **1986**.

Ainsi, 247 espèces ont été répertoriées dans la bibliographie car utilisées traditionnellement comme antalgique en Afrique de l'Ouest. Le Tableau 1 récapitule le résultat de notre étude. Les plantes sont classées par ordre alphabétique en fonction de leurs noms scientifiques. Nous avons recensé pour chacune d'entre elle sa famille, l'usage, l'organe utilisé et les références bibliographiques correspondantes. De plus, nous avons indiqué sommairement le niveau d'étude scientifique se référant à chaque plante et correspondant à un nombre d'articles référencés dans les moteurs de recherches spécialisés (Scifinder et Reaxys). Si cette donnée peut être soumise à discussion et doit, pour chaque plante, faire l'objet d'une étude plus approfondie des ouvrages cités, elle reste un indicateur quant à la densité de l'investigation scientifique dont la plante fait l'objet. De façon arbitraire, nous avons regroupé ces plantes en trois catégories en fonction du nombre d'articles référencés sur Scifinder : peu étudiée (< 50 références), étudiée (entre 50 et 100 références), très étudiée (> 100 références).

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Tableau 1 : Plantes décrites comme antalgiques dans la bibliographie.

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Abrus precatorius</i> L.	Leguminosae	Douleurs intercostales, abdominales, céphalées	Feuilles, tiges	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 4	Très étudiée
<i>Abutilon pannosum</i> (G.Forst.) Schltld.	Malvaceae	Maux de ventre	Feuilles, fleurs, fruits	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 5	Peu étudiée
<i>Acacia ataxacantha</i> DC.	Leguminosae	Analgésique	Feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 360, Kerharo ³⁹ (1974) p 560	Peu étudiée
<i>Acacia gerrardii</i> Benth.	Leguminosae	Douleurs	Racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 364	Peu étudiée
<i>Acacia macrostachya</i> Rchb. ex DC.	Leguminosae	Maux de ventre, maux de tête	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 10	Peu étudiée
<i>Acacia nilotica</i> (L.) Willd. ex Del.	Leguminosae	Douleurs de poitrine	Racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 372, Kerharo ³⁹ (1974) p 562	Très étudiée
<i>Acacia nilotica</i> subsp. <i>adstringens</i> (Schum. & Thonn.) Roberty	Leguminosae	Douleurs abdominales, maux de tête	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 11	Très étudiée
<i>Acacia senegal</i> (L.) Willd.	Leguminosae	Maux de ventre	Ecorces, gomme	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 14	Très étudiée
<i>Acacia sieberiana</i> DC.	Leguminosae	Douleurs	Racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 377, Kerharo ³⁹ (1974) p 568	Peu étudiée
<i>Acacia tortilis</i> subsp. <i>raddiana</i> (Savi) Brevan	Leguminosae	Douleurs osseuses	Gomme	Arbomnier ³⁰ (2009) p 378, Kerharo ³⁹ (1974) p 564	Très étudiée
<i>Adansonia digitata</i> L.	Malvaceae	Douleurs abdominales, analgésique	Feuilles, fruits, graines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 24	Très étudiée
<i>Adenium obesum</i> (Forsk.) Roem. & Schult.	Apocynaceae	Maux de ventre	-	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 28	Peu étudiée
<i>Aframomum melegueta</i> (Roscoe) K.Schum.	Zingiberaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Feuilles, graines, fruits	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 30	Très étudiée
<i>Afzelia africana</i> Smith ex Pers.	Leguminosae	Maux de ventre, douleurs abdominales	Feuilles, racines, écorce	Arbomnier ³⁰ (2009) p 224, Kerharo ³⁹ (1974) p 256, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 32	Etudiée
<i>Albizia adianthifolia</i> (Schum.) W.Wight	Leguminosae	Maux de ventre	Feuilles, sève, écorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 37	Peu étudiée
<i>Alchornea cordifolia</i> (Schumach. & Thonn.) Müll.Arg.	Euphorbiaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 41	Etudiée
<i>Alternanthera sessilis</i> (L.) R.Br. ex DC.	Amaranthaceae	Antalgique, douleurs abdominales	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 50	Très étudiée
<i>Anacardium occidentale</i> L.	Anacardiaceae	Anti-entéralgie	Ecorces, feuilles	Fortin ³⁸ (2000) p 60, Kerharo ³⁹ (1974) p 129	Très étudiée
<i>Anchropogon canaliculatus</i> Schumach.	Poaceae	Maux de ventre	Tiges feuillées	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 64	Peu étudiée
<i>Annona senegalensis</i> Pers.	Annonaceae	Maux de ventre	Ecorce de racine, tiges feuillées, écorce	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 68	Etudiée
<i>Annona squamosa</i> L.	Annonaceae	Maux de ventre	Feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 156, Kerharo ³⁹ (1974) p 148	Très étudiée
<i>Anogeissus leiocarpa</i> (DC.) Guill. & Perr.	Combretaceae	Maux de ventre	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 71	Etudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Anthocleista djalonensis</i> A.Chev.	Gentianaceae	Maux de ventre	Racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 73	Peu étudiée
<i>Argemone mexicana</i> L.	Papaveraceae	Troubles gastro-intestinaux, douleurs abdominales, maux de ventre	Feuilles, racines	Adjanooun ³² (1981) p 139, Kerharo ³⁹ (1974) p 619, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 83	Très étudiée
<i>Aristolochia albida</i> Duch.	Aristolochiaceae	Antalgique	Racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 84	Peu étudiée
<i>Baccharoides adoensis</i> var. <i>kotschyana</i> (Sch. Bip. Ex Walp.) "Isawumi, El-Ghazaly & B.Nord."	Compositae	Troubles gastro-intestinaux, cicatrisant	Racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 946	Peu étudiée
<i>Syn. Vernonia adoensis</i> var. <i>kotschyana</i> (Sch.Bip. ex Walp.) G.V.Pope					
<i>Balanites aegyptiaca</i> (L.) Del.	Zygophyllaceae	Maux de ventre	Ecorces, racines, feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 190, Fortin ³⁸ (2000) p 69, Kerharo ³⁹ (1974) p 790, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 93	Très étudiée
<i>Bauhinia reticulata</i> DC.	Leguminosae	Maux de ventre, douleurs abdominales	Feuilles	Fortin ³⁸ (2000) p 202, Kerharo ³⁹ (1974) p 300, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 753	Peu étudiée
<i>Syn. Piliostigma reticulatum</i> (DC.) Hochst.					
<i>Bauhinia rufescens</i> Lam.	Leguminosae	Douleurs abdominales	Feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 96	Peu étudiée
<i>Bauhinia thonningii</i> Schum.	Leguminosae	Troubles gastro-intestinaux, douleurs abdominales, douleurs musculaires	Racines, feuilles, fruits, écorces	Adjanooun ³² (1981) p 139, Kerharo ³⁹ (1974) p 302, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 755	Etudiée
<i>Syn. Piliostigma thonningii</i> (Schum.) Milne-Redh.					
<i>Bobgunnia madagascariensis</i> (Desv.) J. H. Kirkbr. & Wiersema	Leguminosae	Courbatures	-	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 105	Peu étudiée
<i>Boerhavia diffusa</i> L.	Nyctaginaceae	Douleurs généralisées	Racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 106	Très étudiée
<i>Boerhavia erecta</i> L.	Nyctaginaceae	Gastralgie, troubles gastro-intestinaux	Plante entière	Adjanooun ³² (1981) p 123, Adjanooun ³² (1981) p 139	Peu étudiée
<i>Bombax costatum</i> Pellegr. & Vuillet	Malvaceae	Maux de ventre	Exsudat	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 110	Peu étudiée
<i>Boscia angustifolia</i> A. Rich.	Capparaceae	Céphalées, douleurs dorsales	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 113	Peu étudiée
<i>Boscia senegalensis</i> Lam.	Capparaceae	Maux de ventre	Racines, écorces, feuilles	Fortin ³⁸ (2000) p 76, Forgues ³⁶ (2009) p 45, Kerharo ³⁹ (1974) p 314, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 115	Peu étudiée
<i>Bridelia atroviridis</i> Müll.Arg.	Phyllanthaceae	Douleurs abdominales	Feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 117	Peu étudiée
<i>Bridelia ferruginea</i> Benth.	Phyllanthaceae	Douleurs abdominales	Feuilles, fruits, racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 119	Etudiée
<i>Bridelia micrantha</i> (Hochst.) Baill.	Phyllanthaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Ecorces, racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 120	Peu étudiée
<i>Burkea africana</i> Hook.	Leguminosae	Douleurs abdominales	Racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 227, Kerharo ³⁹ (1974) p 258	Peu étudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Cadaba farinosa</i> Forssk.	Capparaceae	Douleurs, analgésique	Feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 212, Kerharo ³⁹ (1974) p 315	Peu étudiée
<i>Calotropis procera</i> (Aiton) W.T. Aiton	Apocynaceae	Maux de ventre, céphalées, analgésique	Feuilles, tiges, latex	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 127	Très étudiée
<i>Capparis tomentosa</i> Lam.	Capparaceae	Analgésique, douleurs musculaires	Racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 217, Kerharo ³⁹ (1974) p 318	Peu étudiée
<i>Capsicum annuum</i> L. Syn. <i>Capsicum frutescens</i> L.	Solanaceae	Douleurs osseuses, douleurs abdominales, maux de ventre, douleurs musculaires	Fruits, feuilles	Forgues ³⁶ (2009) p 50, Kerharo ³⁹ (1974) p 735, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 136	Très étudiée
<i>Caralluma dalzielii</i> N. E. Br.	Apocynaceae	Maux de ventre	Plante entière	Keita ³³ (1993) p 79, Kerharo ³⁹ (1974) p 214	Peu étudiée
<i>Carica papaya</i> L.	Caricaceae	Douleurs abdominales	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 145	Très étudiée
<i>Cassia alata</i> L.	Leguminosae	Douleurs abdominales, maux de ventre, antalgique	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 150	Très étudiée
<i>Cassia sieberiana</i> DC.	Leguminosae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Racines, écorces de racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 161	Peu étudiée
<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don	Apocynaceae	Maux de ventre	Racines	Fortin ³⁸ (2000) p 101	Très étudiée
<i>Ceiba pentandra</i> (L.) Gaertn.	Malvaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	-	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 167	Très étudiée
<i>Chamaecrista nigricans</i> (Vahl) Greene Syn. <i>Cassia nigricans</i> Vahl	Leguminosae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Feuilles, plante entière	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 155	Peu étudiée
<i>Chasmanthera dependens</i> Hochst.	Menispermaceae	Douleurs abdominales	Racines, tiges	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 176	Peu étudiée
<i>Chrozophora brocchiana</i> (Vis.) Schweinf.	Euphorbiaceae	Douleurs abdominales	Parties aériennes	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 181	Peu étudiée
<i>Chrozophora senegalensis</i> (Lam.) A. Juss. ex Spreng.	Euphorbiaceae	Maux d'estomac	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 182	Peu étudiée
<i>Chrysophyllum perpulchrum</i> Mildbr. ex Hutch. & Dalziel	Sapotaceae	Antalgique	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 185	Peu étudiée
<i>Cissampelos mucronata</i> A.Rich.	Menispermaceae	Maux de ventre	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 188	Peu étudiée
<i>Cissus quadrangularis</i> L.	Vitaceae	Douleurs fébriles	Rameaux, feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 515, Kerharo ³⁹ (1974) p 784	Très étudiée
<i>Citrus aurantifolia</i> (Christm.) Swingle	Rutaceae	Maux de ventre	Fruits	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 197	Très étudiée
<i>Citrus aurantium</i> L.	Rutaceae	Douleurs abdominales	Plante	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 199	Très étudiée
<i>Clausena anisata</i> (Willd.) Hook.f. ex Benth.	Rutaceae	Douleurs, analgésique	Racines, feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 472	Très étudiée
<i>Cleome gynandra</i> L.	Cleomaceae	Douleurs abdominales	Parties aériennes	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 205	Très étudiée
<i>Cochlospermum planchonii</i> Hook.f. ex Planch.	Bixaceae	Maux de ventre	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 214	Peu étudiée
<i>Cochlospermum tinctorium</i> Perr. ex A.Rich.	Bixaceae	Douleurs abdominales, douleurs généralisées	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 215	Peu étudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Cola acuminata</i> (P.Beauv.) Schott & Endl.	Malvaceae	Douleurs généralisées	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 218	Très étudiée
<i>Cola cordifolia</i> (Cav.) R. Br.	Sterculiaceae	Douleurs intercostales, migraines	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 220	Peu étudiée
<i>Combretum adenogonium</i> Steud. ex A.Rich.	Combretaceae	Douleurs, maux de ventre	Rameaux, fruits, racines, écorces	Arbomnier ³⁰ (2009) p 257	Peu étudiée
<i>Combretum collinum</i> Fresen.	Combretaceae	Maux de poitrine	Rameaux	Arbomnier ³⁰ (2009) p 258, Kerharo ³⁹ (1974) p 343	Peu étudiée
<i>Combretum glutinosum</i> Perr. ex DC.	Combretaceae	Maux de ventre, analgésique, douleurs abdominales	Racines, jeunes pousses, feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 259, Fortin ³⁸ (2000) p 113, Kerharo ³⁹ (1974) p 343, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 229	Peu étudiée
<i>Combretum lecardii</i> Engl. & Diels	Combretaceae	Maux de ventre	Plante entière	Arbomnier ³⁰ (2009) p 260, Kerharo ³⁹ (1974) p 345, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 230	Peu étudiée
<i>Combretum micranthum</i> G. Don	Combretaceae	Maux de ventre, douleurs abdominales	Feuilles	Fortin ³⁸ (2000) p 114, Kerharo ³⁹ (1974) p 346, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 231	Etudiée
<i>Combretum molle</i> R.Br. ex G.Don	Combretaceae	Douleurs (généralisées), maux de ventre	Feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 262, Kerharo ³⁹ (1974) p 349, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 233	Etudiée
<i>Combretum nigricans</i> var. <i>elliottii</i> (Engl. & Diels) Aubrév.	Combretaceae	Maux de ventre	Ecorces, feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 234	Peu étudiée
<i>Commiphora africana</i> (A.Rich.) Endl.	Burseraceae	Maux de ventre	Racines, écorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 240	Peu étudiée
<i>Cordyla pinnata</i> (A.Rich.) Milne-Redh.	Leguminosae	Maux de ventre	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 247	Peu étudiée
<i>Crateva adansonii</i> DC.	Capparaceae	Douleurs abdominales, antalgique	Plante, tiges feuillées	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 250	Peu étudiée
<i>Crossopteryx febrifuga</i> (Afzel. ex G.Don) Benth.	Rubiaceae	Douleurs de poitrine, analgésique, maux de ventre, antalgique	Ecorces, feuilles, tigettes, racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 444, Forgues ³⁶ (2009) p 72, Kerharo ³⁹ (1974) p 686, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 254	Peu étudié
<i>Croton gratissimus</i> Burch.	Euphorbiaceae	Douleurs abdominales	Rameaux, feuilles, parties aériennes	Arbomnier ³⁰ (2009) p 290, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 262	Peu étudiée
<i>Cucumis prophetarum</i> L.	Cucurbitaceae	Douleurs abdominales	Plante entière	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 266	Peu étudiée
<i>Cymbopogon caesius</i> (Hook. & Arn.) Stapf	Poaceae	Maux de ventre	Feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 272	Peu étudiée
<i>Cymbopogon giganteus</i> Chiov.	Poaceae	Douleurs aiguës	-	Adjanooun ³² (1981) p 118, Kerharo ³⁹ (1974) p 644	Peu étudiée
<i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Rendle	Poaceae	Douleurs abdominales	Tiges feuillées	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 275	Très étudiée
<i>Cyperus esculentus</i> L.	Cyperaceae	Maux de ventre	Rhizomes	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 278	Très étudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Daniellia oliveri</i> (Rolfe) Hutch. & Dalziel	Leguminosae	Douleurs abdominales	Plante entière	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 285	Très étudiée
<i>Datura metel</i> L.	Solanaceae	Céphalée	Feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 288	Très étudiée
<i>Delonix regia</i> (Hook.) Raf.	Leguminosae	Douleurs, analgésique	Feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 233, Kerharo ³⁹ (1974) p 284	Très étudiée
<i>Detarium microcarpum</i> Guill. & Perr.	Leguminosae	Antalgique	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 294	Étudiée
<i>Detarium senegalense</i> J.F.Gmel.	Leguminosae	Maux de ventre	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 296	Peu étudiée
<i>Dialium guineense</i> Willd.	Leguminosae	Analgésique, douleurs prénatales	Ecorces, feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 236, Kerharo ³⁹ (1974) p 289	Peu étudiée
<i>Dichrostachys cinerea</i> (L.) Wight & Arn.	Leguminosae	Maux de ventre	Feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 300	Très étudiée
<i>Diospyros mespiliformis</i> Hochst. Ex A. DC.	Ebenaceae	Céphalée	Feuilles, fruits	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 308	Peu étudiée
<i>Elaeis guineensis</i> Jacq.	Areaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre, douleurs musculaires	Feuilles, inflorescences, écorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 321	Très étudiée
<i>Entada africana</i> Guill. & Perr.	Leguminosae	Gastralgie	Ecorces, racines	Adjanoahoun ³² (1981) p 123, Kerharo ³⁹ (1974) p 575	Peu étudiée
<i>Erythrina senegalensis</i> DC.	Leguminosae	Maux de ventre	Racines, écorces	Arbomnier ³⁰ (2009) p 316, Kerharo ³⁹ (1974) p 457, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 336	Peu étudiée
<i>Erythrina sigmoidea</i> Hua	Leguminosae	Maux de ventre	Racines, écorces	Arbomnier ³⁰ (2009) p 317	Peu étudiée
<i>Erythrina vogelii</i> Hook.f.	Leguminosae	Douleur	Ecorces, racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 338	Peu étudiée
<i>Erythrococca anomala</i> (Juss. ex Poir.) Prain	Leguminosae	Douleurs localisées	Feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 339	Peu étudiée
<i>Erythrophleum suaveolens</i> (Guill. & Perr.) Brenan	Leguminosae	Analgésique	Plante entière	Arbomnier ³⁰ (2009) p 238, Kerharo ³⁹ (1974) p 290	Peu étudiée
<i>Euphorbia balsamifera</i> Aiton	Euphorbiaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 343	Peu étudiée
<i>Euphorbia hirta</i> L.	Euphorbiaceae	Analgésique, troubles gastro-intestinaux, douleurs abdominales	Plante entière	Forgues ³⁶ (2009) p 83, Kerharo ³⁹ (1974) p 410, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 346	Très étudiée
<i>Euphorbia kamerunica</i> Pax	Euphorbiaceae	Maux de ventre	Latex	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 348	Peu étudiée
<i>Feretia apodanthera</i> Del.	Rubiaceae	Maux de ventre, douleurs abdominales	Feuilles, racines	Forgues ³⁶ (2009) p 63, Kerharo ³⁹ (1974) p 688, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 357	Peu étudiée
<i>Ficus asperifolia</i> Miq.	Moraceae	Douleurs	Ecorces, latex	Arbomnier ³⁰ (2009) p 399	Peu étudiée
<i>Ficus exasperata</i> Vahl	Moraceae	Maux de ventre	Latex	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 359	Étudiée
<i>Ficus lutea</i> Vahl	Moraceae	Douleurs abdominales	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 362	Peu étudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Ficus platyphylla</i> Del.	Moraceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Ecorces, plante entière	Arbonnier ³⁰ (2009) p 408, Kerharo ³⁹ (1974) p 594, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 365	Peu étudiée
<i>Ficus sycomorus</i> L. Syn. <i>Ficus gnaphalocarpa</i> (Miq.) Steud. ex Miq.	Moraceae	Douleurs aiguës, gastralgie, maux de ventre	Ecorces, racines, feuilles, latex	Adjanooun ³² (1981) p 118, Adjanooun ³² (1981) p 123, Kerharo ³⁹ (1974) p 592, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 369	Très étudiée
<i>Ficus umbellata</i> Vahl	Moraceae	Maux de ventre	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 372	Peu étudiée
<i>Flueggea virosa</i> (Roxb. ex Willd.) Royle	Phyllanthaceae	Analgésique, maux de ventre	Racines, tiges feuillées	Arbonnier ³⁰ (2009) p 299, Kerharo ³⁹ (1974) p 432, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 376	Etudiée
<i>Gardenia aqualla</i> Stapf & Hutch.	Rubiaceae	Douleurs intercostales	Racines	Arbonnier ³⁰ (2009) p 447, Kerharo ³⁹ (1974) p 690	Peu étudiée
<i>Gardenia imperialis</i> K.Schum.	Rubiaceae	Troubles gastro-intestinaux	Feuilles, racines, fruit, écorce	Adjanooun ³² (1981) p 139	Peu étudiée
<i>Gardenia ternifolia</i> Schumacher & Thonn.	Rubiaceae	Maux de ventre, douleurs musculaires	Feuilles, fruits	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 383	Peu étudiée
<i>Gnidia kraussiana</i> Meisn.	Thymelaeaceae	Douleurs abdominales	Racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 388	Peu étudiée
<i>Grewia carpinifolia</i> Juss.	Malvaceae	Douleurs abdominales	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 395	Peu étudiée
<i>Grewia lasiodiscus</i> K.Schum.	Malvaceae	Douleurs musculaires	Racines	Arbonnier ³⁰ (2009) p 499, Kerharo ³⁹ (1974) p 769	Peu étudiée
<i>Grewia mollis</i> Juss.	Malvaceae	Douleurs abdominales	-	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 397	Peu étudiée
<i>Guiera senegalensis</i> J.F.Gmel.	Combretaceae	Douleurs abdominales	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 401	Etudiée
<i>Gynnanthemum coloratum</i> (Willd.) H. Rob. & B.Kahn Syn. <i>Vernonia colorata</i> (Willd.) Drake	Compositae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Feuilles, écorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 949	Peu étudiée
<i>Gymnosporia senegalensis</i> (Lam.) Loes.	Celastraceae	Maux de ventre	Feuilles, racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 402	Peu étudiée
<i>Harrisonia abyssinica</i> Oliv.	Rutaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 406	Peu étudiée
<i>Harungana madagascariensis</i> Lam. ex Poir.	Hypericaceae	Douleurs abdominales	Feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 407	Etudiée
<i>Heliotropium indicum</i> L.	Boraginaceae	Maux de ventre	Feuilles, plante entière	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 409	Très étudiée
<i>Hibiscus rostellatus</i> Guill. & Perr.	Malvaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Tiges (défeuillées)	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 413	Peu étudiée
<i>Hibiscus surattensis</i> L.	Malvaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Tiges feuillées, tiges défeuillées	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 415	Peu étudiée
<i>Holarrhena floribunda</i> (G. Don) T. Durand & Schinz	Apocynaceae	Maux de ventre, douleurs d'estomac, douleurs abdominales	Racines, feuilles, écorces, écorces de racines	Arbonnier ³⁰ (2009) p 165, Fortin ³⁸ (2000) p 167, Kerharo ³⁹ (1974) p 162, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 416	Etudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Hoslundia opposita</i> Vahl	Lamiaceae	Maux de ventre	Tiges, feuilles, plante entière	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 418	Peu étudiée
<i>Hymenocardia acida</i> Tul.	Phyllanthaceae	Douleurs abdominales (chroniques), maux de ventre	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 423	Peu étudiée
<i>Hyptis pectinata</i> (L.) Poit.	Lamiaceae	Douleurs abdominales	Tiges feuillées	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 426	Peu étudiée
<i>Hyptis suaveolens</i> (L.) Poit.	Lamiaceae	Douleurs abdominales	Tiges feuillées	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 428	Très étudiée
<i>Indigofera arrecta</i> Hochst. ex A.Rich.	Leguminosae	Douleurs abdominales	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 549	Peu étudiée
<i>Indigofera secundiflora</i> Poir.	Leguminosae	Maux de ventre	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 558	Peu étudiée
<i>Ipomoea asarifolia</i> (Desr.) Roem. & Schult.	Convolvulaceae	Douleurs abdominales	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 563	Peu étudiée
<i>Isobertinia tomentosa</i> (Harms) Craib & Stapf	Leguminosae	Douleurs	Ecorces	Arbomnier ³⁰ (2009) p 241	Peu étudiée
<i>Jatropha curcas</i> L.	Euphorbiaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Graines, feuilles, écorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 576	Très étudiée
<i>Keetia venosa</i> (Oliv.) Bridson	Rubiaceae	Douleurs intercostales	Feuilles, branches en cendre	Arbomnier ³⁰ (2009) p 454	Peu étudiée
<i>Khaya anthotheca</i> (Welw.) C.DC.	Meliaceae	Douleurs	-	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 582	Peu étudiée
<i>Khaya senegalensis</i> (Desr.) A.Juss.	Meliaceae	Maux de ventre, douleurs abdominales	Ecorces	Keita ³³ (1993) p 106, Kerharo ³⁹ (1974) p 541, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 586	Très étudiée
<i>Kigelia africana</i> (Lam.) Benth.	Bignoniaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Feuilles, racines, écorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 587	Très étudiée
<i>Lannea acida</i> A.Rich.	Anacardiaceae	Maux de ventre	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 594	Peu étudiée
<i>Lannea barteri</i> (Oliv.) Engl.	Anacardiaceae	Douleurs	Ecorces	Arbomnier ³⁰ (2009) p 142,	Peu étudiée
<i>Lannea nigritana</i> (Scott-Elliot) Keay	Anacardiaceae	Maux de ventre	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 598	Peu étudiée
<i>Lannea velutina</i> A. Rich.	Anacardiaceae	Douleurs musculaires	Racines, écorces, écorces de racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 148, Kerharo ³⁹ (1974) p 137	Peu étudiée
<i>Lawsonia inermis</i> L.	Lythraceae	Maux de ventre	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 604	Très étudiée
<i>Leonotis nepetifolia</i> var. <i>africana</i> (P.Beauv.) J.K.Morton	Lamiaceae	Gastralgie	-	Adjanooun ³² (1981) p 47, Kerharo ³⁹ (1974) p 490	Peu étudiée
<i>Leptadenia lancifolia</i> (Schumach. & Thonn.) Decne.	Apocynaceae	Maux de ventre	Plante entière, feuilles, fruits	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 611	Peu étudiée
Syn. <i>Leptadenia hastata</i> (Pers.) Decne.	Apocynaceae	Maux de ventre	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 613	Etudiée
<i>Leptadenia pyrotechnica</i> (Forssk.) Decne.	Apocynaceae	Maux de ventre	Racines, tiges feuillées	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 617	Etudiée
<i>Lippia multiflora</i> Moldenke	Verbenaceae	Maux de ventre	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 622	Peu étudiée
<i>Lophira lanceolata</i> Tiegh. ex Keay	Ochnaceae	Maux de ventre	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 632	Peu étudiée
<i>Maerua crassifolia</i> Forssk.	Capparaceae	Douleurs abdominales	Feuilles, écorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 632	Peu étudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Maesobotrya barteri</i> var. <i>sparsiflora</i> (Scott-Elliott) Keay	Phyllanthaceae	Maux de ventre	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 635	Peu étudiée
<i>Mangifera indica</i> L.	Anacardiaceae	Troubles gastro-intestinaux, douleurs abdominales	Ecorces	Adjahoun ³² (1981) p 139, Kerharo ³⁹ (1974) p 137, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 638	Très étudiée
<i>Maranthus polyantra</i> (Benth.) Prance	Chrysobalanaceae	Douleurs abdominales	Feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 250	Peu étudiée
<i>Margaritaria discoidea</i> (Baill.) G.L.Webster	Phyllanthaceae	Douleurs abdominales	-	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 645	Peu étudiée
<i>Markhamia tomentosa</i> (Benth.) K.Schum. ex Engl.	Bignoniaceae	Douleurs intercostales, douleurs céphalées	Ecorces, feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 193, Kerharo ³⁹ (1974) p 237	Peu étudiée
<i>Melaleuca leucadendra</i> (L.) L.	Myrtaceae	Analgésique	HE de feuilles, bourgeons	Fortin ³⁸ (2000) p 186	Peu étudiée
<i>MicrGLOSSA pyrifolia</i> (Lam.) Kuntze	Compositae	Maux de ventre	Racines, feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 653	Peu étudiée
<i>Milicia excelsa</i> (Welw.) C.C.Berg	Moraceae	Douleurs abdominales, antalgique	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 655	Etudiée
<i>Mimosa quadrivalvis</i> var. <i>leptocarpa</i> (DC.) Barneby Syn. <i>Schrankia leptocarpa</i> DC.	Leguminosae	Douleurs abdominales	Plante	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 822	Peu étudiée
<i>Mitracarpus hirtus</i> (L.) DC. Syn. <i>Mitracarpus scaber</i> Zucc. ex Schult. & Schult.f.	Rubiaceae	Gastralgie, maux de ventre	Feuilles	Adjahoun ³² (1981) p 124, Kerharo ³⁹ (1974) p 692, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 658	Peu étudiée
<i>Mitragyna inermis</i> (Willd.) Kuntze	Rubiaceae	Maux de ventre	Ecorces, racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 659	Peu étudiée
<i>Momordica balsamina</i> L.	Cucurbitaceae	Maux de ventre	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 662	Très étudiée
<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Tiges feuillées	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 663	Très étudiée
<i>Morinda lucida</i> Benth.	Rubiaceae	Douleurs abdominales	Racines, tiges feuillées	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 672	Très étudiée
<i>Moringa oleifera</i> Lam.	Moringaceae	Analgésique, douleurs abdominales	Racines, écorces, feuilles, fleurs	Arbomnier ³⁰ (2009) p 417, Fortin ³⁸ (2000) p 192, Kerharo ³⁹ (1974) p 598, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 675	Très étudiée
<i>Neocarya macrophylla</i> (Sabine) Prance ex F.White	Chrysobalanaceae	Douleurs, douleurs abdominales, maux de ventre	Ecorces, plante	Arbomnier ³⁰ (2009) p 251, Kerharo ³⁹ (1974) p 680, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 684	Peu étudiée
<i>Newbouldia laevis</i> (P.Beauv.) Seem.	Bignoniaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre, douleurs osseuses	Ecorces, feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 686	Etudiée
<i>Nicotiana tabacum</i> L.	Solanaceae	Douleurs abdominales	Parties aériennes	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 689	Très étudiée
<i>Nymphaea lotus</i> L.	Nymphaeaceae	Maux de ventre	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 690	Etudiée
<i>Ocimum americanum</i> L.	Lamiaceae	Maux de ventre	Parties aériennes, plante entière	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 693	Très étudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Ocimum basilicum</i> L.	Lamiaceae	Maux de ventre	Tiges feuillées	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 694	Très étudiée
<i>Ocimum gratissimum</i> L.	Lamiaceae	Douleurs abdominales	Tiges feuillées	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 695	Très étudiée
<i>Olax subscorpioides</i> Oliv.	Olaaceae	Maux de ventre	Racines	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 697	Peu étudiée
<i>Opilia amentacea</i> Roxb.	Opliacaeae	Maux de ventre, douleurs musculaires	Tiges feuillées, racines	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 702	Peu étudiée
<i>Oxalis corniculata</i> L.	Oxalidaceae	Maux de ventre	Feuilles	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 706	Très étudiée
<i>Ozoroa insignis</i> Delile	Anacardiaceae	Maux de ventre	Ecorces, feuilles, racines	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 710	Peu étudiée
<i>Parinari curatellifolia</i> Planch. ex Benth.	Chrysobalanaceae	Analgsique, douleurs abdominales infantiles	Feuilles, racines	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 715	Peu étudiée
<i>Parinari excelsa</i> Sabine	Chrysobalanaceae	Maux de ventre	Ecorces, fruits	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 716	Peu étudiée
<i>Parkia biglobosa</i> (Jacq.) R.Br. ex G.Don	Leguminosae	Douleurs abdominales, antalgique, douleurs musculaires	Ecorces, feuilles	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 717	Très étudiée
<i>Paullinia pinnata</i> L.	Sapindaceae	Douleurs abdominales	Racines	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 722	Peu étudiée
<i>Pennisetum pedicellatum</i> Trin.	Poaceae	Douleur aiguë	-	Adjanooun ³² (1981) p 118, Kerharo ³⁹ (1974) p.653	Peu étudiée
<i>Pennisetum purpureum</i> Schumach.	Poaceae	Douleurs abdominales	Ecorces, plante entière	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 730	Très étudiée
<i>Pentaclethra macrophylla</i> Benth.	Leguminosae	Maux de ventre	-	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 731	Très étudiée
<i>Pergularia daemia</i> (Forssk.) Chiov.	Apocynaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Plante entière	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 733	Etudiée
<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	Leguminosae	Analgsique, douleurs abdominales	Plante, écorces, feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 323, Kerharo ³⁹ (1974) p 441, Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 734	Peu étudiée
<i>Phoenix reclinata</i> Jacq.	Arecaceae	Maux de ventre	Racines	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 743	Peu étudiée
<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach. & Thonn.	Phyllanthaceae	Douleurs abdominales	Tiges feuillées	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 745	Très étudiée
<i>Pithecellobium dulce</i> (Roxb.) Benth.	Leguminosae	Douleurs	Feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 393	Très étudiée
<i>Prosopis africana</i> (Guill. & Perr.) Taub.	Leguminosae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Ecorces, racines	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 769	Très étudiée
<i>Pseudocedrela kotschy</i> (Schweinf.) Harms	Meliaceae	Maux de ventre	Ecorces, racines, tiges feuillées	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 772	Peu étudiée
<i>Psidium guajava</i> L.	Myrtaceae	Analgsique, douleurs abdominales, maux de ventre	Feuilles	Forgues ³⁶ (2009) p 130, Kerharo ³⁹ (1974) p 604, Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 774	Très étudiée
<i>Psychotria peduncularis</i> (Salisb.) Steyerf.	Rubiaceae	Maux de ventre	-	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 779	Peu étudiée
<i>Pteleopsis suberosa</i> Engl. & Diels	Combretaceae	Douleurs abdominales	Ecorces, plante	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 782	Peu étudiée
<i>Pterocarpus erinaceus</i> Poir.	Leguminosae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Ecorces	Eklun-Natey ³⁴ (2012) p 783	Peu étudiée
<i>Pterocarpus santalinoides</i> DC.	Leguminosae	Maux de ventre	Feuilles	Forgues ³⁶ (2009) p 133	Peu étudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Rauwolfia vomitoria</i> Afzel.	Apocynaceae	Maux de ventre	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 794	Etudiée
<i>Ricinus communis</i> L.	Euphorbiaceae	Douleurs abdominales	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 801	Très étudiée
<i>Ritchiea capparoides</i> (Andrews) Britten	Capparaceae	Maux de ventre	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 803	Peu étudiée
<i>Saba senegalensis</i> (A.DC.) Pichon	Apocynaceae	Maux de ventre, douleurs	Tiges feuillées, racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 809	Peu étudiée
<i>Sarcocephalus pobeguinii</i> Hua ex Pobeg.	Rubiaceae	Douleurs abdominales	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 820	Peu étudiée
<i>Sarcocephalus latifolius</i> (Sm.) E.A.Bruce Syn. <i>Nuclea latifolia</i> Sm.	Rubiaceae	Troubles gastro-intestinaux, douleurs abdominales, maux de ventre	Feuilles, écorces, racines, fruits	Adjanooun ³² (1981) p 124, Kerharo ³⁹ (1974) p 702, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 818	Très étudiée
<i>Schwenckia americana</i> L.	Solanaceae	Maux de ventre	Tiges feuillées	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 823	Peu étudiée
<i>Sclerocarya birrea</i> (A.Rich.) Hochst.	Anacardiaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Ecorces, feuilles, racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 153, Kerharo ³⁹ (1974) p 141, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 825	Très étudiée
<i>Scoparia dulcis</i> L.	Plantaginaceae	Maux de ventre	Parties aériennes	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 826	Très étudiée
<i>Securidaca longipedunculata</i> Fresen.	Polygalaceae	Analgésique, maux de ventre, analgésique externe, douleurs abdominales	Racines, feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 435, Forgues ³⁶ (2009) p 136, Kerharo ³⁹ (1974) p 663, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 828	Etudiée
<i>Senna alata</i> (L.) Roxb.	Leguminosae	Douleurs abdominales	Feuilles	Arbomnier ³⁰ (2009) p 245, Kerharo ³⁹ (1974) p 264	Très étudiée
<i>Senna italica</i> Mill. Syn. <i>Cassia italica</i> (Mill.) Spreng	Leguminosae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Tiges feuillées, racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 153	Peu étudiée
<i>Senna occidentalis</i> (L.) Link Syn. <i>Cassia occidentalis</i> L.	Leguminosae	Maux de ventre	Racines, plante, feuilles	Fortin ³⁸ (2000) p 92, Kerharo ³⁹ (1974) p 268, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 156	Très étudiée
<i>Senna siamea</i> (Lam.) H.S.Irwin & Barneby Syn. <i>assia siamea</i> Lam.	Leguminosae	Maux de ventre	Racines, écorces de racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 159	Très étudiée
<i>Senna singueana</i> (Delile) Lock Syn. <i>Cassia singueana</i> Delile	Leguminosae	Douleurs abdominales	Plante	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 162	Peu étudiée
<i>Senna tora</i> (L.) Roxb. Syn. <i>Cassia tora</i> L.	Leguminosae	Maux de ventre, antalgique	Feuilles, racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 163	Très étudiée
<i>Siphonochilus aethiopicus</i> (Schweinf.) B.L.Burt	Zingiberaceae	Douleurs abdominales	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 847	Peu étudiée
<i>Smilax anceps</i> Willd. Syn. <i>Smilax kraussiana</i> Meisn.	Smilacaceae	Gastralgie	-	Adjanooun ³² (1981) p 123, Kerharo ³⁹ (1974) p 731	Peu étudiée
<i>Sorghum bicolor</i> (L.) Moench Syn. <i>Sorghum guineense</i> Stapf	Poaceae	Maux de ventre	Graines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 858	Très étudiée
<i>Spathodea campanulata</i> P.Beauv.	Bignoniaceae	Maux de ventre	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 859	Très étudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Spondias mombin</i> L.	Anacardiaceae	Maux de ventre	Feuilles	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 865	Très étudiée
<i>Sterculia setigera</i> Delile	Malvaceae	Maux de ventre	Ecorces, racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 873	Peu étudiée
<i>Stereospermum kunthianum</i> Cham.	Bignoniaceae	Maux de ventre	Feuilles	Forgues ³⁶ (2009) p 140, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 872	Peu étudiée
<i>Striga hermonthica</i> (Delile) Benth.	Orobanchaceae	Maux de ventre	Plante entière	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 878	Très étudiée
<i>Strophanthus sarmentosus</i> DC.	Apocynaceae	Douleurs	Racines, rameaux, graines	Arbonnier ³⁰ (2009) p 169, Kerharo ³⁹ (1974) p 189	Peu étudiée
<i>Strychnos innocua</i> Del.	Loganiaceae	Douleurs abdominales	Ecorces	Arbonnier ³⁰ (2009) p 343	Peu étudiée
<i>Strychnos spinosa</i> Lam.	Loganiaceae	Analgsique, maux de ventre	Feuilles, racines	Arbonnier ³⁰ (2009) p 344, Kerharo ³⁹ (1974) p 512, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 884	Peu étudiée
<i>Stylosanthes erecta</i> P. Beauv.	Leguminosae	Céphalées	Plante entière, tiges feuillées	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 886	Peu étudiée
<i>Syzygium guineense</i> (Willd.) DC. Syn. <i>Syzygium guineense</i> var. <i>macrocarpum</i> (Engl.) F. White	Myrtaceae	Maux de ventre chez les femmes	Ecorces, feuilles	Arbonnier ³⁰ (2009) p 425, Kerharo ³⁹ (1974) p 606	Peu étudiée
<i>Tamarindus indica</i> L.	Leguminosae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Racines, fruits	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 893	Très étudiée
<i>Terminalia schimperiana</i> Hochst.	Combretaceae	Douleurs, maux de ventre	Racines, feuilles	Arbonnier ³⁰ (2009) p 278	Peu étudiée
<i>Tetracera alnifolia</i> Willd.	Dilleniaceae	Douleurs	Rameaux	Arbonnier ³⁰ (2009) p 282, Kerharo ³⁹ (1974) p 393	Peu étudiée
<i>Tetrapleura tetraptera</i> (Schum. & Thonn.) Taub.	Leguminosae	Maux de ventre, analgsique (contracture du corps), antalgsique	-	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 911	Très étudiée
<i>Tetrorchidium didymostemon</i> (Baill.) Pax & K.Hoffm.	Euphorbiaceae	Douleurs abdominales	Ecorces	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 912	Peu étudiée
<i>Tinospora bakis</i> (A.Rich.) Miers	Menispermaceae	Maux de ventre	Racines	Arbonnier ³⁰ (2009) p 358, Kerharo ³⁹ (1974) p 554	Peu étudiée
<i>Trema orientalis</i> (L.) Blume	Cannabaceae	Analgsique	Feuilles	Arbonnier ³⁰ (2009) p 504, Kerharo ³⁹ (1974) p 772	Très étudiée
<i>Tribulus terrestris</i> L.	Zygophyllaceae	Douleurs	Fruits	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 924	Très étudiée
<i>Trichilia emetica</i> Vahl	Meliaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre, douleurs musculaires	Ecorces, écorces de racines, racines, tiges feuillées	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 925	Etudiée
<i>Triclisia subcordata</i> Oliv.	Menispermaceae	Maux de ventre	Racines	Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 930	Peu étudiée
<i>Uvaria chamae</i> P.Beauv.	Annonaceae	Douleurs intercostales, douleurs abdominales	Racines, feuilles	Arbonnier ³⁰ (2009) p 158, Kerharo ³⁹ (1974) p 150, Eklou-Natey ³⁴ (2012) p 944	Peu étudiée

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Famille	Usages	Organes utilisés	Références	Investigation scientifique
<i>Vitellaria paradoxa</i> C. F. Gaertn.	Sapotaceae	Céphalées, douleurs dorsales, douleurs stomacales	Feuilles, écorces, amandes, racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 956	Très étudiée
<i>Vitex doniana</i> Sweet	Lamiaceae	Gastralgie, douleurs abdominales, douleurs abdominales	Feuilles, écorces	Adjanooun ³² (1981) p 124, Kerharo ³⁹ (1974) p 781, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 958	Etudiée
<i>Vitex madiensis</i> Oliv.	Lamiaceae	Analgésique, douleurs abdominales	Feuilles, racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 512, Kerharo ³⁹ (1974) p 782, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 961	Peu étudiée
<i>Vocanga africana</i> Stapf ex Scott-Elliott	Apocynaceae	Douleurs	Ecorces	Arbomnier ³⁰ (2009) p 171, Kerharo ³⁹ (1974) p 195	Très étudiée
<i>Waltheria indica</i> L.	Malvaceae	Douleurs abdominales	Racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 965	Etudiée
<i>Wissadula amplissima</i> (L.) R.E.Fr. Syn. <i>Wissadula rostrata</i> (Schumach. & Thonn.) Planch.	Malvaceae	Douleurs abdominales	-	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 967	Peu étudiée
<i>Xeroderris stuhlmannii</i> (Taub.) Mendonca & Sousa	Leguminosae	Maux de ventre	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 968	Peu étudiée
<i>Ximenia americana</i> L.	Olacaceae	Douleurs musculaires, anesthésiant	Racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 430, Kerharo ³⁹ (1974) p 615	Très étudiée
<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> (Lam.) Zepern. & Timler	Rutaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre, douleurs	Ecorces, feuilles, racines, écorces de racines	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 978	Etudiée
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Rhizomes	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 981	Très étudiée
<i>Ziziphus abyssinica</i> Hochst. ex A.Rich.	Rhamnaceae	Douleurs, analgésique	Racines	Arbomnier ³⁰ (2009) p 438	Peu étudiée
<i>Ziziphus jujuba</i> Mill. Syn. <i>Ziziphus mauritiana</i> Lam.	Rhamnaceae	Douleurs abdominales, maux de ventre	Racines, écorces, parties aériennes	Arbomnier ³⁰ (2009) p 440, Fortin ³⁸ (2000) p 238, Kerharo ³⁹ (1974) p 674, Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 982	Très étudiée
<i>Ziziphus mucronata</i> Willd.	Rhamnaceae	Maux de ventre	Ecorces	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 984	Peu étudiée
<i>Ziziphus spina-christi</i> (L.) Desf.	Rhamnaceae	Maux de ventre	Feuilles	Eklu-Natey ³⁴ (2012) p 985	Très étudiée

Parmi ces 247 espèces (Tableau 1), les familles les plus représentées sont : les Légumineuses (53 espèces), les Malvacées (13 espèces), les Rubiacées (12 espèces), les Apocynacées (12 espèces) et les Combrétacées (11 espèces). La famille des légumineuses est relativement large (946 genres et 24 505 espèces acceptées⁴¹), ce qui peut expliquer qu'un grand nombre d'espèces de cette famille ait été répertorié au cours de cette enquête. Il en va de même pour les Rubiacées avec 609 genres et 13 673 espèces acceptées⁴². Il est par contre surprenant qu'autant d'espèces de Combrétacées ait été répertoriées alors que cette famille référence seulement 17 genres et 480 espèces acceptées⁴³. Cependant, cette famille est très représentée dans la zone tropicale⁴⁴ ce qui explique en partie cette originalité.

Près de 60% des plantes répertoriées sont peu étudiées (moins de 50 publications sur Scifinder en novembre 2015). Ainsi, de nombreuses plantes n'ont pas encore été investiguées scientifiquement. La validation de l'utilisation traditionnelle de ces plantes nécessite donc des études plus poussées. Celles-ci représentent une grande source d'innovation potentielle en terme de molécules actives, notamment dans le domaine de la douleur.

Cette étude bibliographique permet de mettre en évidence certaines plantes qui sont à la fois citées dans différentes sources bibliographiques indépendantes, décrites comme possédant des vertus « antalgiques » et faisant l'objet de peu d'études scientifiques. Ainsi, 5 plantes semblent se distinguer : *Acacia ataxacantha* DC., *Crossopteryx febrifuga* (Afzel. ex G.Don) Benth., *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen, *Strychnos spinosa* Lam. et *Vitex madiensis* Oliv.

Afin de rationaliser le choix de plantes et d'enrichir notre base de données par des informations complémentaires ou nouvelles recueillies sur le terrain, nous avons réalisé une enquête ethnopharmacologique dans le sud du Mali.

II. Etude ethnopharmacologique

Grâce à notre collaboration établie depuis de nombreuses années avec le Département de Médecine Traditionnelle et la Faculté de Sciences et Technique de Bamako (FST), au Mali, deux séries d'enquêtes ont été réalisées auprès des tradithérapeutes maliens. Ces personnes soignent la population à l'aide de préparations à base de plantes locales ou d'animaux. Leur savoir se transmet par lien de filiation. Les tradithérapeutes apprennent à leurs enfants à reconnaître les maladies et à utiliser les plantes adéquates pour soigner. Cette connaissance est basée sur des observations empiriques et une longue tradition orale, mais ont maintes fois prouvé leur efficacité.

⁴¹ The Plant List, *Leguminosae*, 2013, <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Leguminosae/>.

⁴² The Plant List, *Rubiaceae*, 2013, <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Rubiaceae/>.

⁴³ The Plant List, *Combretaceae*, 2013, <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Combretaceae/>.

⁴⁴ MOBOT, *Eudicots*, 2015, <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>.

La FEMATH (FÉdération MALienne de Tradithérapeutes et Herboristes) regroupe sous forme d'associations très hiérarchisées les nombreux tradithérapeutes du Mali. Grâce à elle, nous avons pu être introduits auprès de tradithérapeutes reconnus dans les régions de **Bamako** (marché de Médine, marché de Médine Kouloudjou, marché d'Hamdallaye, marché de Djikoroni Para, Kalabancoura, Niamakoro), **Siby** (dans le cercle de Kati, 50 km au Sud-Ouest de Bamako), **Dioïla et ses alentours** (Seremanbouougou, Banko et Massigui, dans le cercle de Dioïla) ainsi que **Sikasso et ses alentours** (Ziasso et Finkolo, dans le cercle de Sikasso) (Figure 8).

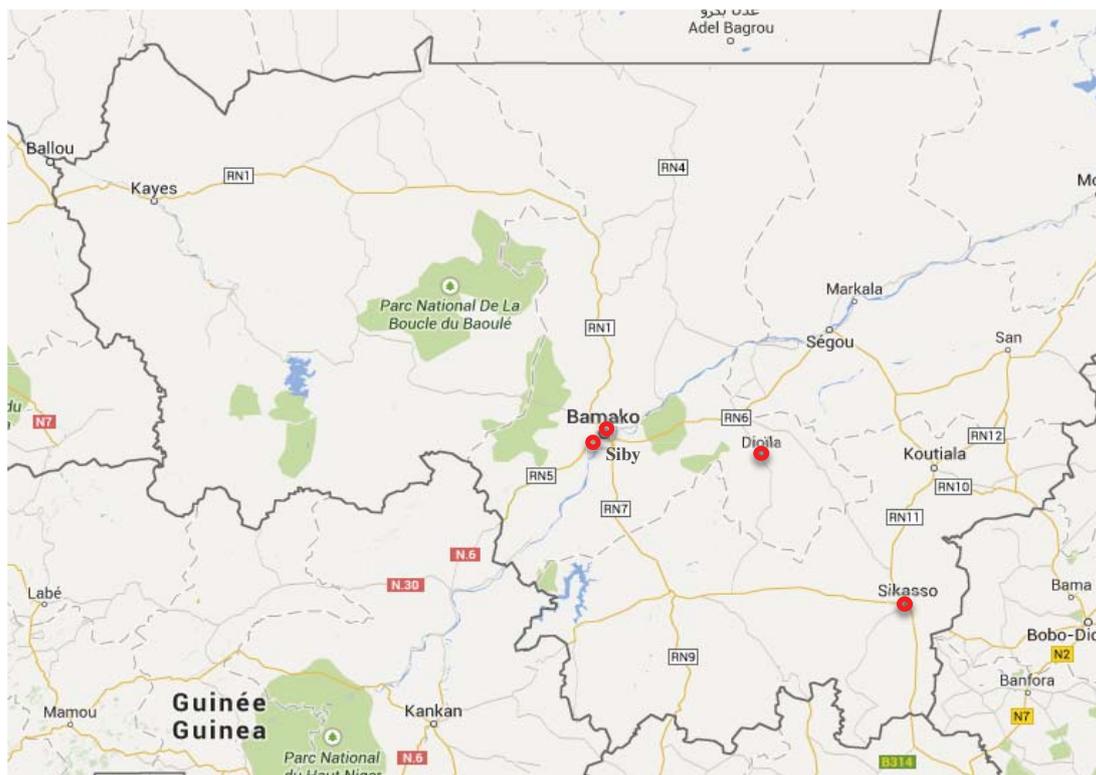


Figure 8 : Sites d'enquêtes ethnopharmacologiques⁴⁵.

L'étude ethnopharmacologique a été conduite entre Janvier et Juin 2014. 108 tradithérapeutes (27 femmes et 81 hommes entre 30 et 89 ans) ont été interrogés en entretiens individuels en Français ou en Bambara à l'aide d'un questionnaire semi-structuré (Annexe 1). Nous avons ainsi recensé 72 plantes utilisées contre la douleur, que ce soit contre des maux de ventre, des céphalées, des maux de dos, des douleurs musculaires, des douleurs dues à un traumatisme, au diabète ou à la drépanocytose, etc... La médication se fait en interne ou en application topique.

Les résultats de cette enquête sont résumés dans le Tableau 2.

Dans ce tableau, pour chaque plante, nous avons recensé le nom scientifique accepté, le nom vernaculaire, la famille de la plante, les organes utilisés, le nombre de citations de

⁴⁵ Données cartographiques © 2016 Google

cette plante par les tradithérapeutes, le mode de préparation du médicament, l'usage thérapeutique et la région où ces informations ont été recueillies.

Tableau 2 : Plantes citées lors de l'enquête ethnopharmacologique au Mali.

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Acacia nilotica</i> subsp. <i>adstringens</i> (Schumacher & Thonn.) Roberty	Bouana	Leguminosae	Fruits dans graines	2	Boire : 1 c. à c. dans 75mL d'eau Topique : pâte cuite avec de l'eau bouillante	Douleurs générales	Bamako (Niamakoro) Massigui
			Plante entière	1	Topique : massage avec de la poudre dans du beurre de karité	Douleurs externes	Sikasso
<i>Aframomum melegueta</i> (Roscoe) K. Schum.	Niamakou	Zingiberaceae	Fruits	1	Boire : 75mL de décoction d'1 botte de <i>Cassia sieberiana</i> avec 1 botte de fruits d' <i>Aframomum melegueta</i> et 75mL de miel dans 2L d'eau	Maux de ventre, constipation ou ulcères	Bamako (Hamdallaye)
<i>Aloe buettneri</i> A. Berger	N'Tolinbaga	Xanthorrhoeaceae	Sève	1	Topique : appliquer la sève sur la partie douloureuse	Douleurs externes	Dioïla
<i>Annona senegalensis</i> Pers.	Mandé sounsoun	Annonaceae	Racines	2	Boire : 150mL de décoction de 2 bottes de feuilles dans 3L d'eau ou 225mL de décoction d'1 botte dans 3L d'eau Topique : poudre carbonisée appliquée avec du karité	Hémorroïdes, douleurs dues à la dysenterie, rhumatismes, chaudièpisse, douleurs suite à une amputation	Bamako (Djicoronni para) Sikasso
			Ecorces de racines	1	Topique : poudre dans du beurre de karité + KOH Boire : 1 c. à c. dans de l'eau chaude	Douleurs après accident Maux de ventre	Banko
<i>Anogeissus leiocarpa</i> (DC.) Guill. & Perr.	Krékélé	Combretaceae	Ecorces	1	Topique : 3 pincées à 3 doigts dans environ 200mL de beurre de karité	Douleurs des nerfs	Siby
			Feuilles	1	Boire + Bain : 250mL de décoction de 3 bottes dans 3L d'eau	Douleurs des nerfs	Siby
<i>Anthocleista djalonenensis</i> A. Chev.	Samatlo	Gentianaceae	Ecorces, racines	2	Boire : 150mL de décoction poignée à 4 doigts dans 220mL d'eau Manger 3-4 pincées à 3 doigts d'une poudre 1:1 de <i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> : racine de <i>Anthocleista djalonenensis</i>	Maux de ventre à répétition ou dus au paludisme	Siby (2)
			Racines	1	Manger : 1 pincée à 3 doigts de poudre de racines de <i>Anthocleista djalonenensis</i> (2 bottes) et de racines de <i>Cassia sieberiana</i> (1 botte)	Maux de ventre, règles douloureuses qui empêchent les femmes de concevoir	Siby (Kalassa)
			Ecorces	1	Boire : 1 c. à c. dans 1/2 verre à café d'eau	Maux de ventre, ulcères, constipation, paludisme, règles douloureuses	Bamako (Hamdallaye)
			Fruits, Ecorces	1	Manger : 2 pincées à 3 doigts dans 1 verre à thé d'eau chaude	Borborngmes, ulcères, acidité gastrique, anti-vomitif, laxatif	Finkolo

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Anthothena crassifolia</i> (Baill.) J. Léonard	Firimi	Leguminosae	Ecorces de racines	1	Manger : 1 pincée	Maux de ventre, maux de rein, maux de dent	Ziasso
<i>Baccharoides adoensis</i> var. <i>kotschyana</i> (Sch. Bip. ex Walp.) "Isawumi, El-Ghazaly & B.Nord."	Boié	Compositae	Racines	1	Manger : 1 pincée à 2 ou 3 doigts	Maux de ventre	Bamako (Kouloudjou)
<i>Bobgunnia madagascariensis</i> (Desv.) J. H. Kirkbr. & Wiersema	Frikama	Leguminosae	Racines	1	Manger : 1 pincée à 3 doigts	Règles douloureuses	Dioïla
<i>Bombax costatum</i> Pellegr. & Vuill.	Kapoké	Malvaceae	Ecorces, racines	1	Boire : décoction	Douleurs des femmes enceintes	Dioïla
<i>Boscia angustifolia</i> A. Rich.	Bérécé	Capparaceae	Feuilles	1	Topique : 3 c. à s. dans 1kg de beurre de Karité	Antalgique, fractures, luxations	Bamako (FEMATH)
<i>Burkea africana</i> Hook.	Siri	Leguminosae	Feuilles	2	Topique : avec chiffon imbibé de décoction Boire + bain : 1 verre à thé de décoction	Douleurs externes	Sikasso Dioïla
<i>Calotropis procera</i> (Aiton) Dryand.	Fogofoko	Apocynaceae	Branches avec feuilles, feuilles	2	Fumigation avec fumée ou fumigation + bain avec décoction Manger : 2 c. à c. Topique : pommade	Maux de tête, courbatures, douleurs dues à la drépanocytose, douleurs musculaires	Bamako (Kouloudjou) Dioïla
<i>Cassia sieberiana</i> DC.	Sindjan	Leguminosae	Ecorces de racines	10	Boire : 1 c. à c. dans 150mL d'eau Boire : 1 verre à thé de décoction d'une c. à s. dans 1 théière d'eau Boire : 1 verre à thé d'une macération rapide d'1 c. à c. dans 1/4L d'eau chaude Boire : 1 c. à c. dans 1 verre à thé d'eau chaude Boire : décoction d'1 c. à c. dans 1 verre à thé Boire : 1 pincée à 3 doigts dans 1 verre à thé d'eau chaude Manger : 1 pincée à 2 doigts avec de l'eau chaude Manger : 1 c. à c. Manger : 1 c. à c. ou faire chauffer avec un peu d'eau, pas ébullition Topique : avec beurre de Karité	Maux de ventre, maux de ventre post-accouchement, irritation du colon, douleurs lombaires	Bamako (Médine) Ziasso Finkolo (2) Dioïla (4) Banko Massigui
			Feuilles	3	Manger : 1 pincée à 3 doigts Topique + fumigation : masser avec feuilles décoctées Boire + bain : 1 verre à thé de décoction	Maux de ventre dus au paludisme, douleurs des nerfs, douleurs dues à la drépanocytose	Dioïla (2) Massigui

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Cassia sieberiana</i> DC.	Sindjan	Leguminosae	Racines	11	Boire : Racines macérées dans 1,5L d'eau jusqu'à fermentation Boire : décoction ou macération rapide d'1 c. à s. dans 225mL d'eau Boire : 1/2L de décoction de 2 bottes avec 2 bottes de <i>Combretum molle</i> et 2 bottes de <i>Sarcocephalus latifolius</i> dans 4L d'eau Boire : 1 pincée à 3 doigts dans 110mL d'eau Boire : macération d'1 c. à s. dans 250mL d'eau froide Boire : 250mL de décoction d'1 botte dans de l'eau Boire : 1 c. à c. de mélange avec <i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> dans un peu d'eau Boire : 75mL décoction d'1 botte de <i>Cassia sieberiana</i> avec 1 botte de fruits de <i>Aframomum melegueta</i> et 75mL de miel dans 2L d'eau Manger : 1 pincée à 3 doigts Manger : 1 pincée à 3 doigts de poudre de racines de <i>Anthocleista djalonensis</i> (2 bottes) et de racines de <i>Cassia sieberiana</i> (1 botte) Boire et se laver : décoction Boire : macération à froidBoire : 150mL de macérât à froid dans eau de lavage du sorgho pendant 24h avec miel et piment	Maux de ventre, douleurs intestinales, hernies, douleurs abdominales, constipation, ulcères, règles douloureuses qui empêchent les femmes de concevoir, douleurs après accouchement, purgatif	Bamako (Médine) (2), Bamako (Kouloudjou) (2), Bamako (Hamdallaye) (3), Siby (Kalassa) (2), Ziasso Massigui
<i>Chamaecrista nigricans</i> (Vahl) Greene	Dialanibau	Leguminosae	Feuilles	1	Boire : 1 verre à thé de macération à froid d'1 pincée à 3 doigts	Maux de ventre, hernies	Massigui
<i>Chrozophora senegalensis</i> (Lam.) A. Juss. ex Spreng	Dabada	Euphorbiaceae	Plante	1	Boire : macération de 0,2g dans 18mL d'eau tiède (5-10min)	Douleurs ulcères, constipation	Bamako (Kalabancoura)
<i>Cissus populnea</i> Guill. & Perr.	Garo	Vitaceae	Feuilles	1	Boire : 75mL décoction d'1 botte de <i>Chrozophora senegalensis</i> avec 1 botte de <i>Combretum micranthum</i> dans 1L d'eau Topique : pâte	Douleurs des femmes enceintes Douleurs externes, inflammations	Bamako (Hamdallaye) Dioïla
<i>Cissus quadrangularis</i> L.	Woulouyoloko	Vitaceae	Ecorces de racines fraîches Plante entière	1	Bain : décoction de 3-4 bottes	Douleurs dues à la drépanocytose	Seremambougou

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Cochlospermum tinctorium</i> Perr. ex A. Rich.	Tiribara	Bixaceae	Racines	2	Boire : 1 c. à c. dans 75mL d'eau chaude Manger : 1 c. à c.	Maux de ventre, paludisme	Siby (Kalassa) (2)
<i>Cola cordifolia</i> (Cav.) R. Br.	Taba	Sterculiaceae	Feuilles	1	Manger : 1c. à s. de poudre à partir d'une pâte de feuille + KOH	Douleurs intestinales	Siby
<i>Combretum glutinosum</i> Perr. ex DC.	Tiangara	Combretaceae	Feuilles	1	Topique : appliquer feuilles décoctées	Douleurs dues à la drépanocytose	Seremanbougou
			Feuilles	1	Topique : appliquer feuilles décoctées	Douleurs dues à une fracture	Seremanbougou
<i>Combretum micranthum</i> G. Don	N'Golobé	Combretaceae	Feuilles	4	Bain : décoction de 4 bottes dans 5-6L d'eau Boire : 75mL décoction d'1 botte de <i>Chrozophora senegalensis</i> avec 1 botte de <i>Combretum micranthum</i> dans 1L d'eau Boire : 2 verres à thé de décoction En interne ou en externe	Douleurs générales, douleurs des femmes enceintes, maux de ventre, douleurs dues au diabète, cicatrisant	Bamako (Djicoroni para), Bamako (Hamdallaye) Massigui Dioïla
<i>Combretum molle</i> R. Br. ex G. Don	N'Gagnaka	Combretaceae	Feuilles	1	Boire : 1/2L de décoction de 2 bottes de <i>Combretum molle</i> avec 2 bottes de <i>Cassia sieberiana</i> et 2 bottes de <i>Sarcoccephalus latifolius</i> dans 4L d'eau	Maux de ventre	Bamako (Kouloudjou)
<i>Combretum nigricans</i> var. <i>elliottii</i> (Engl. & Diels) Aubrév.	Samabali	Combretaceae	Racines	1	Boire : 1 verre à thé de décoction	Maux de ventre, hernies	Banko
<i>Crossopteryx febrifuga</i> (Afzel. ex G. Don) Benth.	Balembo	Rubiaceae	Feuilles	1	Fumigation + bain + boire : 1/4L de décoction	Maux de ventre, règles douloureuses	Siby
			Feuilles	1	Fumigation + bain + boire : 1/4L de décoction	Maux de ventre	Massigui
<i>Daniella oiveri</i> (Rolfe) Hutch. & Dalziel	Sanan	Leguminosae	Feuilles	5	Fumigation : décoction de 3 bottes dans 5-6L d'eau Bain : décoction de 3-4 bottes dans 4-5L d'eau Boire : 1 verre à thé après manger de décoction de 3-4 bottes dans de l'eau Laver tête : décoction d'1 botte dans 1L d'eau Fumigation tête + bain tête : décoction d'une botte dans 1,5-2L d'eau	Maux de tête, migraines ophtalmiques, douleurs superficielles thoraciques, maux de ventre	Bamako (Djicoroni para) (2) Siby Sikasso (2)
<i>Datura metel</i> L.	Almoukaikai	Solanaceae	Feuilles	3	Topique : 1 pincée à 2 doigts dans une c. à c. de beurre de karité Topique : application de feuilles écrasées avec de la potasse Topique : bouillir les feuilles dans de l'eau et avec du beurre de karité	Douleurs externes, hernies	Bamako (FEMATH) (2) Sikasso

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Detarium senegalense</i> J. F. Gmel.	Tabaccouba	Leguminosae	Feuilles	1	Boire : 75mL décoction d'1 poignée de feuilles dans 500mL d'eau	Maux de ventre dus aux ballonnements	Siby
<i>Dichrostachys cinerea</i> (L.) Wight & Arn.	Goro, N'giliki	Leguminosae	Racines	1	Boire : décoction d'1 c. à c. dans 150mL d'eau	Maux de ventre, ulcères, infections; douleurs des nerfs, douleurs articulaires	Bamako (FEMATH)
<i>Digitaria exilis</i> (Kippist) Stapf	Fonio	Poaceae	Feuilles	1	Topique : poudre calcinée avec karité	Douleurs post-amputation	Banko
<i>Diospyros mespiliformis</i> Hochst. ex A. DC.	Sounsounfing	Ebenaceae	Plante entière	1	Topique : masser avec plante décoctée Boire : 1 verre à thé décoction	Douleurs post-amputation	Banko
<i>Entada africana</i> Guill. & Perr.	Samanéré	Leguminosae	Son	1	Topique : masser avec décocté	Douleurs dues à un choc	Massigui
<i>Erythrina senegalensis</i> DC.	N'Ti	Leguminosae	Feuilles	2	Bain : décoction de 1-2 bottes dans 2L d'eau Topique : 4 pincées à 2 doigts dans une petite boule de karité Bain tête : décoction d'1 botte dans 10L d'eau	Douleurs articulaires et des yeux (internes), maux de tête	Bamako (Djicoroni para) Sikasso
<i>Euphorbia hirta</i> L.	Bodiaka, dabadabién	Euphorbiaceae	Racines	1	Boire : infusion de 1/4 de botte dans 1 verre à café d'eau	Maux de ventre, douleurs abdominales	Bamako (Médine)
<i>Faidherbia albida</i> (Delile) A. Chev.	Balanzan	Leguminosae	Sève	1	Topique : application de la sève	Douleurs dues à un accident	Massigui
<i>Feretia apodanthera</i> Delile	Djoula sonkalani	Rubiaceae	Ecorces	1	Manger : 1 c. à c.	Ulcères	Siby
			Plante entière	1	Boire : décoction de 3-4 bottes submergées dans de l'eau	Maux de ventre	Dioïla
			Plante	2	Boire : 75mL décoction d'1 botte dans 1,5L d'eau	Maux de ventre, constipation, règles douloureuses, bilharziose, douleurs internes intenses	Siby Dioïla
			Ecorces	1	Manger : 4-5 pincées	Ulcère gastrique	Siby
			Feuilles	1	Faire une première décoction à jeter puis macérer 1 semaine puis se laver et boire environ 200mL	Douleurs dues à la drépanocytose	Banko

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Flueggea virosa</i> (Roxb. ex Willd) Royle	Balambalam	Phyllanthaceae	Ecorces de racines	4	Manger : 1 c. à c. Boire : décoction d'1 c. à c. dans 1 verre à thé Mâcher et avaler le jus Boire : 1 pincée à 2 doigts dans 1 verre à thé d'eau chaude	Maux de ventre, ulcères, maux d'estomac, hémorroïdes, prolapsus du rectum	Dioïla (2) Seremabougou Banko
<i>Flueggea virosa</i> (Roxb. ex Willd) Royle	Balambalam	Phyllanthaceae	Feuilles	4	Boire et se laver : décoction de 3-4 bottes dans 5-7L Fumigation et bain : décoction Mâcher et avaler le jus Boire : infusion d'1/2 c. à s. dans 225mL d'eau	Douleurs dues au diabète, maux de tête, douleurs musculaires, maux de ventre, règles douloureuses	Bamako (Médine) Finkolo Dioïla Seremabougou
<i>Gardenia sokotensis</i> Hutch.	Farakolouti	Rubiaceae	Feuilles	2	Boire ou Bain : décoction 1 poignée dans 5-7L d'eau Boire + Bain : décoction d'1 botte de <i>Gardenia sokotensis</i> avec 1 botte de feuilles de citron et 1 botte de feuilles de <i>Parinari curatellifolia</i> dans 2L d'eau + 1 boule de karité	Douleurs internes, contre fatigue, en état de convalescence, maux de ventre	Bamako (FEMATH), Bamako (Kouloudjou)
<i>Gardenia ternifolia</i> Schumacher & Thonn.	Bourentié	Rubiaceae	Racines	1	Manger : 1 c. à c.	Maux de ventre	Bamako (Kouloudjou)
<i>Gossypium barbadense</i> L.	Coton	Malvaceae	Feuilles	1	Boire : infusion de 1 c. à s. dans 150mL ou décoction de 20 feuilles dans 1/4L d'eau	Douleurs, maux de ventre, courbatures, aide à s'endormir	Bamako (FTTHBD)
<i>Guiera senegalensis</i> J. F. Gmel.	Gundié	Combretaceae	Feuilles	4	Fumigation et boire : décoction de 3 bottes dans 3-4L d'eau Boire : 3 pincées à 2 doigts dans 75mL d'eau Boire : 1/8L de macération à froid	Courbatures, rhumatismes, douleurs des os, maux de ventre, maux de ventre des femmes qui ne peuvent pas concevoir	Bamako (FEMATH), Bamako (Djicoroni para), Siby Dioïla
<i>Gymnanthemum coloratum</i> (Willd.) H. Rob. & B. Kahn	Kossafouné	Compositae	Racines	2	Topique : 1 c. à s. dans du beurre de karité Boire : 75mL décoction de 3 longueurs de main dans de l'eau	Douleurs aux genoux, maux de ventre, tête	Bamako (FEMATH) Siby
<i>Gymnanthemum coloratum</i> (Willd.) H. Rob. & B. Kahn	Kossafouné	Compositae	Plante	1	Boire : 1 c. à c. de poudre de plante carbonisée avec 1 verre à café	Maux de ventre	Bamako (FEMATH)
<i>Gymnanthemum coloratum</i> (Willd.) H. Rob. & B. Kahn	Kossafouné	Compositae	Feuilles	1	Boire : 1 verre à thé de décoction d'une botte submergée d'eau	Maux de ventre, paludisme	Finkolo

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Heliotropium indicum</i> L.	Nonssikou	Boraginaceae	Plante entière	3	Boire + Bain : décoction d'1/2 botte dans 1,5 bol d'eau Boire : 1 verre à thé de décoction	Maux de ventre, fièvre, règles douloureuses Maux de ventre des femmes enceintes	Bamako (Médine) Ziasso Massigui
<i>Indigofera oblongifolia</i> Forssk.	Karo	Leguminosae	Feuilles, racines	1	Bain + Boire : 1/4L de décoction de 3-4 bottes de feuilles avec une longueur de main de racines Manger : 1 pincée à 5 doigts ou faire une décoction et boire 1 verre à thé Manger : 1 c. à s. max Topique : poudre dans beurre de karité + KOH Boire : 1 c. à c. dans de l'eau chaude	Douleurs des nerfs (sciatiques)	Sikasso
<i>Khaya senegalensis</i> (Desr.) A.Juss.	Diala	Meliaceae	Ecorces	3	Boire + Bain : 1 verre à thé Boire + Bain : 1-3 verres à thé de macération pendant 7 jours à froid Topique : masser avec écorces décoctées Topique : poudre d'écorce calcinée dans beurre de karité	Maux de ventre dus au paludisme, maux de ventre, douleurs après accident	Finkolo Dioïla Banko
<i>Lannea acida</i> A. Rich.	Bembé	Anacardiaceae	Feuilles	1	Boire + Bain : 1 verre à thé	Règles douloureuses	Banko
<i>Lannea velutina</i> A. Rich.	Bakoronpegou Mpekoubagné gné	Anacardiaceae	Ecorces	3	Boire + Bain : 1-3 verres à thé de macération pendant 7 jours à froid Topique : masser avec écorces décoctées Topique : poudre d'écorce calcinée dans beurre de karité	Douleurs après accident, douleurs des os et des nerfs, douleurs externes	Dioïla Massigui Siby (Kalassa)
<i>Leptadenia lancifolia</i> (Shumach.& Thonn.) Decne.	Zognié	Apocynaceae	Plante Feuilles	1 3	Boire : 75mL de décoction d'1 petite botte dans 150mL d'eau Boire + Bain : 1/4L de décoction Boire : 1/4L de décoction d'une petite botte dans une théière Boire + Bain : 2 c. à c. de décoction de 3-4 bottes dans 1,5L d'eau	Maux de ventre, douleurs intestinales Douleurs dues au diabète, maux de ventre, maux de ventre dus au paludisme, paludisme	Siby Dioïla (3)
<i>Lophira alata</i> Banks ex C. F. Gaertn.	Kobi	Ochnaceae	Racines	1	Fumigation + Bain + Boire : 250mL de décoction de 3 bottes dans 4L d'eau	Douleurs dans tout le corps, douleurs des nerfs	Siby
<i>Mitragyna inermis</i> (Willd.) Kuntze	N'djoun	Rubiaceae	Feuilles	1	Boire : macération de 2 c. à s. de poudre avec en quantité égale de <i>Sarcocephalus latifolius</i> et de <i>Mitragyna inermis</i> dans 150mL d'eau froide	Maux de ventre à répétition	Bamako (Hamdallaye)
<i>Moringa oleifera</i> Lam.	Moringa	Monringaceae	Racines ou écorces Feuilles	3 1	Topique : racines fraîches sur tissu mouillé Boire : décoction Topique : avec KOH Topique : masser avec des feuilles décoctées	Antalgique, douleurs dans le dos, douleurs de l'appareil urinaire, douleurs des reins, prostate Douleurs post-amputation	Dioïla (2) Massigui Dioïla

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Opilia amentacea</i> Roxb.	Korong goï	Opiliaceae	Feuilles	3	Manger : 1 c. à c. Boire + Bain : décoction de 3-4 bottes dans 5-7L d'eau, boire 1/2 bol Faire une première décoction à jeter puis macérer 1 semaine puis se laver et boire environ 200mL	Règles douloureuses, contre fatigues générales, maux de dos, douleurs dues à la drépanocytose	Bamako (Médine) (2) Banko
<i>Oxytenanthera abyssinica</i> (A. Rich.) Munro	Boo	Poaceae	Feuilles	1	Topique : massage avec feuilles décoctées	Douleurs externes après accident	Dioïla
<i>Parinari curatellifolia</i> Planch. ex Benth.	Toutou	Chrysobalanaceae	Feuilles	1	Boire + Bain : décoction d'1 botte de <i>Gardenia sokotensis</i> avec 1 botte de feuilles de citron et 1 botte de feuilles de <i>Parinari curatellifolia</i> dans 2L d'eau + 1 boule de karité	Maux de ventre	Bamako (Kouloudjou)
<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	Kolokolo	Leguminosae	Ecorces	1	Topique : 1 c. à s. dans 2 boules de karité	Douleurs générales, courbatures, luxations	Siby
			Feuilles	11	Boire : 1 verre à café de infusion ou décoction de 2 poignées fraîches dans 1L d'eau Boire : 1/2 bol de décoction de 2 bottes dans 2L d'eau Boire : décoction de 3 bottes dans 3-4L d'eau et massage avec les feuilles décoctées Boire + Bain : 75mL décoction 1 botte dans 2L d'eau Boire et se laver : décoction de 3-4 bottes dans 5-7L Bain : décoction ou massage avec poudre dans karité Boire + bain : 1 verre à thé de décoction Boire + bain : 1/4L de décoction Boire + Bain : 1/4L de décoction de 2 bottes de <i>Prosopis africana</i> et 2 bottes de <i>Pericopsis laxiflora</i> dans 4L d'eau Bain + Topique : massage avec feuilles décoctées Fumigation + Bain + Boire : 1/4L de décoction Topique : Masser avec feuilles décoctées	Contre fatigue, courbatures, douleurs des nerfs, maux de ventre, dos, douleurs dues au diabète, douleurs externes, douleurs dues aux chocs	Bamako (FEMATH) (2), Bamako (Médine) Siby Finkolo Dioïla (3) Massigui (3)
<i>Prosopis africana</i> (Guill. & Perr.) Taub.	Guélé	Leguminosae	Feuilles	2	Boire + Bain : 1 verre à thé de décoction Boire + Bain : 1/4L de décoction de 2 bottes de <i>Prosopis africana</i> et 2 bottes de <i>Pericopsis laxiflora</i> dans 4L d'eau	Douleurs externes	Dioïla Massigui
			Ecorces	1	Topique : poudre dans karité Manger : 1 pincée à 2 doigts	Douleurs après accident, chocs, fractures, luxations, amputations	Banko
			Racines	1	Boire : infusion ou décoction de 3 pincées à 2 doigts dans 1/4L d'eau	Apaise les douleurs, fractures, maux de ventre	Bamako (FEMATH)

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Pseudocedrela kotschyi</i> (Schweinf.) Harms	Sinzan, lombo	Meliaceae	Racines	2	Boire : 250mL macération de 2 bottes avec 4 citrons dans 4L d'eau Boire : 35mL décoction d'1kg de racines dans 5L d'eau	Maux de ventre, ulcères	Bamako (Djicoroni para), Siby
			Ecorces de racines	1	Boire : 2 c. à s. dans 1/4L d'eau chaude ou lait	Douleurs de hernies	Dioïla
			Ecorces	1	Manger : 1 pincée à 3 doigts	Maux de ventre dus au paludisme, paludisme	Seremabougou
<i>Saba senegalensis</i> (A. DC.) Pichon	Zaban	Apocynaceae	Feuilles	1	Bain : décoction avec un œuf entier à manger	Maux de ventre	Massigui
			Ecorces	2	Manger : 1 c. à c. Boire : 1 verre à thé de décoction	Maux de ventre, maux de ventre dus au paludisme et paludisme	Seremabougou Massigui
<i>Sarcocephalus latifolius</i> (Sm.) E.A.Bruce	Baro	Rubiaceae	Racines	5	Boire : infusion pour poudre ou décoction pour morceaux d'environ 1 c. à c. dans 1/4L d'eau Boire : infusion d'1 c. à s. dans 225mL d'eau Boire : 1 c. à c. dans 75mL d'eau Boire : 1 c. à c. dans 75mL d'eau chaude (avec sel et piment) Manger : 3-4 pincées à 3 doigts	Maux de ventre, douleurs intestinales, paludisme, constipations	Ziasso, Siby (Kalassa), Bamako (Médine) (2), Bamako (Kouloudjou)
				2	Boire : 1/2L de décoction de 2 bottes de <i>Sarcocephalus latifolius</i> avec 2 bottes de <i>Combretum molle</i> et 2 bottes de <i>Cassia sieberiana</i> dans 4L d'eau Boire : macération de 2 c. à s. de poudre avec en quantité égale de <i>Sarcocephalus latifolius</i> et de <i>Mitragyna inermis</i> dans 150mL d'eau froide	Maux de ventre	Bamako (Kouloudjou), Bamako (Hamdallaye)
			Racines, feuilles, écorces	1	Manger : 1 c. à c. avec un peu d'eau chaude	Douleurs générales	Bamako (Hamdallaye)
			Ecorces	2	Manger : 1 pincée à 3 doigts Topique : pommade ou infusion	Maux de ventre, irritation du colon, douleurs musculaires	Dioïla (2)
			Ecorces de racines	1	Fumigation de la tête	Maux de tête	Dioïla
<i>Securidaca longipedunculata</i> Fresen.	Dioro	Polygalaceae	Racines	3	Topique : 1 c. à s. dans 3 boules de beurre de karité Bain : décoction de 3 longueurs de main dans 5L d'eau Topique : 1 c. à c. dans 1 boule de karité	Coupsures, maux de tête, rhumatismes	Bamako (FEMATH), Bamako (Djicoroni para) Banko

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Senna occidentalis</i> (L.) Link	Balambala, N'golomidjé	Leguminosae	Racines	1	Topique : application de la poudre Boire : décoction de 2 c. à s. dans 1/4L d'eau	Antalgique	Dioïla
<i>Spondias mombin</i> L.	Mingò	Anacardiaceae	Ecorces	1	Topique : poudre dans du beurre de karité Boire + Bain	Douleurs grands brûlés, fatigue générale	Dioïla
<i>Stylosanthes erecta</i> P. Beauv.	Diofaga	Leguminosae	Feuilles, tiges	2	Boire + Bain : 75mL de décoction d'1 botte dans 220mL d'eau Topique : avec chiffon imbibé de décoction	Maux de ventre, douleurs externes	Siby Sikasso
<i>Tamarindus indica</i> L.	Tamarin	Leguminosae	Racines	1	Manger : 1 pincée à 2 doigts de poudre de racine calcinée	Maux de ventre	Ziasso
<i>Trichilia emetica</i> Vahl	Sura Sinzan, Flosinzan	Meliaceae	Feuilles, écorces	1	Boire : décoction	Maux de tête, paludisme	Finkolo
			Ecorces de racines	2	Boire : 2c. à s. dans 1/4L d'eau chaude ou lait Boire : 1 pincée à 3 doigts dans 1 verre à thé d'eau chaude	Douleurs de hernies, maux de ventre	Dioïla Massigui
			Racines	1	Boire : 2 verres à thé de décoction de 30cm de racines dans 1L d'eau	Douleurs dans bas-ventre et reins, maux de dos	Seremambougou
<i>Vigna subterranea</i> (L.) Verdc.	Tikanicourou	Leguminosae	Feuilles	1	Boire + Bain : 1/4L de décoction	Courbatures	Dioïla
<i>Vitellaria paradoxa</i> C. F. Gaertn.	Shi	Sapotaceae	Pois	1	Boire : infusion de 3-4 pincées dans 150mL d'eau	Maux de ventre, bas-ventre et règles douloureuses	Bamako (FEMATH)
<i>Vitex madensis</i> Oliv.	Koronifin	Lamiaceae	Feuilles	1	Topique : masser avec feuilles décoctées	Douleurs après accidents, entorses, fractures	Seremambougou
			Ecorces de racines	1	Boire : environ 200mL de décoction de 3-4 bottes dans 4L d'eau Boire : infusion d'1/2 c. à s. dans 150mL d'eau	Douleurs des femmes enceintes Maux de ventre dus au paludisme	Bamako (Djicoroni para) Dioïla
<i>Ximenea americana</i> L.	N'Tongué	Olacaceae	Racines	2	Boire : infusion d'1 c. à s. dans 150mL ou décoction de 7 longueurs de main dans 5L d'eau Boire : 150mL de décoction de 1c. à s. rase dans 220mL d'eau	Maux de ventre, ulcères	Bamako (FTTHBD), Siby

CHAPITRE 2 : CHOIX DES PLANTES DE L'ÉTUDE

Nom latin	Nom vernaculaire	Famille	Organe	Nombre de citations	Mode de préparation	Usage	Région
<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> (Lam.) Zepren. & Timler	Wo	Rutaceae	Ecorces	7	Boire : 1 c. à c. dans 225mL de lait Boire : 1 c. à c. dans 150mL d'eau chaude Manger : 3 pincées Manger 3-4 pincées à 3 doigts d'une poudre 1:1 de <i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> : racine d' <i>Anthocleista djaloniensis</i> Manger : 1 c. à s.	Maux de ventre, caries, vers intestinaux, hernies, douleurs musculaires, douleurs dues à la drépanocytose	Bamako (Médecine), Bamako (FEMATH), Bamako (Kouloudjou), Siby (2) Dioïla (2)
			Feuilles, branches avec feuilles	2	Boire : 250mL de décoction d'1 botte dans 1L d'eau Boire et se laver : décoction	Maux de ventre, douleurs thoraciques	Bamako (Kouloudjou) Ziasso
<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.	Tomono	Rhamnaceae	Ecorces de racines	3	Boire : infusion de 3 pincées à 3 doigts dans 150mL Manger : 3-4 pincées à 3 doigts Boire : 1 pincée à 4 doigts dans un verre à café d'eau chaude	Maux de ventre, douleurs dues au paludisme, hernies, maux de ventre qui mènent à des fausses couches	Bamako (Djicoroni para), Siby Massigui

Comme pour l'étude bibliographique, on retrouve dans les familles les plus représentées les Légumineuses (19 espèces), les Combrétacées (6 espèces) et les Rubiacées (6 espèces). Ces trois familles étant très riches en espèces (Légumineuses et Rubiacées) ou très présentes entre les tropiques, il est normal de les retrouver à nouveau dans cette enquête ethnopharmacologique.

Les plantes les plus citées sont : *Cassia sieberiana* DC. (citée 24 fois), *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen (citée 12 fois), *Flueggea virosa* (Roxb. ex Willd) Royle (citée 11 fois) *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) Zepren. & Timler (citée 9 fois) et *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) E.A.Bruce (citée 9 fois).

Il est à noter, qu'au total, 61 espèces citées dans l'enquête ethnopharmacologique se retrouvent dans l'étude bibliographique. Seulement 11 espèces citées dans l'enquête ethnopharmacologique ne sont pas décrites dans l'étude bibliographique : *Aloe buettneri* A. Berger, *Anthonotha crassifolia* (Baill.) J. Léonard, *Cissus populnea* Guill. & Perr., *Digitaria exilis* (Kippist) Stapf, *Faidherbia albida* (Delile) A. Chev., *Gardenia sokotensis* Hutch., *Gossypium barbadense* L., *Indigofera oblongifolia* Forssk., *Lophira alata* Banks ex C. F. Gaertn., *Oxytenanthera abyssinica* (A. Rich.) Munro et *Vigna subterranea* (L.) Verdc. Ces plantes ne sont citées que par un ou deux tradithérapeutes sauf pour *Anthonotha crassifolia* (Baill.) J. Léonard qui a été citée 5 fois. Ainsi, il semblerait que ces plantes soient peu connues, peu efficaces ou que leur efficacité provienne de métabolites secondaires produits par la plante soumise à un environnement particulier (nature du sol, stress hydrique...).

III. Sélection des plantes à étudier

L'étude bibliographique précédente nous a donc permis de mettre en évidence cinq plantes : *Acacia ataxacantha* DC., *Crossopteryx febrifuga* (Afzel. ex G.Don) Benth., *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen, *Strychnos spinosa* Lam. et *Vitex madiensis* Oliv. L'étude ethnopharmacologique, quant à elle, a également fait ressortir cinq plantes : *Cassia sieberiana* DC., *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen, *Flueggea virosa* (Roxb. ex Willd) Royle, *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) Zepren. & Timler et *Sarcocephalus latifolius* (Sm.) E.A.Bruce. Le recoupement de ces deux études permet d'établir une liste de neuf plantes récapitulée dans le Tableau 3.

Nous avons fait le choix d'écarter six d'entre elles de notre programme d'étude pour les raisons suivantes :

- *Acacia ataxacantha* et *Strychnos spinosa* n'ont jamais été citées lors de notre enquête ethnopharmacologique. Ceci rend peu judicieuse l'étude de ces plantes sur ce territoire.
- *Sarcocephalus latifolius* et *Flueggea virosa* ont déjà fait l'objet de nombreuses études scientifiques.
- l'approvisionnement en matériel végétal de *Crossopteryx febrifuga* pose un problème de disponibilité.

- *Zanthoxylum zanthoxyloides* fait actuellement l'objet d'un programme de recherche de notre équipe en collaboration avec la Faculté des Sciences et Techniques de Bamako.

Les trois plantes que nous avons retenues sont donc : *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen, *Cassia sieberiana* DC. et *Vitex madiensis* Oliv.

Tableau 3 : Résumé des plantes ressortant de l'étude bibliographique et de l'enquête ethnopharmacologique.

Plantes de la bibliographie	Références	Nombre de résultats sur Scifinder en Novembre 2015	Disponibilité	Nombre de fois cité par les traditionnels thérapeutes	Plantes de l'enquête ethnopharmacologique
<i>Acacia ataxacantha</i> DC.	Arbonnier (2009) p 360, Kerharo (1974) p 560	5	Disponible	-	-
<i>Cassia sieberiana</i> DC.	Eklun-Natey (2012) p 161	36	Disponible	24	<i>Cassia sieberiana</i> DC.
<i>Crossopteryx febrifuga</i> (Afzel. ex G.Don) Benth.	Arbonnier (2009) p 444, Forgues (2009) p 72, Kerharo (1974) p 686, Eklun-Natey (2012) p 254	34	Peu disponible	1	<i>Crossopteryx febrifuga</i> (Afzel. ex G.Don) Benth.
<i>Flueggea virosa</i> (Roxb. ex Willd) Royle	Arbonnier (2009) p 299, Kerharo (1974) p 432, Eklun-Natey (2012) p 376	76	Disponible	11	<i>Flueggea virosa</i> (Roxb. ex Willd) Royle
<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	Arbonnier (2009) p 323, Kerharo (1974) p 441, Eklun-Natey (2012) p 734	4	Disponible	12	<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen
<i>Sarcocephalus latifolius</i> (Sm.) E.A.Bruce Syn. <i>Nauclea latifolia</i> Sm.	Adjanooun (1981) p 124, Kerharo (1974) p 702, Eklun-Natey (2012) p 818	119	Disponible	9	<i>Sarcocephalus latifolius</i> (Sm.) E.A.Bruce Syn. <i>Nauclea latifolia</i> Sm.
<i>Strychnos spinosa</i> Lam.	Arbonnier (2009) p 344, Kerharo (1974) p 512, Eklun-Natey (2012) p 884	32	Disponible	-	-
<i>Vitex madiensis</i> Oliv.	Arbonnier (2009) p 512, Kerharo (1974) p 782, Eklun-Natey (2012) p 961	6	Disponible	1	<i>Vitex madiensis</i> Oliv.
<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> (Lam.) Zepren. & Timler	Eklun-Natey (2012) p 978	56	Disponible	9	<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> (Lam.) Zepren. & Timler

Pericopsis laxiflora (Benth.) Meeuwen a été identifiée, dans l'enquête ethnopharmacologique, car utilisée majoritairement contre les douleurs externes et les courbatures. Selon la littérature, les feuilles sont utilisées traditionnellement comme analgésique, contre les céphalées, les rhumatismes⁴⁶, les courbatures, les douleurs articulaires et les douleurs intercostales, thoraciques⁴⁷ et de poitrine.

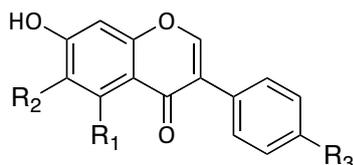
Selon la bibliographie, le bois contient de la formononétine (7), de la biochanine A (8) et de la génistéine (9) (Figure 9)⁴⁸. La présence de formononétine (7), parmi sept autres molécules, est décrite dans un extrait au chloroforme de graines de *Caragana*

⁴⁶ Arbonnier, *Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest*, 3 ed., Quae, 2009, Arbonnier, *Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest*, 3 ed., Quae, 2009.

⁴⁷ Eklun-Natey and Balet, *Pharmacopée africaine : Dictionnaire et monographies multilingues du potentiel médicinal des plantes africaines, Afrique de l'Ouest*, Editions d'en bas - Traditions et Médecine, 2012: 2.

⁴⁸ Fitzgerald, et al., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1976, 2: 186-191.

microphylla qui inhibe de 57% les crampes lors d'un *writhing test* induit à l'acide acétique chez des souris⁴⁹. D'autre part, une étude publiée en 2013 met en évidence les propriétés analgésiques potentielles de la biochanine A (**8**) et de la génistéine (**9**) extraits de *Retama raetam* récoltée en Algérie avec, respectivement, 75% et 57% d'inhibition des crampes en *writhing test*⁵⁰. Les feuilles contiennent de l'afromosine (**10**)⁵¹ (Figure 9) mais aucune publication ne fait état de biochanine A (**8**) et de génistéine (**9**) dans les feuilles. Cependant, une décoction de feuilles est décrite pour ses activités analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique⁵¹.



7	R ₁ = H	R ₂ =H	R ₃ = OMe	Formononétine
8	R ₁ = OH	R ₂ =H	R ₃ = OMe	Biochanine A
9	R ₁ = OH	R ₂ =H	R ₃ = OH	Génistéine
10	R ₁ = H	R ₂ =OMe	R ₃ = OMe	Afromosine

Figure 9 : Molécules identifiées à partir d'extraits de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

Cassia sieberiana DC. est la plante la plus citée dans l'enquête ethnopharmacologique. Ses racines sont utilisées majoritairement contre les maux de ventre et douleurs abdominales. Au Sénégal, elle est utilisée traditionnellement comme purgatif et diurétique puisqu'elle possède une activité antibiotique contre les Gram⁺⁵². Ceci peut expliquer partiellement son utilisation traditionnelle pour lutter contre les maux de ventre. Cependant, elle est également décrite comme utilisée traditionnellement au Niger, au Mali et au Sénégal contre les céphalées et les rhumatismes^{52, 53}. Au Ghana, les écorces de racines sont utilisées pour traiter les douleurs généralisées à tout le corps^{54, 55}. D'autre part, des activités analgésique et anti-inflammatoire ont été prouvées *in vivo* à partir des racines ou des écorces de racines^{56, 57}. L'extrait aqueux de racines fait état de 78% d'inhibition des crampes dans un *writhing test* chez des souris⁵⁷. Les auteurs supposent que l'effet analgésique implique une cyclo-oxygénase. En effet, la (-)-

⁴⁹ Huo, *et al.*, *Phytomedicine*, **2007**, 14 (2-3): 143-146.

⁵⁰ Djeddi, *et al.*, *Records of natural products*, **2013**, 7 (3): 169-176.

⁵¹ Forestieri, *et al.*, *Phytotherapy Research*, **1996**, 10 (2): 100-106.

⁵² Kerharo and Adam, *La pharmacopée sénégalaise traditionnelle, plantes médicinales et toxiques*, Vigot Frères, **1974**.

⁵³ Eklu-Natey and Balet, *Pharmacopée africaine : Dictionnaire et monographies multilingues du potentiel médicinal des plantes africaines, Afrique de l'Ouest*, Editions d'en bas - Traditions et Médecine, **2012**: 2.

⁵⁴ Irvine, *Woody Plants of Ghana*, Oxford University Press, **1961**

⁵⁵ Mshana, *et al.*, *Traditional Medicine and Pharmacopoeia, Contribution to the revision of Ethnobotanical and Floristic studies in Ghana*, Organization of African Unity/Scientific, Technical and Research Committee., **2000**.

⁵⁶ Duwiejua, *et al.*, *Journal of Pharmacy and Bioresources*, **2007**, 4 (2): 49-58.

⁵⁷ Sy, *et al.*, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2009**, 3 (12): 651-653.

epiafzelechine (**11**) (Figure 10) extraite des écorces de racines de *Cassia sieberiana* DC.⁵⁸ est un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-1⁵⁹. Ainsi, cette molécule pourrait être partiellement responsable de l'activité analgésique observée. D'autres molécules ont été isolées comme la leucopélargonidol (**12**) (Figure 10)⁶⁰, mais aucune en relation spécifique avec une activité antalgique.

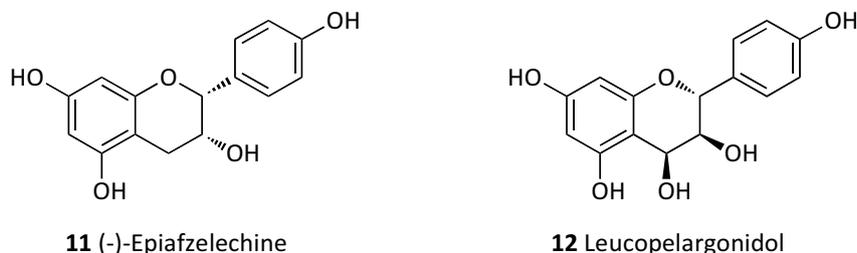


Figure 10 : Molécules identifiées à partir d'extraits de *Cassia sieberiana* DC.

Vitex madiensis Oliv. a été cité 1 fois dans l'enquête ethnobotanique pour les douleurs des femmes enceintes. Dans la littérature, elle est décrite comme utilisée traditionnellement contre les céphalées, les courbatures, les douleurs abdominales et comme analgésique^{61, 62}. Les écorces de racine de *Vitex madiensis* Oliv. contiennent du 20-hydroxyecdysone (**13**) (Figure 11) qui a été breveté comme analgésique en 1988⁶³ et de l'ajugasterone C (**14**)⁶⁴ (Figure 11), potentiellement responsable de l'activité anti-inflammatoire de *Vitex doniana* Sweet avec d'autres ecdystéroïdes⁶⁵. *Vitex madiensis* Oliv. n'est pas décrit pour une activité analgésique mais *Vitex doniana* Sweet l'est⁶⁶, sans qu'une molécule d'intérêt n'ait été identifiée.

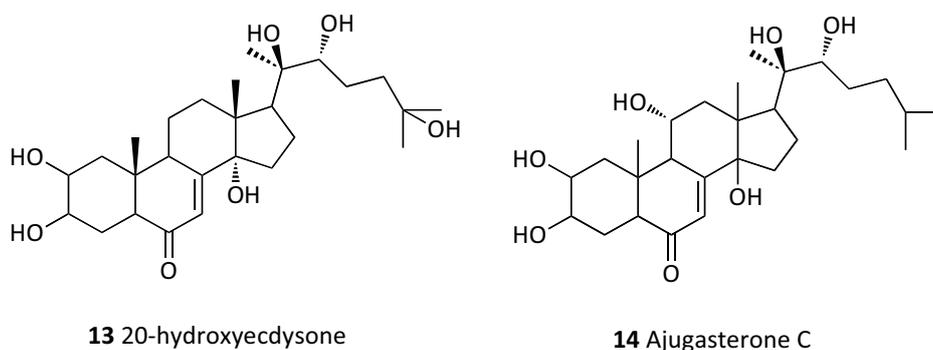


Figure 11 : Molécules identifiées à partir d'extraits de *Vitex madiensis* Oliv.

⁵⁸ Kpegba, et al., *Journal of Natural Products*, **2010**, 74 (3): 455-459.

⁵⁹ Su, et al., *Journal of Natural Products*, **2002**, 65 (2): 163-169.

⁶⁰ Paris and Etchepare, *Annales pharmaceutiques francaises*, **1967**, 25 (5): 343-6.

⁶¹ Arbonnier, *Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest*, 3 ed., Quae, **2009**.

⁶² Kerharo and Adam, *La pharmacopée sénégalaise traditionnelle, plantes médicinales et toxiques*, Vigot Frères, **1974**.

⁶³ Takemoto T, et al., JP 63002928 A, **1988**.

⁶⁴ Kubo, et al., *Agricultural and Biological Chemistry*, **1984**, 48 (6): 1683-1684.

⁶⁵ Ochieng, et al., *Planta medica*, **2013**, 79 (1): 52-9.

⁶⁶ Iwueke, et al., *African Journal of Biotechnology*, **2006**, 5 (20): 1929-1935.

Nous basant sur l'analyse de la bibliographie et de l'enquête ethnopharmacologique, nous avons donc retenu ces trois plantes pour nous engager dans une démarche d'extraction bioguidée afin d'isoler et d'identifier leurs métabolites secondaires.

IV. Screening d'activité des extraits bruts

La sélection de ces trois plantes est validée en collectant le matériel végétal et en réalisant des extraits bruts afin d'évaluer leur potentiel antalgique.

Ainsi, ces trois plantes ont été récoltées entre septembre 2013 et mai 2014 dans deux lieux différents, selon leur disponibilité, à environ 50 km de Bamako. Le matériel végétal a été récolté tôt le matin, pendant la saison sèche comme décrit par les tradithérapeutes, pour assurer une concentration en molécules d'intérêt ainsi qu'un séchage optimal, à l'ombre avec des ventilateurs. Ces plantes ont ensuite été transportées en France par avion pour être étudiées grâce à un accord de transfert de matériel végétal dûment signé par l'ensemble des parties impliquées.

Dans un premier temps, deux types d'extraits bruts (méthanoliques et décoctions avec de l'eau selon l'indication des tradithérapeutes) ont été réalisés pour chacun des organes des plantes utilisées par les tradithérapeutes et sur les différents lots de matière première, quand cela était possible, comme pour *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen (deux sites de récolte; l'un à l'est de Bamako : PeL01 et l'autre au sud de Bamako : PeL02 en deux sacs distincts PeL02-1 et PeL02-2). L'activité antalgique de ces extraits a été évaluée par un *writhing test* induit à l'acide acétique⁶⁷. Ce test *in vivo* réalisé sur des souris est une méthode permettant d'induire une douleur d'origine périphérique par injection intrapéritonéale d'acide acétique. Ceci provoque des crampes abdominales observables. Les extraits à tester, en solution dans un mélange d'eau et de DMSO, sont préalablement injectés par voie orale. L'activité antalgique des extraits est déduite de la diminution du nombre de crampes par rapport à un témoin négatif appelé véhicule et constitué que de solvant. Les résultats sont résumés dans le Tableau 4 (Annexe 2) :

⁶⁷ Danneman, *Chapter 6 - Monitoring of Analgesia, Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, Kohn, DF., Wixson, SK., White, WJ., Benson, GJ. editors, Academic Press, 1997.

Tableau 4 : Extraits bruts et leur activité analgésique (** p<0,01 et *** p<0,001).

Code extrait	Plantes	Lot	Organe	Type d'extraction	Pourcentage d'inhibition des crampes en <i>writhing test</i> (300 mg/kg)
EMCSR	<i>Cassia sieberiana</i> DC.	CaS01	Racines	Méthanolique	23%
EECSR	<i>Cassia sieberiana</i> DC.	CaS01	Racines	Traditionnelle	8%
EMCSER	<i>Cassia sieberiana</i> DC.	CaS01	Ecorces de racines	Méthanolique	8%
EECSER	<i>Cassia sieberiana</i> DC.	CaS01	Ecorces de racines	Traditionnelle	-4%
EMVMF	<i>Vitex madiensis</i> Oliv.	ViM01	Feuilles	Méthanolique	26%
EEVMF	<i>Vitex madiensis</i> Oliv.	ViM01	Feuilles	Traditionnelle	24%
EMPLF1	<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	PeL01	Feuilles	Méthanolique	52%*** et 43%**
EEPLF1	<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	PeL01	Feuilles	Traditionnelle	34%
EMPLF2-1	<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	PeL02-1	Feuilles	Méthanolique	-8%
EEPLF2-1	<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	PeL02-1	Feuilles	Traditionnelle	-4%
EMPLF2-2	<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	PeL02-2	Feuilles	Méthanolique	4%
EEPLF2-2	<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	PeL02-2	Feuilles	Traditionnelle	-9%

Grâce à ces premiers tests, nous remarquons tout d'abord que le pourcentage d'inhibition est très variable d'une fois sur l'autre puisque pour l'extrait EMPLF1 nous avons obtenu 43%** (p<0,01) et 52%*** (p<0,001) d'activité lors de deux séries de tests différentes. Cet écart, révélateur de la difficulté d'évaluer la douleur, nous incite à considérer ces pourcentages comme une tendance positive ou négative de l'activité recherchée.

D'autre part, nous observons des pourcentages d'inhibition plus importants pour les extraits méthanoliques que pour les extraits traditionnelles. Le méthanol pourrait avoir une capacité plus grande que l'eau à extraire les molécules responsables de l'activité dans les cas présents.

Aux vues de ces résultats, *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen est la plante qui représente le meilleur potentiel analgésique avec jusqu'à 52%*** pour EMPLF1. Elle sera donc engagée dans la démarche de fractionnement bio-guidé. Cependant, l'activité antalgique n'est présente que pour les extraits dont la matière première provient de l'est de Bamako (PeL01).

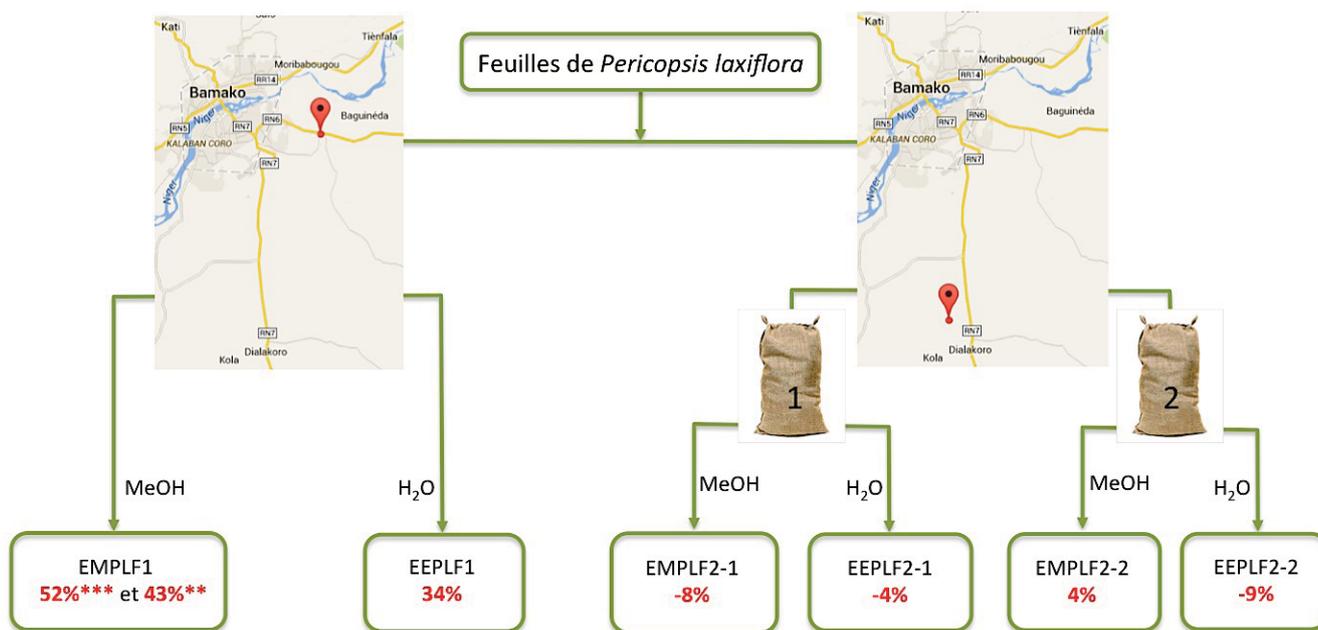


Figure 12 : Schéma des différents extraits de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen et de leur activité (** p<0,01 et *** p<0,001)⁶⁸.

Cette différence peut être expliquée par différents facteurs environnementaux bien que ces deux lieux de récolte soient peu éloignés (40km de distance entre les deux sites) et à la même altitude (333m et 376m) et que la période de récolte soit la même (le matin, respectivement le 22 et le 29 mai 2014). En effet, plusieurs facteurs peuvent varier tels que la composition et le pH du sol, les interactions avec d'autres plantes ou avec des animaux ou des microorganismes... Ainsi, pour la suite de l'étude, seul le lot PeL01 a été étudié.

Les racines de *Cassia sieberiana* DC. présentent une meilleure activité que les écorces de racines (23% contre 8% respectivement pour leurs extraits méthanoliques) mais, comme pour les feuilles de *Vitex madiensis* Oliv., cette activité reste très modérée (26% d'inhibition). *Cassia sieberiana* DC. étant citée à de nombreuses reprises par les tradithérapeutes (24 fois) et décrite dans la littérature comme inhibant à 78% les crampes lors d'un *writhing test*⁶⁹, l'extrait méthanolique de racines de *Cassia sieberiana* DC. a été fractionné afin d'essayer de retrouver une activité plus proche de la littérature. *Vitex madiensis* Oliv. sera étudiée ultérieurement.

En complément, l'activité antiproliférative des extraits aqueux et méthanoliques des organes les plus actifs de chacune de ces trois plantes est évaluée sur des cellules MCF-7, lignée de cellules tumorales mammaires couramment utilisée pour screener une activité anti-cancéreuse. Le pourcentage d'inhibition de la croissance de ces cellules est

⁶⁸ Données cartographiques © 2016 Google

⁶⁹ Duwiejua, et al., *Journal of Pharmacy and Bioresources*, 2007, 4 (2): 49-58.

déterminé à 5 concentrations différentes (0, 10, 25, 50 et 100 µg/mL) afin de déterminer l'IC₅₀ des extraits sur ces cellules. Les résultats sont présentés dans le Tableau 5 ci-dessous (Annexe 3) :

Tableau 5 : Extraits bruts et leur activité antiproliférative.

Code extrait	Plantes	Lot	Organe	Type d'extraction	IC ₅₀ sur des cellules MCF-7 (µg/mL)
EMCSR	<i>Cassia sieberiana</i> DC.	CaS01	Racines	Méthanolique	N/A
EECSR	<i>Cassia sieberiana</i> DC.	CaS01	Racines	Traditionnelle	N/A
EMVMF	<i>Vitex madiensis</i> Oliv.	ViM01	Feuilles	Méthanolique	N/A
EEVMF	<i>Vitex madiensis</i> Oliv.	ViM01	Feuilles	Traditionnelle	N/A
EMPLF1	<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	PeL01	Feuilles	Méthanolique	N/A
EEPLF1	<i>Pericopsis laxiflora</i> (Benth.) Meeuwen	PeL01	Feuilles	Traditionnelle	N/A

Aucun des extraits testés, qu'ils soient aqueux ou méthanolique, ne présentent d'activité suffisante pour déterminer une IC₅₀. Ils n'ont donc pas d'activité antiproliférative sur les cellules MCF-7. Nous pouvons donc considérer ces extraits comme non-toxiques pour ces cellules.

V. Conclusion du chapitre

De nombreuses plantes sont utilisées traditionnellement en Afrique de l'Ouest et notamment au Mali pour lutter contre la douleur. Dans la littérature, nous avons répertorié 247 plantes décrites comme antalgique en Afrique de l'Ouest dont 60% sont encore peu étudiées. Cette étude bibliographique a été mise en parallèle avec une enquête ethnopharmacologique que nous avons réalisée dans le Sud du Mali (à Bamako, Siby, Dioïla et Sikasso) afin de choisir les plantes les plus prometteuses pour la suite des travaux. Lors de cette enquête, 108 tradithérapeutes ont été interrogés, ce qui nous a permis de recenser 72 plantes utilisées contre la douleur. Après élimination des plantes très étudiées scientifiquement ou dont la matière première est peu disponible, le croisement de ces deux études a permis de mettre en évidence trois plantes: *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen, *Cassia sieberiana* DC. et *Vitex madiensis* Oliv. Nous avons alors récolté le matériel végétal nécessaire à notre étude en respectant les indications des tradithérapeutes. L'activité antalgique de leurs extraits méthanoliques et aqueux a été évaluée *in vivo* à l'aide d'un *writhing test* induit à l'acide acétique. L'extrait méthanolique d'un des deux lots de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen est le plus actif avec un pourcentage d'inhibition des crampes pouvant atteindre 52%***. Il sera donc engagé dans une démarche de fractionnement bio-guidé. L'extrait méthanolique de racines de *Cassia sieberiana* DC. présente une activité moindre (23%) et similaire à celui de *Vitex madiensis* Oliv. (26% d'inhibition). Cependant, *Cassia sieberiana* DC. étant le plus

citée dans l'enquête ethnopharmacologique (24 fois), son extrait méthanolique de racines sera quand même fractionné afin de corroborer ou non l'activité décrite dans la littérature (78% d'inhibition⁷⁰). D'autre part, aucune activité antiproliférative sur des cellules MCF-7 n'est décelée. Les extraits n'auraient donc pas de toxicité vis-à-vis des cellules ce qui pourrait étayer leur usage en médecine traditionnelle.

⁷⁰ Duwiejua, *et al.*, *Journal of Pharmacy and Bioresources*, **2007**, 4 (2): 49-58.

CHAPITRE 3 :
Etude de *Cassia sieberiana* DC.

Chapitre 3 : Etude de *Cassia sieberiana* DC.

Ce chapitre sera consacré à l'étude de *Cassia sieberiana* DC. Après une brève description botanique et une étude bibliographique des composés chimiques précédemment isolés à partir de cette plante, nous décrivons les résultats des tests de caractérisation des familles de molécules présentes dans cette plante, les différentes étapes d'extraction, de fractionnement bioguidé et de purification des produits d'intérêt. La caractérisation des structures des produits obtenus est réalisée à l'aide de méthodes spectroscopiques et de la comparaison de leurs données spectrales avec la littérature. L'activité antalgique est évaluée par un *writhing test* tout au long du fractionnement.

I. Description botanique de *Cassia sieberiana* DC.

Cassia sieberiana DC. (Syn. : *Cassia kotschyana* Oliv.) est un petit arbre de 7 à 15 m de haut de la sous-famille des Césalpinioïdées, issue de la famille des Fabacées également appelée Légumineuses.

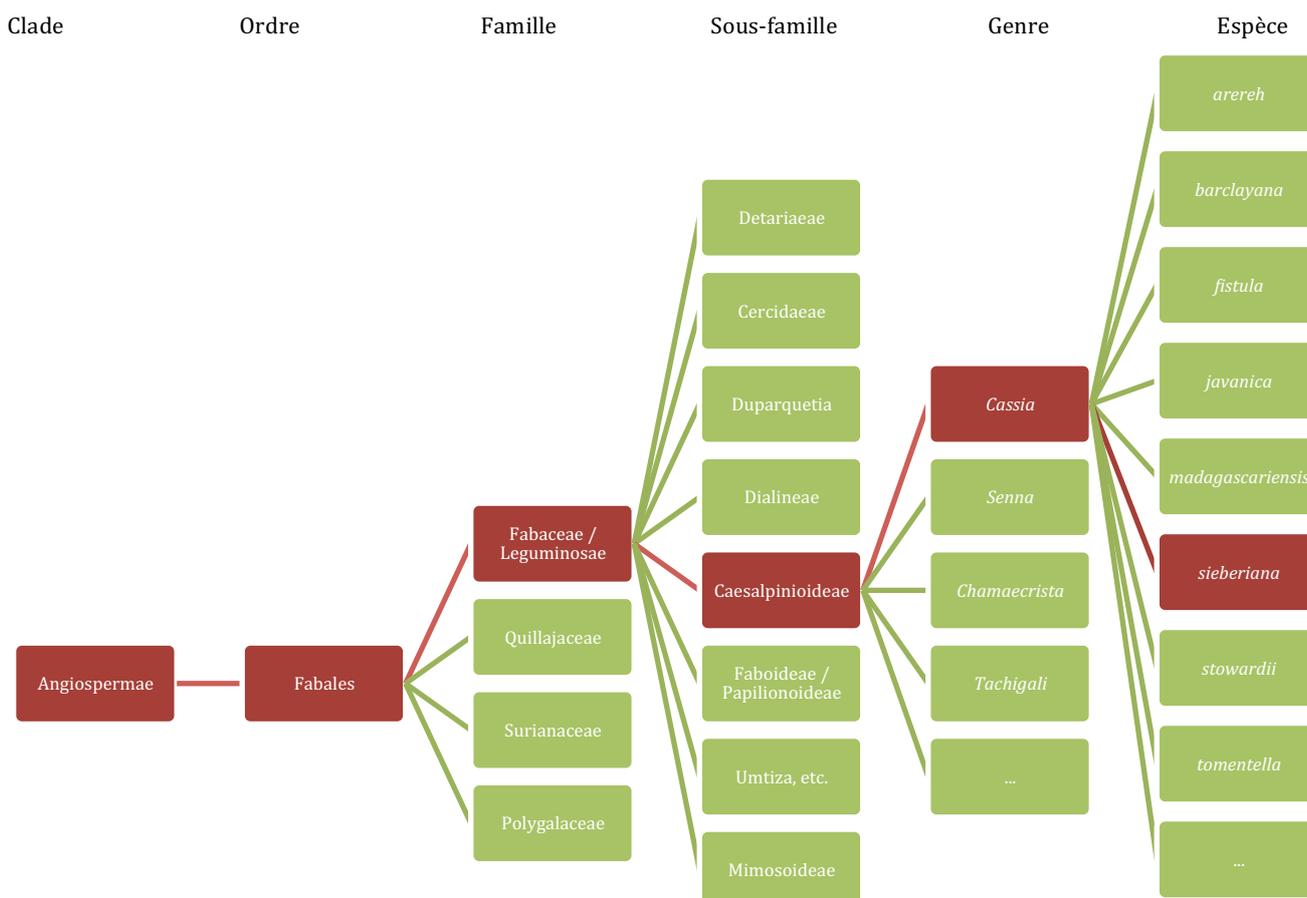


Figure 13: Arbre phylogénétique de *Cassia sieberiana* DC.⁷¹.

⁷¹ Stevens, *Angiosperm Phylogeny Website*, 2016, <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>.

Parmi cette grande famille, de nombreuses espèces sont utilisées en médecine traditionnelle, comme, par exemple, l'astragale (*Astragalus gummifer* (Labill.)), le baumier du Pérou (*Myroxylon balsamum* (L.)) ou encore le séné d'Inde (*Cassia angustifolia* (Vahl))⁷².

Cassia sieberiana DC. est un arbre natif d'Afrique. Il pousse dans tout le sud du Sahel, du Sénégal au Soudan, en passant par le Cameroun⁷³. Il est reconnaissable à⁷⁴ :

- un fût court et contourné
- une cime étalée à branches retombantes
- une écorce crevassée, lamelleuse noirâtre à tranche jaunâtre, ocre
- des feuilles alternes, composées pennées comportant 5 à 8 paires de folioles elliptiques à apex subaigu ou émarginé de 5 à 10 cm de longueur et 2,5 à 5 cm de largeur
- de longs racèmes pendants de fleurs d'or
- de longues gousses pendantes, cylindriques, filiformes, ligneuses de 40 à 60 cm de longueur et jusqu'à 2 cm de diamètre

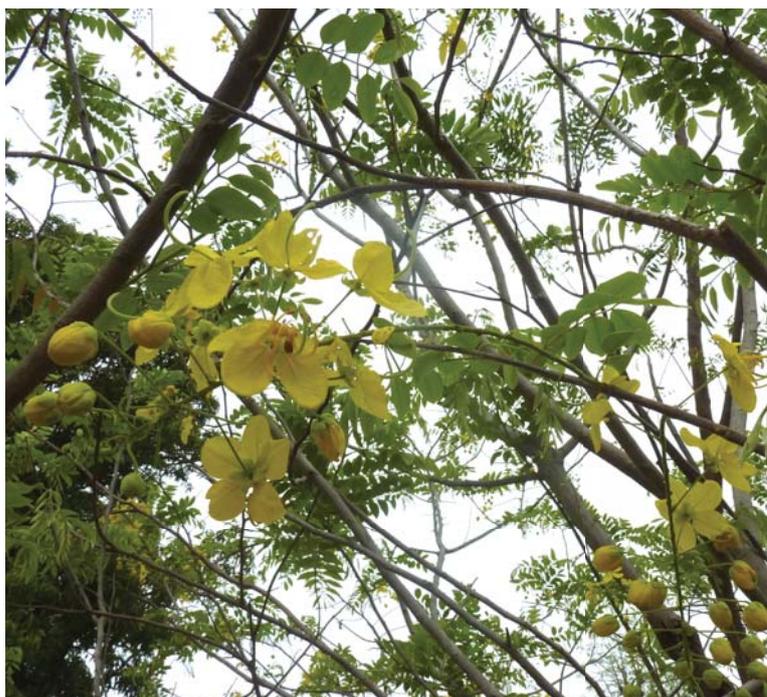


Figure 14 : *Cassia sieberiana* DC.⁷⁵

⁷² ANSM, *Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement - Pharmacopée française Juillet 2016*, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, **2016**.

⁷³ Arbonnier, *Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest*, 3 ed., Quae, **2009**.

⁷⁴ Eklun-Natey and Balet, *Pharmacopée africaine : Dictionnaire et monographies multilingues du potentiel médicinal des plantes africaines, Afrique de l'Ouest*, Editions d'en bas - Traditions et Médecine, **2012**: 2.

⁷⁵ Photo prise par Ombeline Danton au Mali en Juin 2014.

II. Etudes phytochimiques antérieures concernant *Cassia sieberiana* DC.

Cassia sieberiana DC. est une plante ayant fait l'objet de relativement peu d'études scientifiques. Seul un faible nombre de publications décrit l'isolement ou l'identification de molécules. En 1967, Paris et Etchepare ont isolé, à partir de racines, du (-)-épicatécol (**15**), du gallocatécol (**16**) de l'épicatécol gallate (**17**) et du leucopélargonidol (**12**)^{76,77}. Quelques années plus tard, en 1979, Waterman et Dalton⁷⁸ ont isolé, à partir des écorces de racines, du (-)-épiafzelechine (**11**) (confirmé par Kpegba *et al.*⁷⁹) et ont identifié la présence de lupéol (**18**). Taylor-Smith a isolé du β -sitostérol (**19**) en 1966⁸⁰. À partir des folioles, la rhéine (**20**) et la rhéine-8-*O*-glucoside (**21**) ont été identifiées⁷⁶. Plus récemment, les feuilles et les racines ont été décrites comme contenant des 3-*O*-rhamnosides de quercétine (**22**) et de myricétine (**23**)⁸¹.

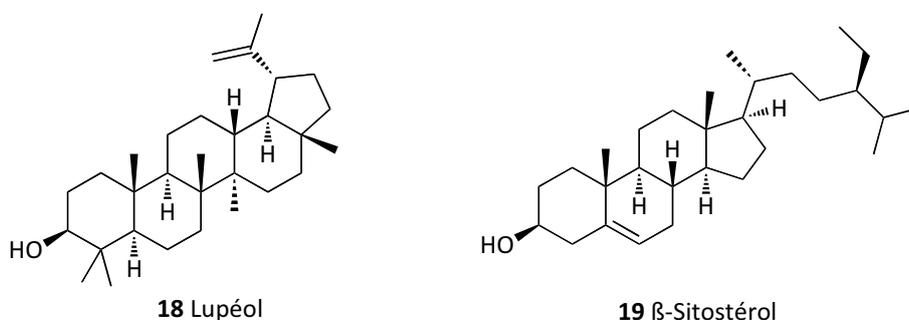
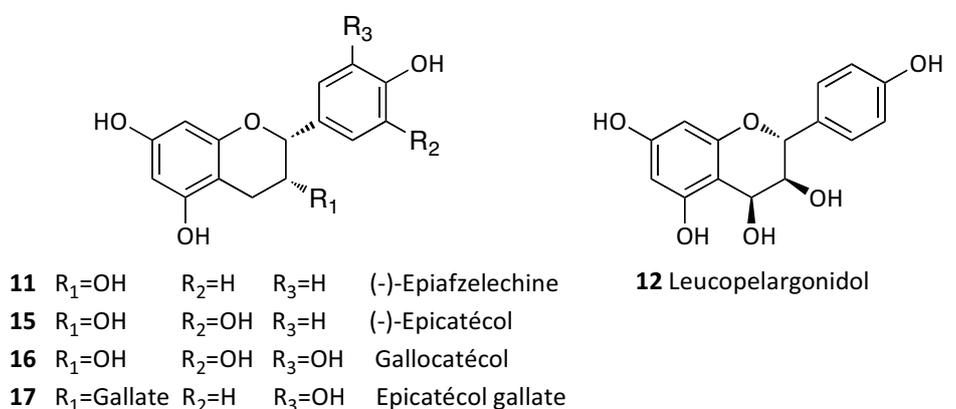


Figure 15 : Molécules contenues dans les racines de *Cassia sieberiana* DC..

⁷⁶ Duquenois, *Planta medica*, **1968**, 16 (2): 184-190.

⁷⁷ Paris and Etchepare, *Annales pharmaceutiques francaises*, **1967**, 25 (5): 343-6.

⁷⁸ Waterman and Dalton, *Planta medica*, **1979**, 37 (2): 178-179.

⁷⁹ Kpegba, *et al.*, *Journal of Natural Products*, **2010**, 74 (3): 455-459.

⁸⁰ Kerharo and Adam, *La pharmacopée sénégalaise traditionnelle, plantes médicinales et toxiques*, Vigot Frères, **1974**.

⁸¹ Asase, *et al.*, *Phytotherapy Research*, **2008**, 22 (8): 1013-6.

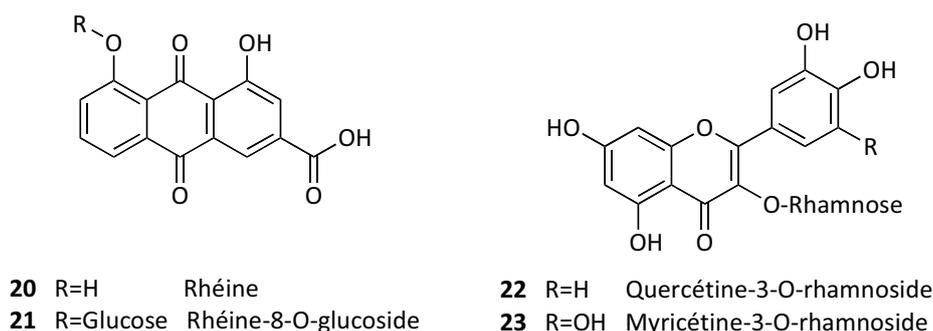


Figure 16 : Molécules contenues dans les folioles de *Cassia sieberiana* DC..

Les autres publications concernant la composition chimique de *Cassia sieberiana* DC. décrivent les différentes familles de molécules présentes dans divers extraits mais n'identifient pas de molécules. Ainsi, les racines contiennent des flavonoïdes, des anthraquinones, des polyphénols, des tanins et des sucres^{82,83}. La présence de coumarines et de stéroïdes est décrite par Traore *et al.*⁸² tandis que la présence de stéroïdes est décrite par Abdulrazak *et al.*⁸³. Les différents auteurs ne semblent pas obtenir les mêmes résultats quant à la détection de saponines et d'alcaloïdes dans des extraits éthanoliques. En effet, Leteane *et al.*⁸⁴ semblent ne pas en trouver dans différentes espèces de *Cassia*, dont *Cassia sieberiana* DC.. Abdulrazak *et al.*⁸³, quant à eux, trouvent peu d'alcaloïdes et beaucoup de saponines, à l'inverse de Traore *et al.*⁸². Cette différence montre que la composition chimique varierait en fonction de l'échantillon et notamment en fonction du site et de la période de récolte. Ces trois études utilisaient des plantes de Côte d'Ivoire⁸², du Nigeria⁸³ et du Botswana⁸⁴. Il nous a donc semblé nécessaire de réaliser cette même étude sur notre matière végétale, en provenance du Mali, afin de pouvoir la comparer aux études préalablement publiées, notamment en terme de présence d'alcaloïdes et de saponines.

⁸² Traore, *et al.*, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, **2015**, 7 (3): 22-26.

⁸³ Abdulrazak, *et al.*, *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, **2015**, 4 (2): 96-101.

⁸⁴ Leteane, *et al.*, *Journal of Ethnopharmacology*, **2012**, 141 (1): 48-56.

III. Travaux réalisés sur *Cassia sieberiana* DC.

Ces travaux concernant *Cassia sieberiana* DC. ont été réalisés sur des racines récoltées en septembre 2013 dans le village de N'Tabakolo au Mali (N 12° 35.259' / W 7° 50.641' / Alt.: 333m). Un échantillon de référence a été identifié par un botaniste et est conservé au Département de Médecine Traditionnelle de Bamako sous la référence 130925/DMT.

III. 1. Etude des familles de molécules présentes dans *Cassia sieberiana* DC.

Nous avons caractérisé les différentes familles de molécules présentes dans les racines de *Cassia sieberiana* DC. au moyen de tests chimiques « classiques »^{85, 86, 87} (Tableau 6).

Tableau 6 : Analyses phytochimiques des racines de *Cassia sieberiana* DC..

Familles de molécules		Racines ⁽¹⁾
Alcaloïdes	Bouchard ⁸⁶	+/-
	Draggendorff ⁸⁷	-
	Mayer ⁸⁵	+/-
Tanins ⁸⁵	Hydrolysables	-
	Condensés	-
Flavonoïdes ⁸⁵	Libres	-
	Leucoanthocyanes	+
	Anthocyanes	-
Dérivés anthracéniques ⁸⁵	Libres	-
	O-hétérosides	-
	C-hétérosides	-
Saponines ⁸⁵	Saponines	+
Stéroïdes ⁸⁶	Stéroïdes	-
Stérol/ triterpènes ⁸⁵	Stérol/ triterpènes	+
Coumarines ⁸⁵	Coumarines	+
Composés réducteurs ⁸⁵	Oses/holosides	+
	Mucilages	+
Hétérosides cardiotoniques ⁸⁵	Kedde	-
	Baljet	-

(1) + : présence ; - absence ; +/- test peu concluant

Nous retrouvons la présence de flavonoïdes (surtout des leucoanthocyanes), de coumarines et de sucres mais pas de tanins. Notre échantillon de racines possède bien

⁸⁵ Somboro, et al., *Journal of Medicinal Plants Research*, **2011**, 5 (9): 1639-1651.

⁸⁶ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, **2009**.

⁸⁷ Harbone, *Phytochemical methods*, Chapman & Hall, **1992**.

des stérols comme celui de Traore *et al.*⁸⁸ et des saponines comme celui décrit par Abdulrazak *et al.*⁸⁹, mais pas de stéroïdes. D'autre part, les différents tests des alcaloïdes ne sont pas très concluants car l'apparition de précipité n'est pas franche lors de nos essais.

Le résultat de ces tests ne nous permettent pas d'axer notre méthode d'extraction afin de favoriser une famille de molécules plus susceptible de contenir des molécules d'intérêt qu'une autre. Nous poursuivrons donc notre étude sur l'extrait méthanolique des racines de *Cassia sieberiana* DC..

III. 2. Extraction, fractionnement et purification

Nous avons choisi d'axer notre stratégie générale d'étude des plantes médicinales sur une extraction bioguidée. Cette approche permet de concentrer nos efforts sur les fractions bioactives et de mettre ainsi en évidence les éventuelles molécules d'intérêt. Pour cela, une méthode de fractionnement classique⁹⁰ est mise en œuvre à partir de l'extrait méthanolique, plus actif que l'extrait aqueux traditionnel (respectivement 23% et 8% d'inhibition des crampes pour les extraits de racines de *Cassia sieberiana* DC.).

III. 2. 1. Extraction et fractionnement préliminaire

L'extrait méthanolique est obtenu de la manière suivante :

Les racines de *Cassia sieberiana* DC. (2,45 kg), préalablement séchées et broyées, sont extraites pendant 24 h à trois reprises avec 25 L de méthanol. Après filtration et évaporation à sec, 318,8 g d'extrait méthanolique brut sont obtenus. Cet extrait brut est ensuite fractionné par extraction liquide-liquide avec des solvants de polarité croissante. Pour cela, l'extrait brut est resolubilisé dans 500 mL de méthanol et 2,5 L d'eau avant d'être délipidé à l'hexane. L'ajout de méthanol permet de resolubiliser l'extrait et facilite ainsi la séparation. La phase aqueuse est ensuite extraite à nouveau avec de l'acétate d'éthyle puis, après évaporation du méthanol, la phase aqueuse est à nouveau extraite avec du *n*-butanol. Les phases organiques acétate d'éthyle et butanolique ainsi que la phase aqueuse résultante sont évaporées à sec et testées en *writhing test* à une dose de 300 mg/kg pour évaluer leur activité antalgique (Annexe 4). Les étapes de fractionnement, les noms des extraits, les masses d'extraits secs obtenues et les résultats des tests biologiques sont détaillés dans la Figure 17.

⁸⁸ Traore, *et al.*, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, **2015**, 7 (3): 22-26.

⁸⁹ Abdulrazak, *et al.*, *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, **2015**, 4 (2): 96-101.

⁹⁰ Ebada, *et al.*, *Nature Protocols*, **2008**, 3 (12): 1820-1831.

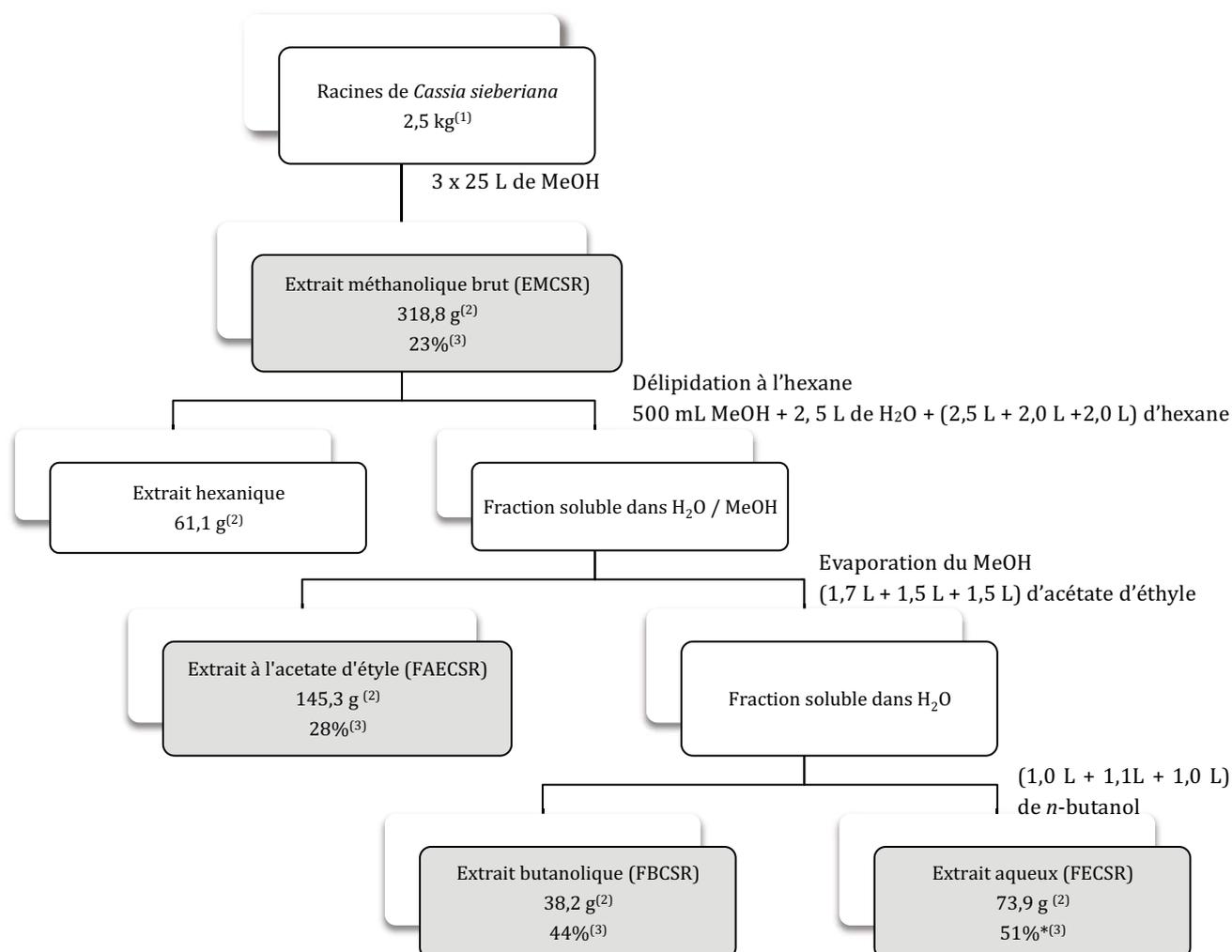


Figure 17 : Méthode de fractionnement utilisée pour *Cassia sieberiana* DC..

(1) Masse de matière première mise en jeu pour l'extraction

(2) Masses des extraits secs obtenus

(3) Pourcentages d'inhibition en *writhing test* (* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001)

L'extrait aqueux (FECSR) étant le plus actif (51%* d'inhibition des crampes), il est engagé dans une démarche de fractionnement par chromatographie afin d'en isoler les molécules actives. Par ailleurs, ces résultats indiquent que les molécules actives seraient polaires, ce qui est en accord avec le mode de préparation traditionnel.

III. 2. 2. Fractionnement de l'extrait aqueux FECSR

L'extrait aqueux (**FECSR**) (72,0 g) est chromatographié sur une colonne de Diaion HP20. Cette résine, non polaire et adsorbante, est composée de microbilles de copolymère de styrène-divinylbenzène. La taille des billes est comprise entre 250 à 850 μm avec des pores de 290 \AA ⁹¹. Ce type de résine permet une séparation par exclusion stérique ainsi que par affinité avec les groupements aromatiques. Elle est éluée par un mélange eau - méthanol en augmentant progressivement la quantité de méthanol (100% d'eau jusqu'à 100% de méthanol). La séparation est suivie par HPLC-DAD. Nous avons ainsi obtenu 8 fractions dont nous avons évalué le potentiel antalgique grâce à un *writhing test* à 300 mg/kg (Figure 18).

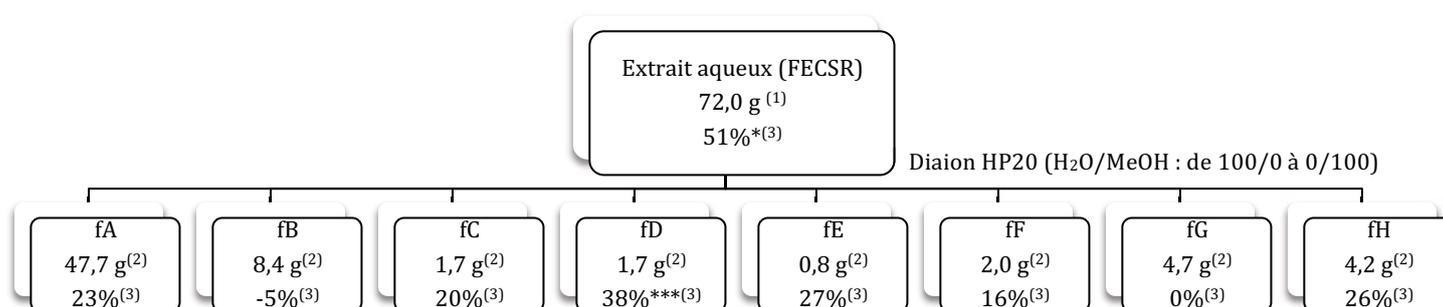


Figure 18 : Fractionnement de l'extrait aqueux (FECSR).

- (1) Masse mise en jeu pour le fractionnement
- (2) Masses des fractions sèches obtenues
- (3) Pourcentages d'inhibition en *writhing test* (* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001)

La fraction **fD** (1,2 g) s'avérant la plus active, elle est ensuite chromatographiée sur de la silice fonctionnalisée avec des groupements C₁₈ (Chromabond Flash C₁₈ ec (43 g) Macherey-Nagel), éluée avec un mélange d'eau - acétonitrile. La séparation est suivie par HPLC-DAD, nous permettant d'obtenir 6 fractions comme illustré Figure 19. Leurs activités antalgiques sont évaluées en *writhing test* à 300 mg/kg, quand la quantité le permet (> 90mg).

À l'issue de ce fractionnement, seules les fractions **fDB** et **fDD** possèdent une quantité de matière suffisante pour évaluer leur activité antalgique et poursuivre le fractionnement. Les autres fractions présentent, d'autre part, des profils HPLC-DAD complexes ce qui rend délicat l'isolement des molécules.

⁹¹ Mitsubishi Chemical Corporation, *Product line brochure Diaion*, <http://www.lenntech.com/Data-sheets/Mitsubishi-DIAION-Catalogue.pdf>.

Les fractions **fDB** (92,0 mg) et **fDD** (560,0 mg) sont ensuite chromatographiées par HPLC-préparative sur de la silice fonctionnalisée avec des groupements C₁₈ (Nucléodur C₁₈ HTec), éluée par un mélange H₂O - ACN avec 0,1 % d'acide formique. Ainsi, 3 molécules sont isolées à partir de **fDB** (**24**, **25** et **27**) et 5 à partir de **fDD** (**26**, **30-31**). Leurs numérotations et leurs masses sont résumées dans la Figure 19. Leurs structures seront explicitées dans le paragraphe III. 3.

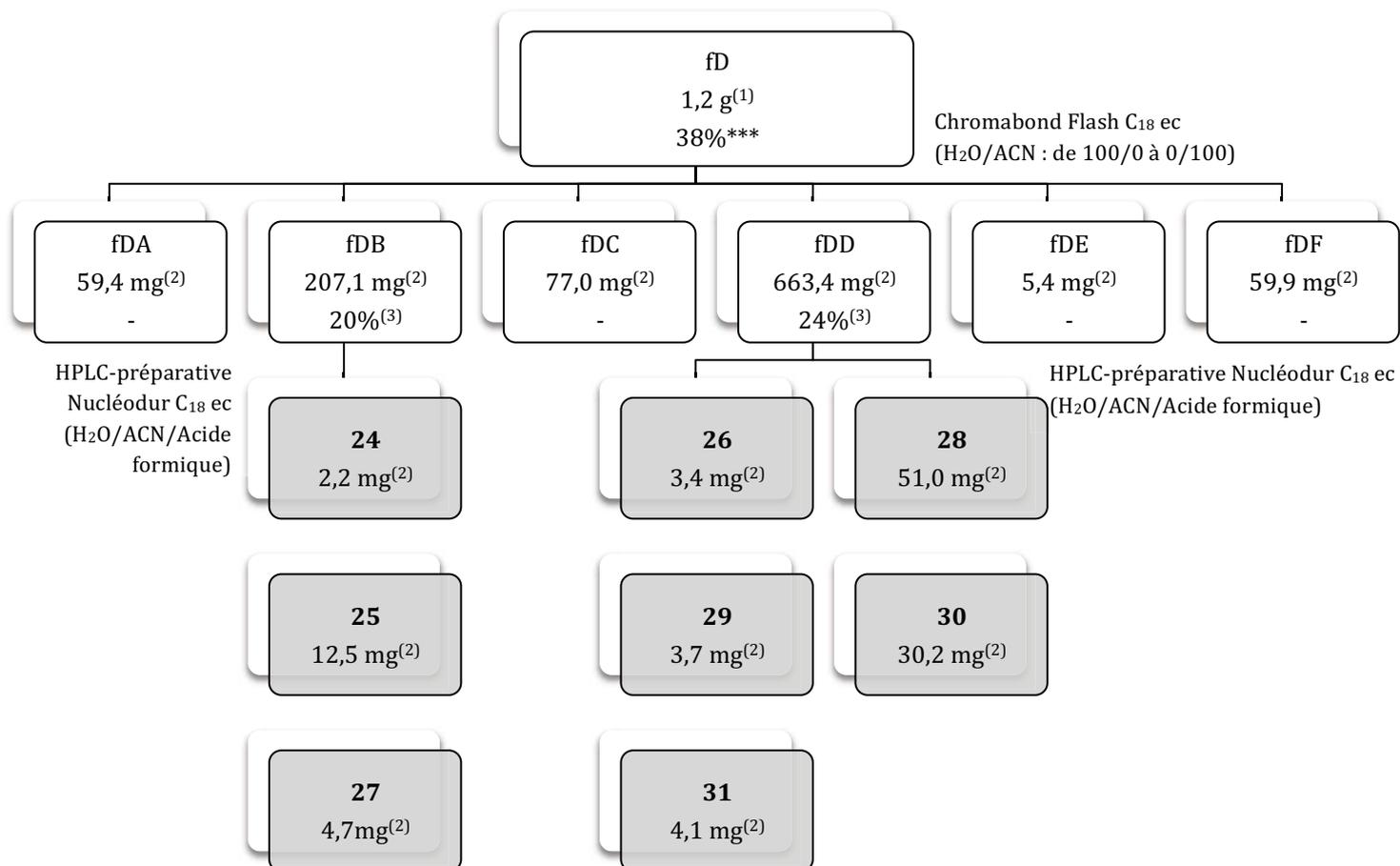


Figure 19 : Fractionnement de fD.

- (1) Masse mise en jeu pour le fractionnement
 (2) Masses des fractions sèches obtenues
 (3) Pourcentages d'inhibition en *writhing test* (* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001)

III. 3. Elucidation structurale des composés isolés (24-31)

Après analyses des spectres de masse et de RMN (Annexe 6), la détermination structurale de chaque composé est réalisée en comparant les données avec celles de la littérature.

III. 3. 1. Détermination structurale du composé **24**

La purification de la fraction **fDB** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **24**, optiquement actif [α]_D²⁰ -48° (c 0,022, H₂O) avec une masse moléculaire de 432,1 g/mol ([M+H]⁺ m/z 433,1334), ce qui correspondrait à la formule brute C₁₈H₂₄O₁₂. La présence d'une bande d'absorption intense entre 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec un signal déblindé à δ_{C7} 173,4 ppm en RMN ¹³C. Le spectre RMN ¹H révèle :

- 4 protons aromatiques identiques deux à deux qui corrént en COSY : δ_{H2-6} 7,90 ppm (doublet $^3J_{H2-H6, H3-H5} = 7,9$ Hz), δ_{H3-5} 7,13 ppm (doublet $^3J_{H3-H5, H2-H6} = 7,9$ Hz). Ceci nous indique donc la présence d'un cycle aromatique symétrique, disubstitué en position 1 et 4.
- 1 proton anomérique d'un pyranose à $\delta_{H1'}$ 5,29 ppm qui forme un doublet avec une constante de couplage $^3J_{H1', H2'}$ valant 7.1 Hz. Une constante de l'ordre de 7-10 Hz implique un positionnement trans-diaxial des protons H_{1'} et H_{2'} et donc une configuration du type β , tandis qu'une constante de l'ordre de 1-5 Hz implique un positionnement axial-équatorial et donc une configuration du type α . Ce pyranose a donc une configuration du type β . Ce proton anomérique corréle également en NOESY avec H_{3'} ($\delta_{H3'}$ 3,64 ppm) et H_{5'} ($\delta_{H5'}$ 3,72 ppm). De plus, H_{2'} ($\delta_{H2'}$ 3,66 ppm) corréle avec H_{4'} ($\delta_{H4'}$ 3,52 ppm). Ceci indique que tous les hydrogènes sont axiaux et donc que le pyranose est une glucopyranose.
- 1 proton anomérique d'un furanose à $\delta_{H1''}$ 5,39 ppm qui forme un singulet élargit, soit une configuration du type α , et qui corréle en NOESY avec H_{2''} ($\delta_{H2''}$ 3,66 ppm), H_{2''} ($\delta_{H2''}$ 4,00 ppm). De plus, H_{2''} ($\delta_{H2''}$ 4,00 ppm) corréle avec H_{5''} ($\delta_{H5''}$ 3,56 ppm). Ceci nous indique donc la présence d'un apiofuranose.

L'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC, HMBC et NOESY) nous a ainsi permis de déterminer la structure du composé **24** comme étant de l'acide benzoïque-4-O- α -D-apiofuranosyl(1->2)-O- β -D-glucopyranoside. Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour un dérivé de structure proche possédant un groupement méthoxyle en position 3⁹². Comme décrit dans cette publication⁹², nous assumons que les unités glycopyranosidiques sont dans leurs formes naturelles soit le D-glucopyranose et le D-apiofuranose⁹³.

La structure du composé **24** est représentée dans la Figure 20 en mettant en évidence les corrélations HMBC, COSY et NOESY.

⁹² Liu, *et al.*, *Chemistry of Natural Compounds*, **2015**, 51 (6): 1077-1079.

⁹³ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, **2009**.

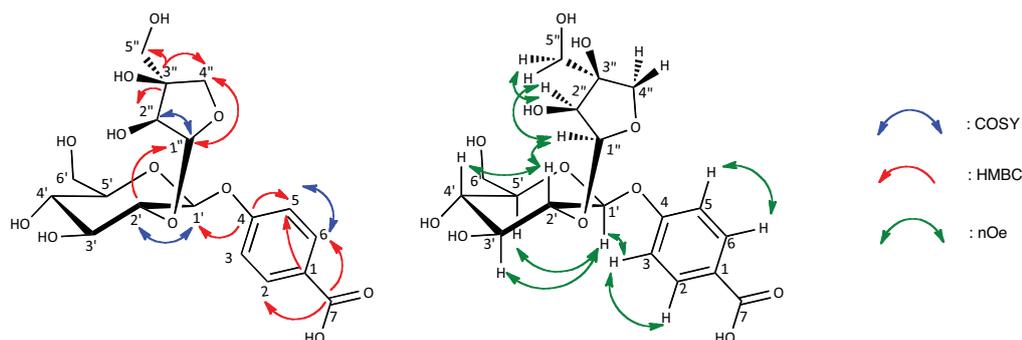


Figure 20 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés de l'acide benzoïque-4-O- α -D-apiofuranosyl(1->2)-O- β -D-glucopyranoside **24**.

III. 3. 2. Détermination structurale du composé 25

La purification de la fraction **fDB** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **25**, optiquement actif [α]_D²⁰ -86° (c 0,080, H₂O) avec une masse moléculaire de 462,1 g/mol ([M+H]⁺ *m/z* 463,1436), ce qui correspondrait à la formule brute C₁₉H₂₆O₁₃. La présence d'une bande d'absorption intense entre 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec un signal déblindé à δ_{C7} 171,0 en RMN ¹³C. Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C sont similaires à ceux du composé **24**, à l'exception de l'apparition d'un groupement méthyle en position 3 (δ_{C8} 55,6 ppm et δ_{H8} 3,88 ppm). Le spectre RMN ¹H révèle :

- 1 proton anomérique d'un pyranose à $\delta_{H1'}$ 5,28 ppm qui forme un doublet avec $^3J_{H1'', H2''}$ valant 7,4 Hz, preuve d'une configuration du type β . Une tâche de corrélation est visible en NOESY entre H_{1'} ($\delta_{H1'}$ 5,28 ppm) et la zone entre 3,73 et 3,76 ppm soit potentiellement H_{2'} ($\delta_{H2'}$ 3,75 ppm) ou H_{3'} ($\delta_{H3'}$ 3,74 ppm), or H_{1'} et H_{2'} sont axiaux (configuration β) donc H_{1'} corrèle avec H_{3'} ($\delta_{H3'}$ 3,74 ppm). H_{1'} ($\delta_{H1'}$ 5,28 ppm) corrèle également avec H_{5'} ($\delta_{H5'}$ 3,60 ppm). D'autre part, H_{5'} ($\delta_{H5'}$ 3,60 ppm) semble avoir une grande constante de couplage, de l'ordre de 8,9 Hz ce qui laisse supposer que H_{4'} est axial. La présence d'une tâche de corrélation visible en NOESY entre H_{4'} ($\delta_{H4'}$ 3,55 ppm) et à nouveau la zone entre 3,73 et 3,76 ppm soit H_{2'} ou H_{3'} ainsi que l'absence de tâche de corrélation en NOESY entre H_{4'} et H_{5'} ($\delta_{H5'}$ 3,60 ppm) nous permettent de valider l'hypothèse que H_{4'} est axial et donc que nous sommes en présence d'un glucopyranose.
- 1 proton anomérique d'un furanose à $\delta_{H1''}$ 5,43 ppm qui forme un singulet élargi, soit une configuration du type α . De plus, H_{2''} ($\delta_{H2''}$ 3,99 ppm) corrèle avec H_{5''} ($\delta_{H5''}$ 3,53 ppm). Ceci nous indique donc la présence d'un apiofuranose.

L'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC, HMBC et NOESY) nous a ainsi permis de déterminer la structure du composé **25**, représentée dans la Figure 21, comme étant de l'acide benzoïque-3-méthoxy-4-O- α -D-apiofuranosyl(1->2)-O- β -D-

glucopyranoside. Elle semble n'avoir jamais été décrite à ce jour et tous les spectres sont cohérents avec ceux publiés pour un stéréoisomère de cette molécule⁹⁴. Comme décrit dans la littérature⁹⁴, nous assumons que les unités glycosidiques sont dans leurs formes naturelles soit le D-glucopyranose et le D-apiofuranose⁹⁵.

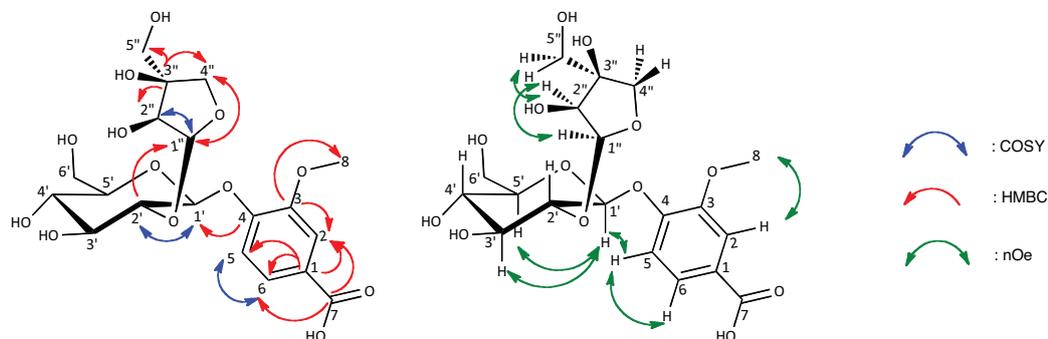


Figure 21 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés de l'acide benzoïque-3-méthoxy-4-O- α -D-apiofuranosyl(1->2)-O- β -D-glucopyranoside **25**.

III. 3. 3. Détermination structurale du composé 26

La purification de la fraction **fDD** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **26**, optiquement actif [α]_D²⁰ -93° (c 0,014, H₂O) avec une masse moléculaire de 244,1 g/mol ([M+H]⁺ m/z 245,0763), ce qui correspondrait à la formule brute C₉H₁₂O₆N₂. On note la présence d'un signal très déblindé à δ_{NH} 8,44 ppm en RMN ¹H, correspondant à un hydrogène d'imide, corrélée avec deux signaux à $\delta_{\text{C}4}$ 166,6 ppm et $\delta_{\text{C}2}$ 151,9 ppm en RMN ¹³C correspondant à deux groupements carbonyles. Ces informations mettent en évidence la présence d'un groupement uracile. De plus, le spectre RMN ¹H révèle la présence du proton anomérique d'un furanose à $\delta_{\text{H}1'}$ 5,89 ppm qui forme un doublet avec ³J_{H1'', H2''} valant 4,8 Hz, preuve d'une configuration du type α pour un cycle à 5, et qui corrèle en NOESY avec H₆ ($\delta_{\text{H}6}$ 5,88 ppm), H_{2'} ($\delta_{\text{H}2'}$ 4,33 ppm) et H_{4'} ($\delta_{\text{H}4'}$ 4,11 ppm). Ceci nous indique donc la présence d'un lyxofuranose.

Une étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC, HMBC et NOESY) nous a ainsi permis de déterminer la structure du composé **26** comme étant du 1- α -L-lyxofuranosyluracile (Figure 22). Tous les spectres sont cohérents avec ceux publiés pour les stéréoisomères de cette molécule^{96, 97, 98}.

⁹⁴ Liu, et al., *Chemistry of Natural Compounds*, **2015**, 51 (6): 1077-1079.

⁹⁵ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, **2009**.

⁹⁶ Shuto, et al., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1988**, 36 (1): 209-217.

⁹⁷ Miah, et al., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1998**, (19): 3277-3284.

⁹⁸ Gosselin, et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987**, 30 (6): 982-991.

La stéréochimie relative de cette molécule est déterminée grâce au spectre NOESY. La stéréochimie absolue de cette molécule est déduite de son pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} -93^\circ$ (c 0,014, H₂O), opposé à celui décrit pour son énantiomère, le 1-β-D-lyxofuranosyluracile, dans la littérature $[\alpha]_D^{27} +95^\circ$ (c 0,4, H₂O)⁹⁹. Cet énantiomère ne semble pas avoir été décrit précédemment.

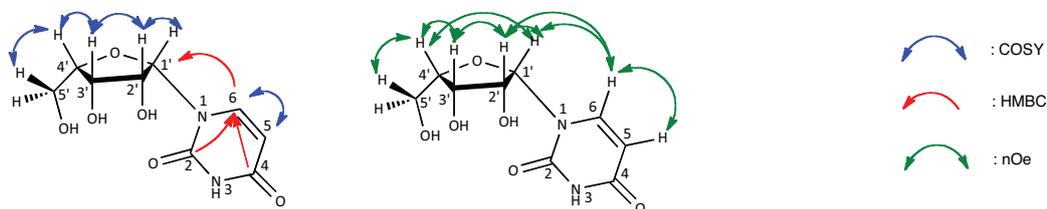


Figure 22 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés du 1-α-L-lyxofuranosyluracile 26.

III. 3. 4. Détermination structurale du composé 27

La purification de la fraction **fDB** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **27**, optiquement actif $[\alpha]_D^{20} +22^\circ$ (c 0,044, H₂O) avec une masse moléculaire de 480,1 g/mol ($[M+H]^+$ m/z 481,0967), ce qui correspondrait à la formule brute C₂₁H₂₀O₁₃. La présence d'une bande d'absorption intense entre 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec deux signaux déblindés presque confondus à $\delta_{C7'}$ 170,8 ppm et $\delta_{C8'}$ 170,9 ppm en RMN ¹³C. La présence d'une bande d'absorption intense à 1699 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction cétone, corrélée avec un signal déblindé à δ_{C7} 202,1 ppm en RMN ¹³C. Le spectre RMN ¹H révèle :

- 5 protons aromatiques dont trois qui corrént en COSY : δ_{H3} 6,68 ppm (doublet $^3J_{H3, H4} = 8,6$ Hz), δ_{H4} 7,53 ppm (triplet $^3J_{H4, H3; H4, H5} = 8,6$ Hz) ; δ_{H5} 6,78 ppm (doublet $^3J_{H5, H4} = 8,6$ Hz) et deux singulets à $\delta_{H3'}$ 7,68 ppm et $\delta_{H5'}$ 8,08 ppm qui corrént tous les deux en HMBC avec les carbones C_{1'} et C_{4'} à $\delta_{C1'-C4'}$ 135,8 ppm. Ceci nous indique donc la présence de deux cycles aromatiques, le premier 1, 2, 3-trisubstitué et le deuxième 1, 2, 3, 5-tetrasubstitué.
- 1 proton anomérique d'une unité glycopyranosidique à $\delta_{H1''}$ 5,10 ppm qui forme un doublet avec $^3J_{H1'', H2''}$ valant 7,9 Hz, soit une configuration du type β.
- 2 protons H_{2''} ($\delta_{H2''}$ 2,23 ppm) et H_{4''} ($\delta_{H4''}$ 3,12 ppm) forment des triplets avec réciproquement des constantes de couplage de 7,9 Hz et 9,5 Hz. Ceci nous informe que tous les protons H_{3''} ($\delta_{H3''}$ 3,35 ppm), H_{4''} ($\delta_{H4''}$ 3,12 ppm) et H_{5''} ($\delta_{H5''}$ 3,38 ppm) sont axiaux. Ces résultats permettent d'identifier l'unité glycopyranosidique comme du glucopyranose.

⁹⁹ Fecher, et al., *Journal of the American Chemical Society*, **1961**, 83 (8): 1889-1895.

Ainsi, l'étude des spectres RMN 1D (^1H et ^{13}C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a permis de déterminer la structure du composé **27**, représentée dans la Figure 23 avec les corrélations HMBC et COSY, comme étant de la 4',6'-dicarboxy-2',6-dihydroxy-2-*O*- β -D-glucopyranosyloxy-benzophénone. Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées dans la littérature pour cette molécule¹⁰⁰.

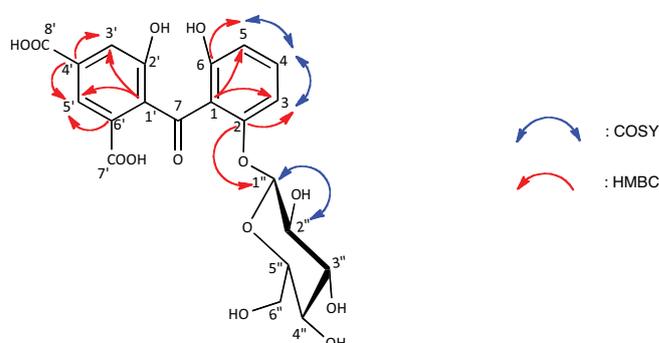


Figure 23 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la 4',6'-dicarboxy-2',6-dihydroxy-2-*O*- β -D-glucopyranosyloxy-benzophénone **27**.

III. 3. 5. Détermination structurale du composé **28**

La purification de la fraction **fDD** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ H Tec) fournit le composé **28**, optiquement actif $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -25^\circ$ (c 0,021, H₂O) avec une masse moléculaire de 480,1 g/mol ($[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 481,1327), ce qui correspondrait à la formule brute C₂₂H₂₄O₁₂. La présence d'une bande d'absorption intense entre 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec un signal déblindé à $\delta_{\text{C}7}$ 169,1 ppm en RMN ^{13}C . La présence d'un signal très déblindé à $\delta_{\text{C}7}$ 200,9 ppm en RMN ^{13}C indique la présence d'une fonction cétone. Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C sont similaires à ceux du composé **27**, à l'exception de l'apparition d'un groupement méthyle en position 4 ($\delta_{\text{C}8}$ 21,5 ppm et $\delta_{\text{H}8}$ 2,30 ppm) et d'un groupement méthoxyle en 4' ($\delta_{\text{C}8'}$ 56,0 ppm et $\delta_{\text{H}8'}$ 3,91 ppm), à la place de l'acide carboxylique.

La présence d'un proton anomérique à $\delta_{\text{H}1''}$ 5,06 ppm avec une constante de couplage $^3J_{\text{H}1'', \text{H}2''}$ de 7,0 Hz ainsi que celle d'un proton H_{3''} ($\delta_{\text{H}3''}$ 3,46 ppm) formant un triplet avec une constante de couplage $^3J_{\text{H}3'', \text{H}2''}; \text{H}3'', \text{H}4''$ de 9,1 Hz révèle que le glucopyranose est un β -glucopyranose. D'autre part, bien que le spectre HMBC ne présente pas de tâche de corrélations permettant de relier le glucopyranose à la partie aglycone, il est positionné sur le carbone C₂ ($\delta_{\text{C}2}$ 160,2 ppm) car une tâche de corrélation est observée en NOESY entre le proton anomérique H_{1''} à $\delta_{\text{H}1''}$ 5,06 ppm et le proton H₃ ($\delta_{\text{H}3}$ 6,52 ppm). Ce fait est corrélé avec les résultats d'une simulation du spectre RMN ^{13}C avec le logiciel ACDLabs 12.0/CNMR Predictor qui donne des déplacements chimiques à δ_{C} 160,1 ppm pour le

¹⁰⁰ Terreaux, *et al.*, *Planta medica*, **2002**, 68 (4): 349-354.

carbone qui porte le glucopyranose et à δ_c 161,7 ppm pour le carbone qui porte l'alcool. Or, nous avons δ_{C2} 160,2 ppm et δ_{C6} 162,1 ppm.

Ainsi, l'étude des spectres RMN 1D (^1H et ^{13}C) et 2D (COSY, HSQC, HMBC et NOESY) nous a permis de déterminer la structure du composé **28** comme étant de la 6'-carboxy-2',6-dihydroxy-2-O- β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthoxy-4-méthyl-benzophénone (Figure 24) Elle semble n'avoir jamais été décrite à ce jour et tous les spectres sont cohérents avec ceux que nous avons obtenus pour le composé **27**, ainsi qu'avec les données de la littérature des composés similaires : 4'-hydroxyméthylé et 4'-carboxylé sans méthyle en 4¹⁰¹, et du composé constitué seulement de la partie aglycone¹⁰². Nous assumons que le glucopyranose est dans sa forme naturelle (D)¹⁰³, comme c'est le cas pour le composé **27**.

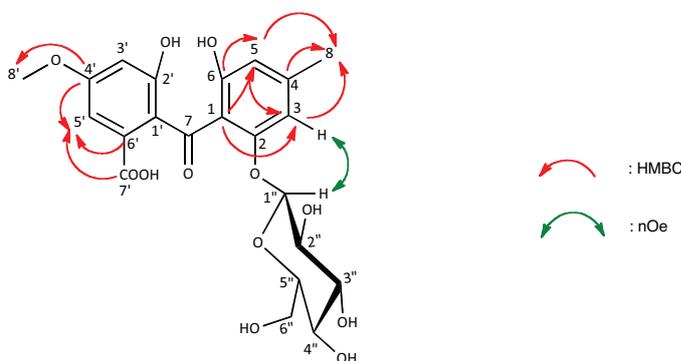


Figure 24 : Structure et corrélations HMBC et NOESY clés de la 6'-carboxy-2',6-dihydroxy-2-O- β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthoxy-4-méthyl-benzophénone **28**.

III. 3. 6. Détermination structurale du composé 29

La purification de la fraction **fDD** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **29**, optiquement actif $[\alpha]_D^{20} +10^\circ$ (c 0,244, H₂O) avec une masse moléculaire de 612,2 g/mol ($[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 613,1752), ce qui correspondrait à la formule brute C₂₇H₃₂O₁₆. La présence de trois bandes d'absorption intenses, une entre 3600 et 2400 cm⁻¹ et deux autres à 1700 et 1680 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique et d'une fonction cétone, corrélée avec des signaux déblindés respectivement à $\delta_{C7'}$ 169,0 ppm et à δ_{C7} 200,8 ppm en RMN ^{13}C . Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C sont similaires à ceux du composé **28**, à l'exception de :

- la disparition d'un groupement hydroxyle en 2' donnant place à un proton à $\delta_{H2'}$ 7,57 ppm qui couple en COSY avec le proton H_{3'} à $\delta_{H3'}$ 7,82 ppm.

¹⁰¹ Terreaux, *et al.*, *Planta medica*, **2002**, 68 (4): 349-354.

¹⁰² Oliveira, *et al.*, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2011**, 22 (5): 993-996.

¹⁰³ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, **2009**.

- la zone des sucres qui est plus complexe de part l'apparition d'un autre glycopyranose.

Comme pour la molécule **28**, un premier glycopyranose est positionné en C₂ car une tâche de corrélation est observé en NOESY entre le proton anomérique H_{1''} à δ_{H1''} 5,12 ppm et le proton H₃ (δ_{H3} 6,52 ppm), bien qu'aucune tâche de corrélation en HMBC ne permette de le positionner. La deuxième unité glycopyranosidique est reliée au carbone C_{4'} (δ_{C4'} 153,0 ppm) par le carbone anomérique C_{1'''} (δ_{C1'''} 101,7 ppm) puisqu'il y a une tâche de corrélation en HMBC entre le carbone C_{4'} (δ_{C4'} 153,0 ppm) et le proton H_{1'''} (δ_{H1'''} 5,09 ppm) porté par le carbone C_{1'''} (δ_{C1'''} 101,7 ppm) ainsi qu'une tâche de corrélation en NOESY entre H_{1'''} à δ_{H1'''} 5,09 ppm et le proton H₅ (δ_{H5} 7,59 ppm).

Ces unités glycopyranosidiques sont de type β puisque les constantes de couplage $^3J_{H1'', H2''}$ et $^3J_{H1''', H2'''}$ sont de 7,0 Hz.

D'autre part, bien que les signaux se recouvrent, nous observons de grandes constantes de couplages, notamment pour un proton H_{2''} ou 2''' (δ_{H2''} ou 2''' 2,14 ppm) qui forme un triplet avec une constante de couplage de 8,3 Hz. Les protons entre 3,30 et 3,40 ppm ainsi que le proton H_{3''} ou 3''' (δ_{H3''} ou 3''' 3,48 ppm) semblent avoir des constantes de couplage de l'ordre de 9,5 Hz. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que les unités glycopyranosidiques sont des glucopyranoses. D'autre part, nous assumons qu'ils sont dans leurs formes naturelles (D-glucopyranose)¹⁰⁴.

L'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC, HMBC et NOESY) nous a ainsi permis de déterminer la structure du composé **29** comme étant de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di-*O*-β-D-glucopyranosyloxy-4-méthyl-benzophénone (Figure 25). Elle semble n'avoir jamais été décrite à ce jour et tous les spectres sont cohérents avec ceux que nous avons obtenus pour le composé **28**.

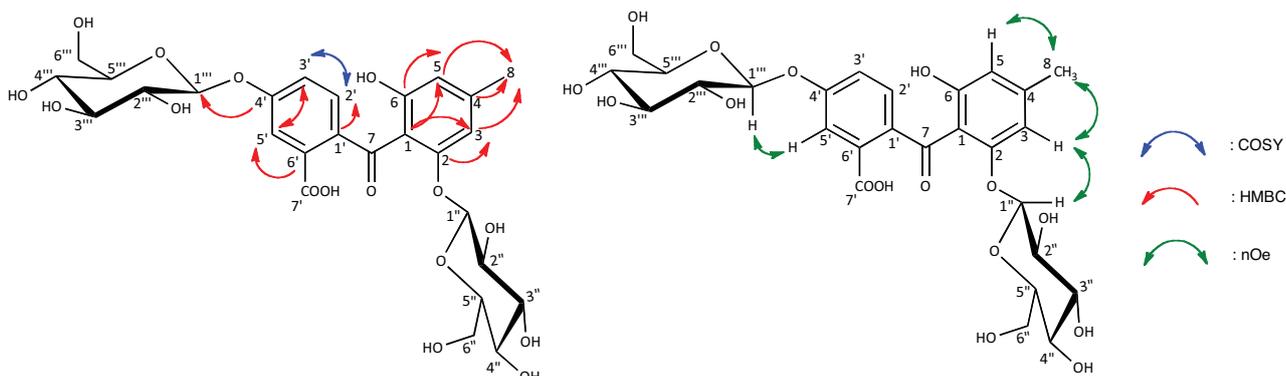


Figure 25 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di-*O*-β-D-glucopyranosyloxy-4-méthyl-benzophénone **29**.

¹⁰⁴ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, 2009.

III. 3. 7. Détermination structurale du composé **30**

La purification de la fraction **fDD** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **30**, optiquement actif [α]_D²⁰ +26° (c 0,526, H₂O) avec une masse moléculaire de 612,2 g/mol ([M+H]⁺ *m/z* 613,1751), ce qui correspondrait à la formule brute C₂₇H₃₂O₁₆. La présence d'une bande d'absorption intense entre 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec un signal déblindé à δ_{C7} 169,2 ppm en RMN ¹³C. La présence d'un signal très déblindé à δ_{C7} 201,5 ppm en RMN ¹³C indique la présence d'une fonction cétone. Les données RMN sont quasiment identiques à celles de la molécule **29**, à l'exception de :

- la présence d'un groupement méthyl ($\delta_{C8'}$ 20,6 ppm et $\delta_{H8'}$ 2,43 ppm) qui corrèle en HMBC avec les protons et les carbones en position 3' et 5'.
- un proton H₄ à δ_{H4} 7,48 ppm (triplet $^3J_{H4, H3; H4, H5} = 7,9$ Hz) qui couple en COSY avec le proton H₃ à δ_{H3} 6,64 ppm (doublet $^3J_{H3, H4} = 7,9$ Hz) et H₅ à δ_{H5} 6,74 ppm (doublet $^3J_{H5, H4} = 7,9$ Hz).
- un proton anomérique d'une unité glycosidique à $\delta_{H1''}$ 5,10 ppm qui corrèle en NOESY avec le proton H₃ à δ_{H3} 6,64 ppm ce qui indique que le glycopyranose est placé en position 2. La constante de couplage $^3J_{H1'', H2''}$ est déterminée en JRES et vaut 7,5 Hz, ce qui indique une configuration β .
- un proton anomérique d'une unité glycosidique à $\delta_{H1'''}$ 5,08 ppm qui corrèle en NOESY avec le proton H_{3'} à $\delta_{H3'}$ 7,40 ppm ce qui indique que le deuxième glycopyranose est placé en position 2'. La constante de couplage $^3J_{H1''', H2'''}$ est déterminée en JRES et vaut 7,5 Hz, ce qui indique une configuration β .

D'autre part, comme pour le composé **29** et bien que les signaux se recouvrent, nous observons de grandes constantes de couplages, notamment pour le proton H_{2''} ($\delta_{H2''}$ 3,46 ppm) et un proton H_{3''} ou 3''' ($\delta_{H3''}$ ou 3''' 3,46 ppm) qui forment des triplets avec des constantes de couplage de 8,8 Hz. Les protons entre 3,30 et 3,40 ppm semblent avoir des constantes de couplage de l'ordre de 8,8 Hz et, en JRES, nous pouvons observer dans cette zone des triplets superposés avec des constantes de couplage de 8,8 Hz. Ceci nous permet d'émettre l'hypothèse que tous les protons des unités glycosidiques sont axiaux et donc que ce sont des glucopyranoses. D'autre part, nous assumons qu'ils sont dans leurs formes naturelles (D-glucopyranose)¹⁰⁵.

Ainsi, l'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC, HMBC et NOESY) nous a permis de déterminer la structure du composé **30** comme étant de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di-*O*- β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthyl-benzophénone (Figure 26). Elle semble n'avoir jamais été décrite à ce jour et tous les spectres sont cohérents avec ceux que nous avons obtenus pour le composé **29**.

¹⁰⁵ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, 2009.

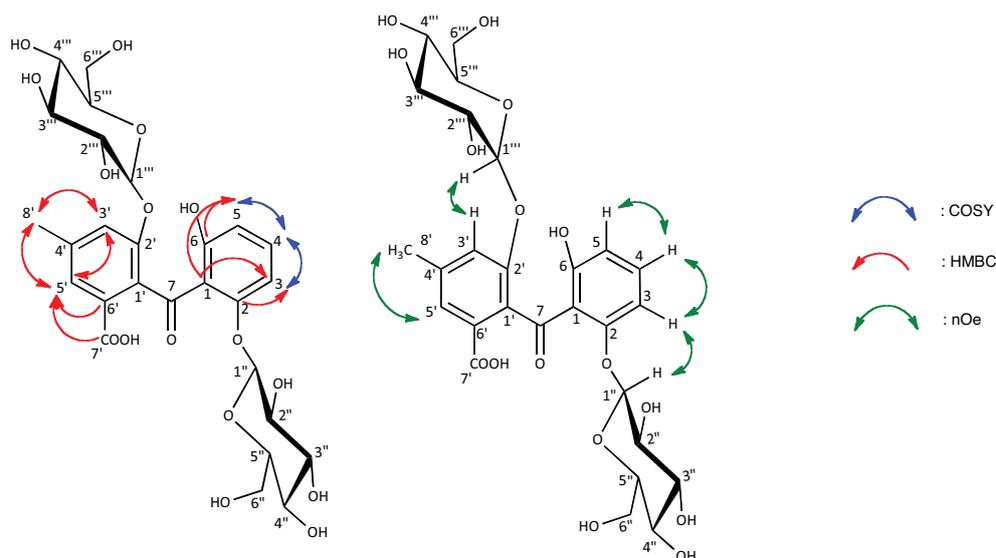


Figure 26 : Structure et corrélations HMBC, COSY et NOESY clés de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di-O-β-D-glucopyranosyloxy-4'-méthyl-benzophénone **30**.

III. 3. 8. Détermination structurale du composé **31**

La purification de la fraction **fDD** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **31**, optiquement actif $[\alpha]_D^{20} -72^\circ$ (c 0,021, H₂O) avec une masse moléculaire de 492,1 g/mol ($[M+H]^+$ m/z 493,0983), ce qui correspondrait à la formule brute C₂₂H₂₀O₁₃. La présence d'une bande d'absorption intense entre 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec deux signaux déblindés à $\delta_{C7'}$ 177,4 ppm et à $\delta_{C8'}$ 172,0 ppm en RMN ¹³C. La présence d'un signal déblindé à δ_{C7} 176,4 ppm en RMN ¹³C indique la présence d'un autre groupement carbonyle. Le spectre RMN ¹H est similaire à celui du composé **27**, à l'exception de l'apparition d'un groupement méthoxyle en position 4 (δ_{C8} 56,1 ppm et δ_{H8} 3,88 ppm). Le spectre RMN ¹³C diffère notablement de part la fermeture du cycle central pour former une xanthone, dont le groupement carbonyle est beaucoup plus blindé (δ_{C7} 176,4 ppm) que celui des formes « ouvertes » comme pour les précédents (**27-30**).

La présence d'un proton anomérique à $\delta_{H1''}$ 5,15 ppm avec une constante de couplage $^3J_{H1'', H2''}$ de 7,8 Hz ainsi que celle d'un proton H_{3''} ($\delta_{H3''}$ 3,63 ppm) formant un triplet avec une constante de couplage $^3J_{H3'', H2''}; H3'', H4''$ de 9,1 Hz. Ceci révèle que le glucopyranose est un β-glucopyranose comme pour le composé **27**. Il est porté par le carbone C₂ qui corrèle en HMBC avec le proton anomérique à $\delta_{H1''}$ 5,15 ppm. D'autre part, nous assumons qu'il est dans sa forme naturelle (D-glucopyranose)¹⁰⁶.

Ainsi, l'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC, HMBC et NOESY) nous a permis de déterminer la structure du composé **31** comme étant de la 4',6'-dicarboxy-

¹⁰⁶ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, 2009.

4-méthoxy-2-*O*- β -D-glucopyranosyloxy-xanthone (Figure 27). Elle semble n'avoir jamais été décrite à ce jour et toutes les données sont cohérentes avec celles de la littérature d'un composé similaire : la cassiaxanthone (**39**) isolée des feuilles de *Cassia reticulata* et de *Cassia alata*.¹⁰⁷

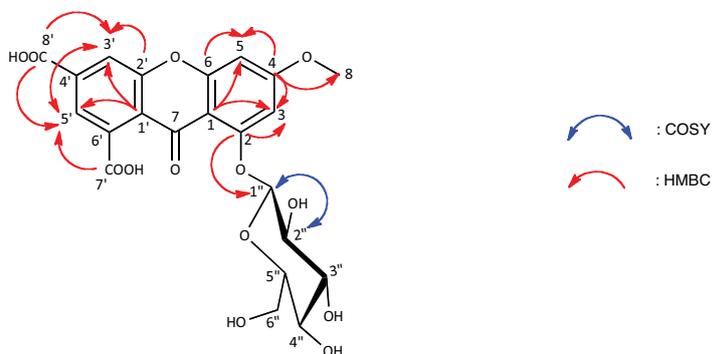


Figure 27 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la 4',6'-dicarboxy-4-méthoxy-2-*O*- β -D-glucopyranosyloxy-xanthone **31**.

¹⁰⁷ Nair, *et al.*, *Phytochemistry*, **1970**, 9 (5): 1153-1155.

IV. Discussion

Le fractionnement bioguidé des racines de *Cassia sieberiana* DC. nous a permis d'obtenir 8 molécules constitutives de fractions possédant une activité antalgique. Quatre d'entre elles n'ont pas été décrites à ce jour (**28**, **29**, **30** et **31**) et pour trois d'entre elles, seuls des stéréoisomères ont été décrits (**24**, **25** et **26**).

A notre connaissance, aucune de ces molécules ou de leurs dérivés n'ont été isolés de *Cassia sieberiana* DC., et seul le composé **31** est un dérivé d'une molécule qui a été extraite de plantes du genre *Cassia*.

Ainsi, parmi les 8 molécules isolées, 4 motifs structuraux d'aglycones se dessinent : deux acides *para*-benzoïques (**24** et **25**), un uracile (**26**), quatre benzophénones (**27**, **28**, **29** et **30**) et une xanthone (**31**) (Figure 28).

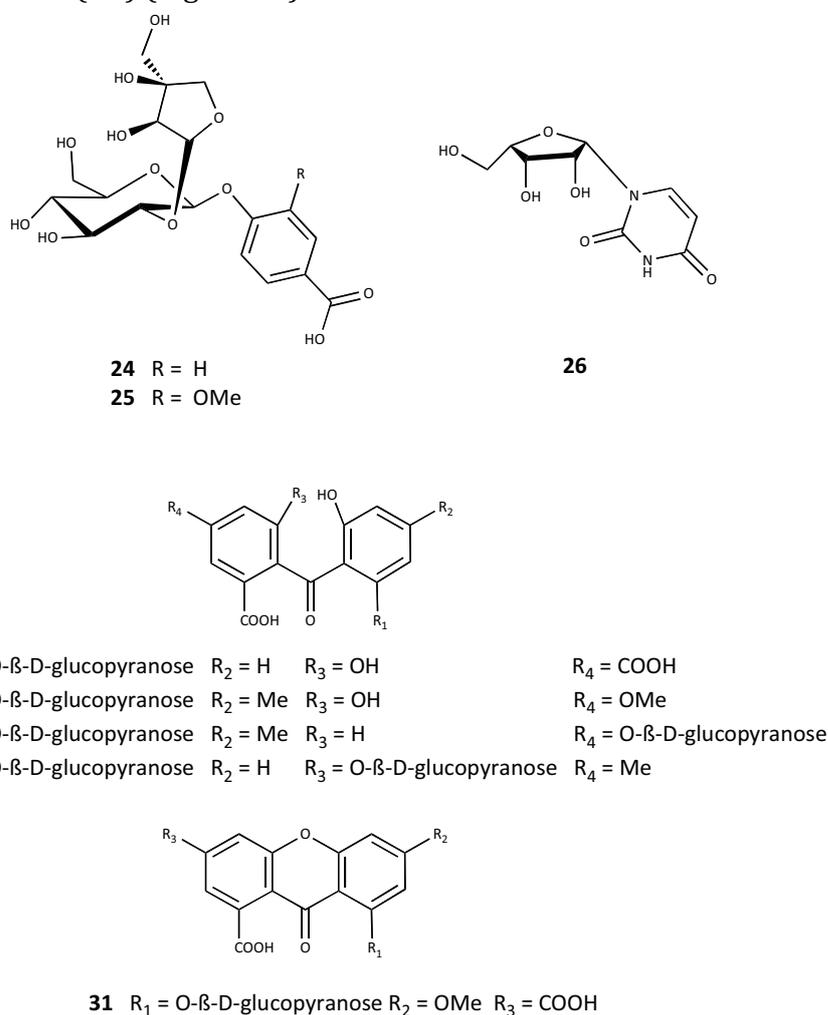


Figure 28 : Molécules isolées à partir des racines de *Cassia sieberiana* DC..

Il nous a semblé opportun de rapporter, ici, une brève étude de composés de structures voisines déjà décrits dans la littérature, afin de comparer la provenance et l'activité biologique de ceux-ci aux molécules que nous avons isolées.

- Acides *para*-benzoïques de structures similaires aux composés 24 et 25 :

Peu de molécules de structures proches de **24** et **25** ont été décrites dans la littérature. Lui *et al.* décrivent l'isolement des formes β de ces deux composés à partir des rhizomes de *Tetragium hemsleyanum*¹⁰⁸. Une activité anti-inflammatoire est décrite pour l'acide benzoïque-4-*O*- β -D-apiofuranosyl(1 \rightarrow 2)-*O*- β -D-glucopyranoside (**32**) mais aucune activité antalgique n'a été mise en évidence. Le mudanoside B (**33**), issu des racines de *Paeonia suffruticosa*¹⁰⁹, a une structure proche des deux molécules que nous avons isolées (Figure 29), mais aucune activité ne lui est associée.

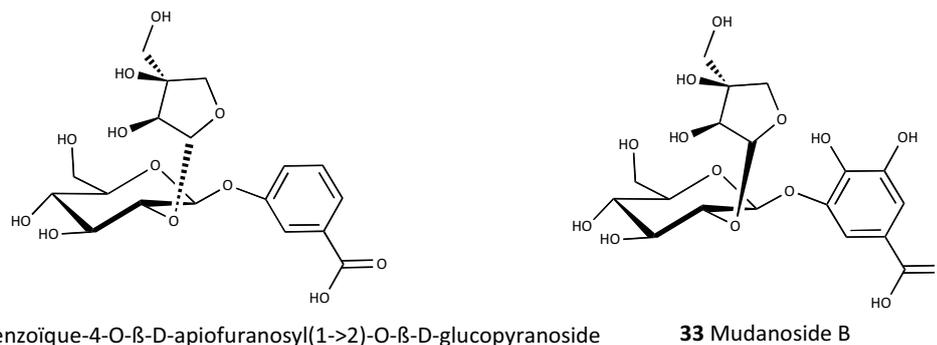


Figure 29 : Structure de l'acide benzoïque-4-*O*- β -D-apiofuranosyl(1 \rightarrow 2)-*O*- β -D-glucopyranoside (**32**) et du mudanoside B (**33**).

- Uridine (**34**), un énantiomère du composé 26 :

L'uridine (**34**) (Figure 30) présente une légère activité anti-nociceptive (12% lors d'un test de la plaque chaude)¹¹⁰. Plusieurs dérivés N³-substitués ont été synthétisés, ce qui a permis d'augmenter l'activité anti-nociceptive jusqu'à 93% pour le dérivé diméthoxyphénacyle (**35**).

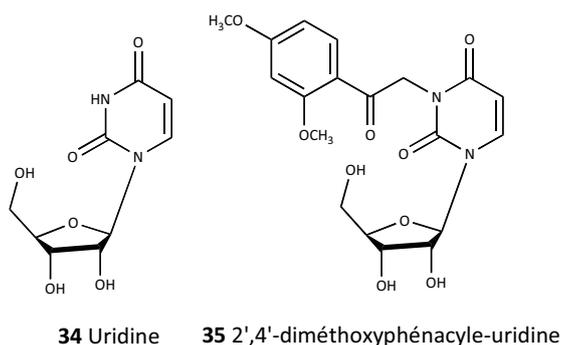


Figure 30 : Structure de l'uridine (**34**) et de son dérivé diméthoxyphénacyle (**35**).

¹⁰⁸ Liu, *et al.*, *Chemistry of Natural Compounds*, **2015**, 51 (6): 1077-1079.

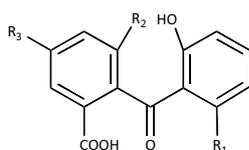
¹⁰⁹ Lin, *et al.*, *Journal of Natural Products*, **1998**, 61 (3): 343-346.

¹¹⁰ Shimizu, *et al.*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2005**, 53 (3): 313-318.

- Benzophénones de structures similaires aux composés (27, 28, 29 et 30) :

Seulement deux benzophénones 2-glycosilées ont été décrites : la cassiaphénone A-2-glucoside (**36**) et la cassiaphénone B-2-glucoside (**37**) issues de *Cassia senna* var. *angustifolia* L.¹¹¹ (Figure 31). Aucune activité biologique n'a été rapportée pour ces deux molécules.

Cependant, la nepalenside A (**38**) (Figure 31), extraite de *Rumex hastatus*, inhibe les sécrétions des interleukines-6 (IL-6) à 10 µM¹¹², cytokines clés dans la régulation de l'inflammation aigüe et chronique. Cette molécule serait donc anti-inflammatoire mais aucune étude du potentiel antalgique de cette molécule n'a été réalisée.



36	R ₁ = O-β-D-glucopyranose	R ₂ = OH	R ₃ = CH ₂ OH	Cassiaphénone A-2-glucoside
37	R ₁ = O-β-D-glucopyranose	R ₂ = OH	R ₃ = COOH	Cassiaphénone B-2-glucoside
38	R ₁ = OH	R ₂ = O-β-D-glucopyranose	R ₃ = CH ₃	Nepalenside A

Figure 31 : Structure des molécules **36**, **37** et **38**.

- Xanthones de structures similaires au composé 31 :

Les plantes contenant des xanthones sont souvent utilisées en médecine traditionnelle et ont un goût amer. La cassiaxanthone (**39**) décrite par Nair *et al.*¹¹³ n'a pas été étudiée pour son activité antalgique, à notre connaissance. Cependant, plusieurs xanthones, glycosilées ou non, ont été décrites comme possédant une activité analgésique. C'est notamment le cas de la 2,8-dihydroxy-1,6-diméthoxyxanthone (**40**) isolée des écorces de *Haploclathra paniculata*¹¹⁴, de la 1,7-dihydroxy-2,3-diméthoxyxanthone (**41**) isolée d'un extrait hydroalcoolique de *Polygala cyparissias* qui inhibe de 50% des crampes abdominales à 1,5 mg/kg dans *writhing test* induit à l'acide acétique¹¹⁵ ou de la mangiférine (**42**) qui inhibe les douleurs inflammatoires par un mécanisme impliquant le système opioïdérique par activation des récepteurs δ, κ et probablement μ, mais pas les récepteurs à la sérotonine 5-HT¹¹⁶. Leurs structures sont représentées dans la Figure 32.

Les xanthones *O*-glycosylées sont rares. Un peu plus d'une vingtaine ont été recensées, principalement issues de la famille des Gentianacées dont la gentiacauloside (**43**) issue de *Gentiana acaulis*, la gentioside issue de *Gentiana lutea*, la swertianoline (**44**) issue de *Swertia japonica*, la norswertianine-1-*O*-glucosyl-3-*O*-glucoside (**45**) issue de *Swertia*

¹¹¹ Terreaux, *et al.*, *Planta medica*, **2002**, 68 (4): 349-354.

¹¹² Yang, *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2013**, 23 (13): 3905-3909.

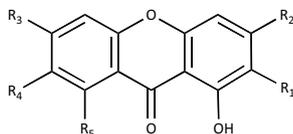
¹¹³ Nair, *et al.*, *Phytochemistry*, **1970**, 9 (5): 1153-1155.

¹¹⁴ Moreira, *et al.*, *Journal of Medicinal Food*, **2014**, 17 (6): 686-693.

¹¹⁵ De Campos, *et al.*, *Life Sciences*, **1997**, 61 (16): 1619-1630.

¹¹⁶ Izquierdo, *et al.*, *European Journal of Pharmacology*, **2013**, 718 (1-3): 393-400.

perennis, la 3,7,8-trihydroxyxanthone-1-*O*- β -laminaribioside (**46**) issue d'espèces de fougères, la 1-hydroxy-7-méthoxy-3-*O*-primeverosylxanthone (**47**) et la 1-méthoxy-5-hydroxyxanthone-3-*O*-rutinoside (**48**) issues d'espèces de *Gentiana* et de *Canscora decussata*¹¹⁷. Cependant, aucune activité antalgique de ces molécules ne semble avoir été étudiée.



39	R ₁ = H	R ₂ = H	R ₃ = COOH	R ₄ = H	R ₅ = COOH	Cassiaxanthone
40	R ₁ = H	R ₂ = OMe	R ₃ = H	R ₄ = OH	R ₅ = OMe	2,8-dihydroxy-1,6-diméthoxyxanthone
41	R ₁ = OMe	R ₂ = OMe	R ₃ = H	R ₄ = OH	R ₅ = H	1,7-dihydroxy-2,3-diméthoxyxanthone
42	R ₁ = C-glucopyranose	R ₂ = OH	R ₃ = OH	R ₄ = OH	R ₅ = H	Mangiférine

Figure 32 : Quelques xanthonnes naturelles.

Cette étude bibliographique nous incite donc à évaluer l'activité des molécules que nous avons isolées. Malheureusement, hormis pour le composé **28**, la quantité de matière obtenue ne permet pas de réaliser un *writhing test* dans des conditions convenables. Seulement des tests *in vitro* pourraient être envisagés à moins d'obtenir plus de matière par extraction ou par synthèse. D'autre part, nous pourrions envisager d'évaluer l'activité anti-inflammatoire, notamment pour les composés possédant un motif benzophénone et xanthone dont les dérivés de structures voisines ont été décrits comme anti-inflammatoires potentiels.

¹¹⁷ Negi, et al., *Journal of Applied Chemistry*, **2013**, 2013: 1-9.

V. Conclusion du chapitre

L'étude phytochimique de *Cassia sieberiana* DC. par un fractionnement bioguidé a permis, dans un premier temps, de valider l'usage et le mode de préparation traditionnels des racines comme antalgique puisque la fraction aqueuse de l'extrait méthanolique est la plus active avec 51%* d'inhibition des crampes dans un *writhing test* induit à l'acide acétique. Puis, dans un deuxième temps, cette étude a permis d'isoler 8 molécules à partir de deux fractions actives. Pour 7 d'entre elles, seuls des isomères ou des dérivés de structures voisines ont été décrits dans la littérature à ce jour. Ces molécules, potentiellement antalgiques, n'ont pas pu être testées par manque de matière. Elles se regroupent en 4 familles : des dérivés d'acides *para*-benzoïques (**24** et **25**), un uracile (**26**), des benzophénones (**27**, **30**, **28** et **29**) et une xanthone (**31**). Parmi ces familles, un uracile (l'uridine **34**) et différentes xanthonnes, glycosilées ou non, présentent une activité antalgique. Les familles des dérivés d'acides *para*-benzoïques et des benzophénones présenteraient une activité anti-inflammatoire mais aucune molécule antalgique n'est décrite à notre connaissance. Ces données de la littérature semblent donc corroborer l'utilisation de *Cassia sieberiana* DC. en médecine traditionnelle pour la prise en charge de la douleur. Il serait toutefois nécessaire d'évaluer le potentiel anti-inflammatoire et antalgique des 8 molécules isolées afin de compléter notre étude. Ce travail sera prochainement réalisé au laboratoire.

CHAPITRE 4 :
Etude de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen

Chapitre 4 : Etude de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen

Ce chapitre est consacré à l'étude de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen. Son organisation reprend celle du chapitre précédent. Nous consacrerons une première partie à une brève description botanique de la plante, puis à l'étude bibliographique de ses composés chimiques. Dans une deuxième partie, nous étudierons les différentes familles de molécules présentes dans les deux lots de feuilles, avant de détailler le fractionnement bioguidé de l'extrait le plus actif et la purification des molécules d'intérêt.

I. Description botanique de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen

Pericopsis laxiflora (Benth.) Meeuwen (Syn. : *Afrormosia laxiflora* (Baker) Harms, *Ormosia laxiflora* Benth. ex Baker) est un petit arbre de 2 à 10 m de haut de la famille des Fabacées (Légumineuses), tout comme *Cassia sieberiana* DC., mais de la sous famille des Faboïdées, également appelée Papilionacées, qui comprend de nombreuses espèces cultivées pour l'alimentation tel que le soja, la lentille ou encore le haricot.

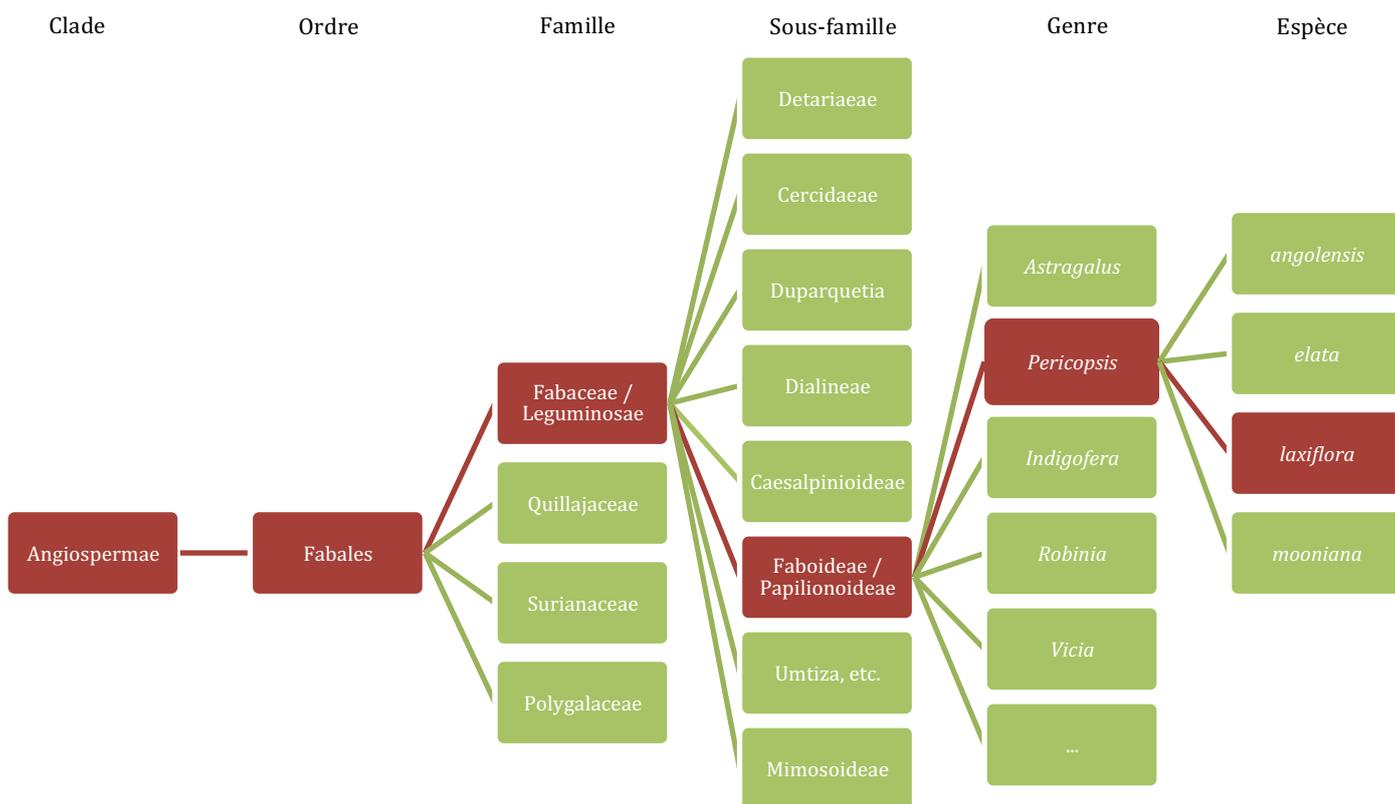


Figure 33 : Arbre phylogénétique de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen¹¹⁸.

¹¹⁸ Stevens, *Angiosperm Phylogeny Website*, 2016, <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>.

Répandu du Sénégal au Soudan, il est reconnaissable à^{119, 120} :

- un fût et des branches plus ou moins tortueux de couleur grise roussâtre
- une cime échevelée
- une écorce lisse se desquamant par plaques plus ou moins circulaires avec des cicatrices oranges
- des feuilles imparipennées alternes luisantes dessus et pubescentes dessous devenant glabres, à 4 à 6 paires de folioles alternes ou subopposées avec des folioles elliptiques de 5 à 8 cm de longueur et de 3 à 4 cm de largeur avec une base arrondie en coin large et un sommet en pointe acuminée généralement courte, obtuse ou émarginée
- une inflorescence terminale ou en panicule ramifiée, lâche avec des fleurs à corolle blanche
- un calice pubescent à base en cupule et sommet à 5 dents lancéolées aiguës
- des gousses plates foliacées, longues de 7 à 12 cm et larges de 25 à 30 mm, contenant 1 à 3 graines avec des bords plus ou moins ailés sur 2 à 5 mm de largeur et une surface à réticulation lâche et saillante.



Figure 34 : *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen¹²¹.

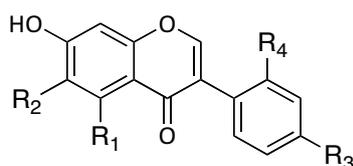
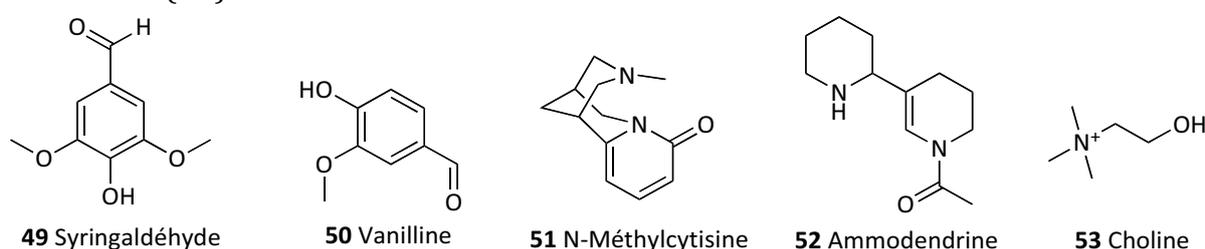
¹¹⁹ Arbonnier, *Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest*, 3 ed., Quae, **2009**.

¹²⁰ Eklou-Natey and Balet, *Pharmacopée africaine : Dictionnaire et monographies multilingues du potentiel médicinal des plantes africaines, Afrique de l'Ouest*, Editions d'en bas - Traditions et Médecine, **2012**: 2.

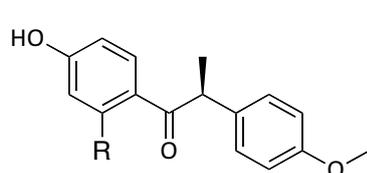
¹²¹ Photo prise par Ombeline Danton au Mali en Juin 2014.

II. Etudes phytochimiques antérieures concernant *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen

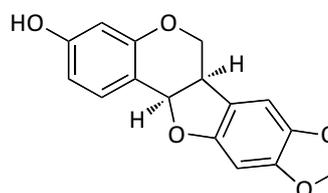
Pericopsis laxiflora (Benth.) Meeuwen est une plante qui n'a fait l'objet que de très peu d'études scientifiques. Seules quelques publications décrivent des molécules isolées de différents organes. Comme mentionné dans le chapitre 2, le bois contient de la formononétine (**7**), de la biochanine A (**8**) et de la génistéine (**9**), mais également du syringaldéhyde (**49**) et de la vanilline (**50**)¹²². Les feuilles contiennent des alcaloïdes (*N*-méthylcytisine (**51**), ammodendrine (**52**), choline (**53**)), des isoflavones (formononétine (**7**), 5,7-dihydroxy-2',6-diméthoxyisoflavone (**54**), irosolidone (**55**)¹²³), de la syringaldéhyde (**49**), de l'afromosine (**10**) ainsi que des tanins catéchiques¹²⁴. L'écorce contient de la (-)-angolensine (**56**), de la (+)-2-*O*-méthyl-angolensine (**57**) et de la (-)-maackiaine (**58**)¹²⁵.



7	R ₁ = H	R ₂ = H	R ₃ = OMe	R ₄ = H	Formononétine
8	R ₁ = OH	R ₂ = H	R ₃ = OMe	R ₄ = H	Biochanine A
9	R ₁ = OH	R ₂ = H	R ₃ = OH	R ₄ = H	Génistéine
10	R ₁ = H	R ₂ = OMe	R ₃ = OMe	R ₄ = H	Afromosine
54	R ₁ = OH	R ₂ = OMe	R ₃ = H	R ₄ = OMe	5,7-dihydroxy-2',6-diméthoxyisoflavone
55	R ₁ = OH	R ₂ = OMe	R ₃ = OMe	R ₄ = H	Irosolidine



56 R= OH (-)-Angolensine
57 R= OMe (+)-2-*O*-méthyl-angolensine



58 (-)-Maackiaine

Figure 35 : Molécules contenues dans *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

¹²² Fitzgerald, et al., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1976**, 2: 186-191.

¹²³ Ilyas and Sultana, *Indian Journal Of Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1987**, 26B (8): 799.

¹²⁴ Forestieri, et al., *Phytotherapy Research*, **1996**, 10 (2): 100-106.

¹²⁵ Tringali, *Phytochemical analysis*, **1995**, 6 (6): 289-291.

En 2007, Kubmarawa *et al.*¹²⁶ décrivent les différentes familles de molécules contenues dans l'écorce de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen. Cette étude fait état de la présence de saponines et de glycosides mais les tanins, les flavonoïdes, les alcaloïdes seraient absents.

Nous allons donc, comme pour *Cassia sieberiana* DC., étudier la composition chimique de notre propre matière végétale provenant du Mali.

III. Travaux réalisés sur *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen

Ces travaux concernant *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen ont été réalisés sur deux lots de feuilles récoltées en mai 2014. Le lot 1 provient du village de N'Tabakolo au Mali (N 12° 35.259' / W 7° 50.641' / Alt.: 333m) et le lot 2 du village de Digato au Mali (N 12° 18.397' / W 7° 57.561' / Alt.: 370m). Des échantillons de référence ont été identifiés par un botaniste et sont conservés au Département de Médecine Traditionnelle à Bamako respectivement sous la référence 140522/OD et 140529/OD.

III. 1. Etude des familles de molécules présentes dans *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen

Nous avons caractérisé les différentes familles de molécules présentes dans les feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen au moyen de tests chimiques « classiques »^{127, 128, 129} (Tableau 7).

¹²⁶ Kubmarawa, *et al.*, *African Journal of Biotechnology*, **2007**, 6 (14): 1690-1696.

¹²⁷ Somboro, *et al.*, *Journal of Medicinal Plants Research*, **2011**, 5 (9): 1639-1651.

¹²⁸ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, **2009**.

¹²⁹ Harbone, *Phytochemical methods*, Chapman & Hall, **1992**.

Tableau 7 : Analyses phytochimiques des feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

Familles de molécules		Lot PeL01 ⁽¹⁾	Lot PeL02 ⁽¹⁾
Alcaloïdes	Bouchard ¹²⁸	-	-
	Draggendorff ¹²⁹	-	-
	Mayer ¹²⁷	-	-
Tanins ¹²⁷	Hydrolysables	+	+
	Condensés	+	+
Flavonoïdes ¹²⁷	Libres	+	+
	Leucoanthocyanes	+	+
	Anthocyanes	-	-
Dérivés anthracéniques ¹²⁷	Libres	+	+
	O-hétérosides	+	+
	C-hétérosides	+	+
Saponines ¹²⁷	Saponines	-	-
Stéroïdes ¹²⁸	Stéroïdes	-	-
Stérol/ triterpènes ¹²⁷	Stérol/ triterpènes	-	-
Coumarines ¹²⁷	Coumarines	-	-
Composés réducteurs ¹²⁷	Oses/holosides	+	+
	Mucilages	-	-
Hétérosides cardiotoniques ¹²⁷	Kedde	-	-
	Baljet	-	-

(1) + : présence ; - absence

Les deux lots présentent le même profil en terme de familles de molécules. Comme en toute logique, la composition des feuilles semble complètement différente de celle des écorces décrite par Kubmarawa *et al.*¹³⁰. En effet, notre test pour les saponines est négatif tandis que nous trouvons des tanins ainsi que des flavonoïdes ce qui est en accord avec les isoflavones précédemment décrites¹³¹. Cependant, nous ne détectons pas d'alcaloïdes comme Kubmarawa *et al.*¹³⁰.

Ainsi, comme pour *Cassia sieberiana* DC., nous poursuivrons notre étude sur l'extrait méthanolique.

¹³⁰ Kubmarawa, *et al.*, *African Journal of Biotechnology*, **2007**, 6 (14): 1690-1696.

¹³¹ Ilyas and Sultana, *Indian Journal Of Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1987**, 26B (8): 799.

III. 2. Extraction, fractionnement et purification

Comme pour *Cassia sieberiana* DC., nous avons basé notre étude sur un fractionnement bioguidé. Le même protocole de fractionnement, relativement classique, a été utilisé à partir de l'extrait méthanolique de feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen. Comme le lot PeL01 est le seul présentant une activité intéressante (Figure 12 page 73), nous avons entrepris notre fractionnement uniquement sur ce lot.

III. 2. 1. Extraction et fractionnement préliminaire

L'extrait méthanolique est obtenu de la manière suivante :

Les feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen (PeL01) (3,8 kg), préalablement séchées et broyées, sont extraites avec du méthanol (38 L) pendant 24 h. Après filtration et évaporation à sec, 536,8 g d'extrait méthanolique brut sont obtenus.

Comme pour *Cassia sieberiana* DC., l'extrait brut est ensuite fractionné par extraction liquide-liquide avec des solvants de polarité croissante : hexane, acétate d'éthyle et *n*-butanol. Les phases organiques acétate d'éthyle et butanolique ainsi que la phase aqueuse résultante sont évaporées à sec et leur potentiel antalgique est testé au moyen d'un *writhing test* à une dose de 300 mg/kg (Annexe 5). Les étapes de fractionnement, les noms des extraits, les masses d'extraits secs obtenues et les résultats des tests biologiques sont détaillés dans la Figure 36.

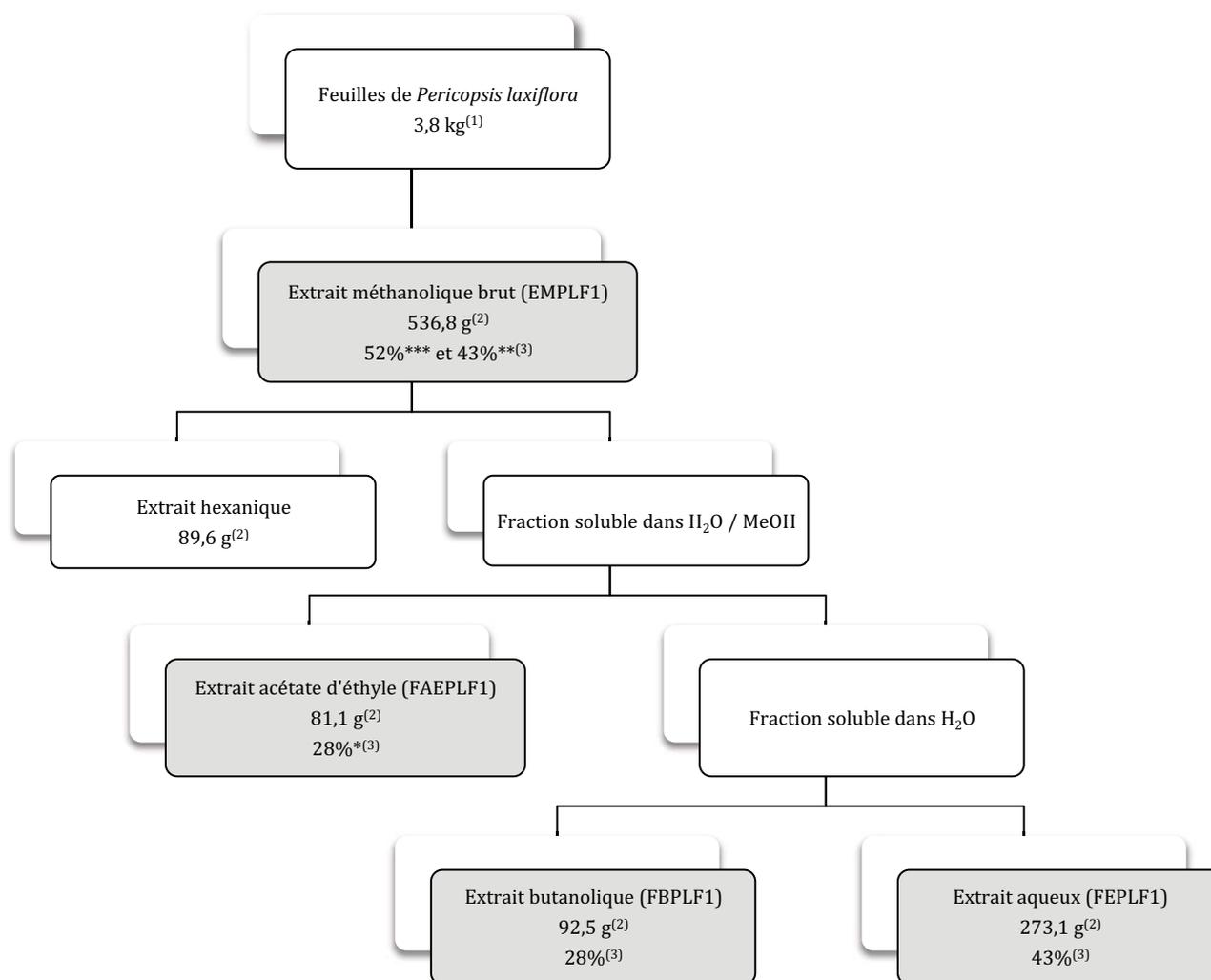


Figure 36 : Méthode de fractionnement utilisée pour *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

- (1) Masse de matière première mise en jeu pour l'extraction
- (2) Masses des extraits secs obtenus
- (3) Pourcentages d'inhibition en *writhing test* (* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001)

L'extrait aqueux (FEPLF1) étant le plus actif (43% d'inhibition des crampes), il est engagé dans une démarche de fractionnement par chromatographie afin d'en isoler les molécules actives. Par ailleurs, ces résultats indiquent que les molécules actives seraient polaires, ce qui est en accord avec le mode de préparation traditionnel.

III. 2. 2. Fractionnement de l'extrait aqueux FEPLF1

L'extrait aqueux (**FEPLF1**) (270,0 g) est chromatographié sur une colonne de Diaion HP20, éluée par un mélange eau - méthanol en augmentant progressivement la quantité de méthanol (100% d'eau jusqu'à 100% de méthanol). La séparation est suivie par HPLC-DAD, nous permettant l'obtention de 7 fractions. Leurs activités antalgiques sont évaluées à l'aide d'un *writhing test* à 300 mg/kg, présenté Figure 37.

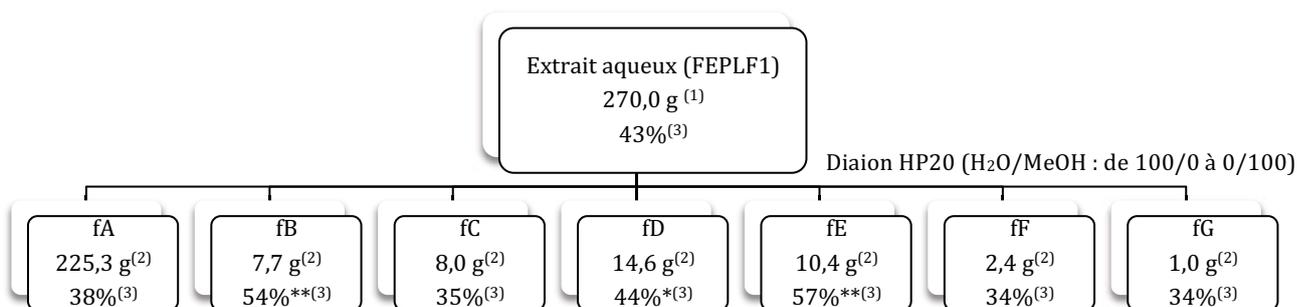


Figure 37 : Fractionnement de l'extrait aqueux (FECSR).

- (1) Masse mise en jeu pour le fractionnement
- (2) Masses des fractions sèches obtenues
- (3) Pourcentages d'inhibition en *writhing test* (* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001)

Les fractions les plus actives : **fB** (5,0 g, 54%** d'inhibition) et **fE** (10,0 g, 57%** d'inhibition) sont ensuite chromatographiées sur de la silice fonctionnalisée avec des groupements C₁₈ (Chromabond Flash C₁₈ ec (respectivement 130 g et 360 g) Macherey-Nagel), éluée avec un mélange d'eau - acétonitrile. La séparation est suivie par HPLC-DAD, permettant l'obtention de 9 fractions, comme détaillé respectivement Figure 38 et Figure 39. Leurs activités antalgiques sont évaluées en *writhing test* à 100 mg/kg.

D'autre part, la littérature décrivant la présence de biochanine A (**8**) et de génistéine (**9**) dans le bois de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen¹³², nous avons contrôlé l'éventuelle présence de ces molécules dans cet extrait aqueux (**FEPLF1**) et ses fractions (**fA** à **fG**) par HPLC-DAD, ce qui justifierait éventuellement une activité antalgique. Les formes génines ne sont pas présentes. Cependant, rien n'exclue que ces extraits ne pourraient contenir des formes glycosilées de ces molécules, mais, à notre connaissance, aucune étude n'a prouvé leur activité antalgique.

¹³² Fitzgerald, et al., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1976**, 2: 186-191.

- Fractions issues de **fB** :

Malheureusement, nous n'avons pas réussi à purifier la fraction **fBB** qui est la plus active des fractions de **fB**. En effet, les molécules contenues dans cette fraction sont très polaires ce qui nécessiterait l'utilisation d'une colonne préparative plus adaptée que la Nucléodur HTec telle qu'une colonne HILIC, par exemple, que nous n'avons pas à disposition actuellement. L'étude des métabolites secondaires de cette fraction sera réalisée ultérieurement au laboratoire.

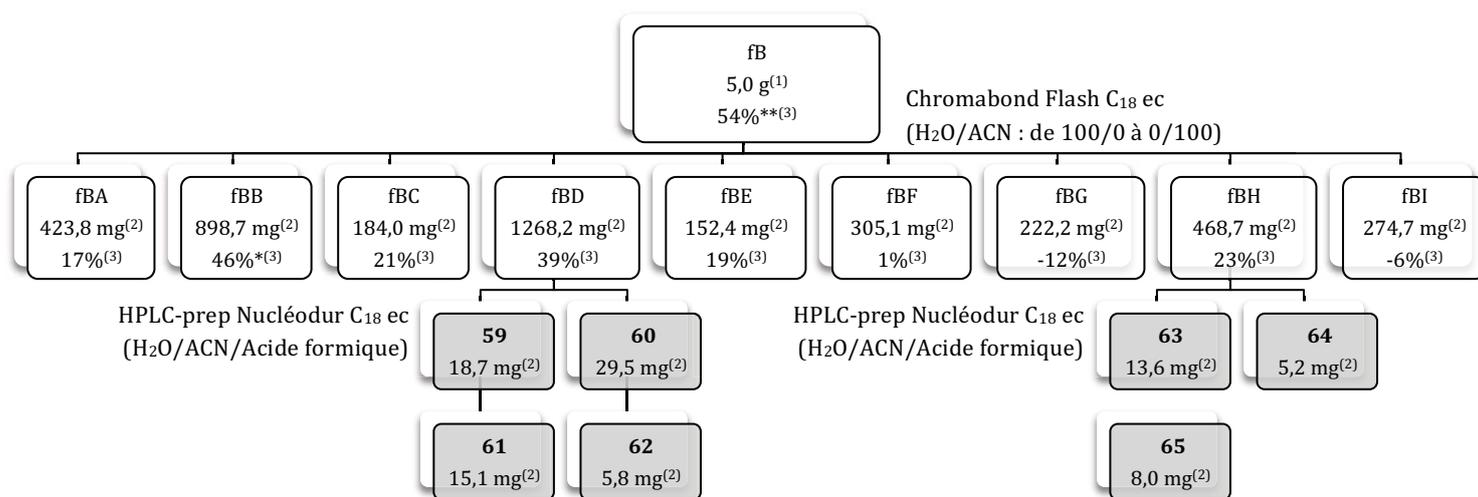


Figure 38 : Fractionnement de **fB**.

- (1) Masse mise en jeu pour le fractionnement
- (2) Masses des fractions sèches obtenues
- (3) Pourcentages d'inhibition en *writhing test* (* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001)

Nous avons donc fractionné **fBD** (210,4 mg), qui est la deuxième fraction la plus active (39% d'inhibition des crampes), par HPLC-préparative sur de la silice fonctionnalisée avec des groupements C₁₈ (Nucléodur C₁₈ HTec), éluée par un mélange H₂O - ACN avec 0,1 % d'acide formique. Ainsi, 4 molécules (**59-62**) ont été isolées à partir de **fBD**. Leurs numérotations et leurs masses sont résumées Figure 38.

Nous avons également fractionné la troisième fraction la plus active (23% d'inhibition des crampes) dérivant de **fBD**, la fraction **fBH** (280,0 mg). Celle-ci est chromatographiée par HPLC-préparative sur de la silice fonctionnalisée avec des groupements C₁₈ (Nucléodur C₁₈ HTec), éluée par un mélange H₂O - ACN avec 0,1% d'acide formique. Ainsi, 3 molécules (**63-65**) ont été isolées. Leurs numérotations et les masses obtenues sont résumées Figure 38.

- Fractions issues de **fE** :

Le fractionnement de **fE**, en utilisant un protocole similaire à celui de **fB**, conduit à l'obtention de 9 fractions.

Les fractions **fEA** et **fED** sont constituées d'une seule molécule chacune, numérotées respectivement **66** et **67**.

D'autre part, les deux fractions les plus actives **fEC** (60,4 mg, 50%** d'inhibition) et **fEE** (650,7 mg, 48%* d'inhibition) sont chromatographiées par Chromabond Flash C₁₈ ec (16,4 g) Macherey-Nagel, éluée par un mélange H₂O - ACN à plusieurs reprises en raison de la difficulté de la séparation. La purification de **fEE** nous a permis d'obtenir un nouveau lot du composé **67** et d'isoler une nouvelle molécule **68**. La purification de **fEC** a conduit à l'isolation d'une molécule **69** (Figure 39).

Les structures des molécules isolées seront explicitées dans le paragraphe III. 3.

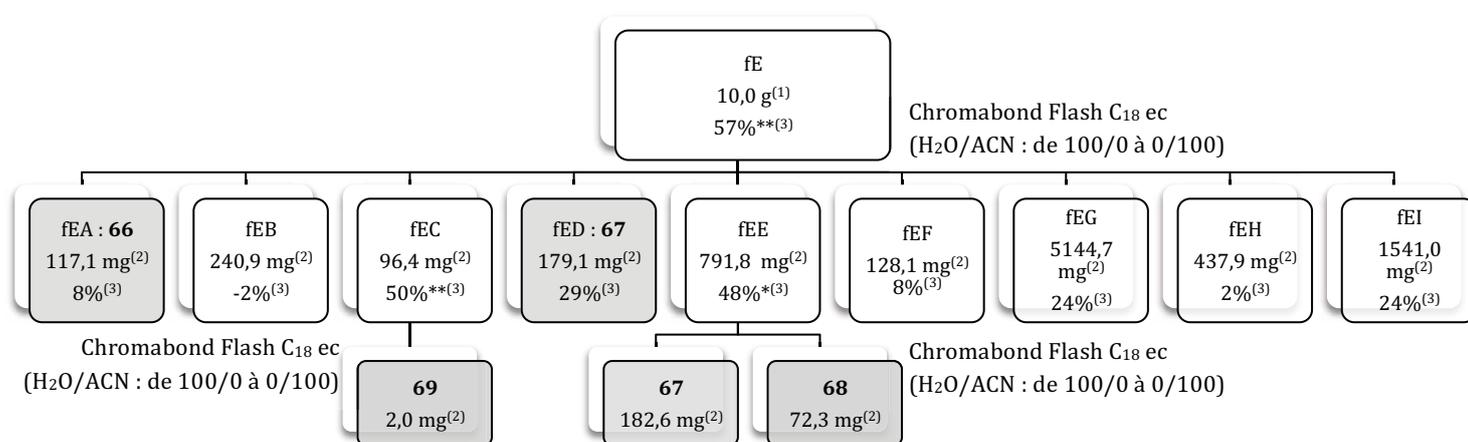


Figure 39 : Fractionnement de **fE**.

- (1) Masse mise en jeu pour le fractionnement
 (2) Masses des fractions sèches obtenues
 (3) Pourcentages d'inhibition en *writhing test* (* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001)

III. 3. Elucidation structurale des composés isolés (59-69)

Après analyses des spectres de masse et de RMN (Annexe 7), la détermination structurale de chaque composé est réalisée en comparant les données avec celles de la littérature.

III. 3. 1. Détermination structurale du composé 59

La purification de la fraction **fBD** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **59**, optiquement actif [α]_D²⁰ -118° (c 0,036, H₂O) avec une masse moléculaire de 204,1 g/mol ([M+H]⁺ *m/z* 205,1335), ce qui correspondrait à la formule brute C₁₂H₁₆ON₂. La présence d'une bande d'absorption intense à 1645 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'un groupement carbonyle qui peut appartenir à un amide, corrélée avec un signal déblindé à δ_{C1} 165,0 ppm en RMN ¹³C. Le spectre RMN ¹H révèle :

- 3 protons fortement déblindés qui corrént en COSY : δ_{H3} 6,56 ppm (doublet $^3J_{H3-H4} = 7,9$ Hz), δ_{H4} 7,61 ppm (triplet $^3J_{H4-H3, H4-H5} = 7,9$ Hz) ; δ_{H5} 6,54 ppm (doublet $^3J_{H5-H4} = 7,9$ Hz).
- 4 CH₂ et 2 autres CH avec des motifs de type ABX qui corrént ensemble comme représenté dans la Figure 40.
- un proton à δ_H 8,39 ppm qui corréle en HSQC avec un carbone à δ_C 170,0 ppm, ce qui indique la présence d'un anion formate qui peut être lié à une forme ammonium. Ce sel d'ammonium expliquerait la solubilité dans l'eau du composé **59**. Au vue des résultats des simulations des spectres RMN ¹³C des deux sels possibles avec le logiciel ACDLabs 12.0/CNMR Predictor, nous émettons l'hypothèse que la charge positive est répartie entre les azotes comme présenté dans la Figure 40. De plus, d'après Przybył *et al.* la conformation représentée ci-dessous est la plus stable¹³³. Cette conformation chaise-chaise est confirmée par les constantes de couplage de protons H₁₀ qui forment, pour le proton axiale (δ_{H10ax} 4,01 ppm), un doublet déboublé ($^3J_{H10ax, H10eq; H10ax, H9eq} = 15,7 ; 6,5$ Hz) et, pour le proton équatoriale (δ_{H10eq} 4,15 ppm), un doublet élagit ($^3J_{H10eq, H10ax} = 15,7$ Hz) avec une constante de couplage entre H_{10eq} et H_{9eq} trop petite (< 3 Hz) pour être observée ce qui induit une position équatoriale pour le proton H₉ (δ_{H9} 2,87 ppm).

L'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a ainsi permis de déterminer la structure du composé **59**, représentée dans la Figure 40 avec les corrélations HMBC et COSY, comme étant du formate de *N*-méthylcytisine. Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour cette molécule^{133, 134, 135}.

¹³³ Przybył and Kubicki, *Journal of Molecular Structure*, **2011**, 985 (2-3): 157-166.

¹³⁴ Sagen, *et al.*, *Phytochemistry*, **2002**, 61 (8): 975-978.

¹³⁵ Matsuda, *et al.*, *Agricultural and Biological Chemistry*, **1989**, 53 (8): 2287-2288.

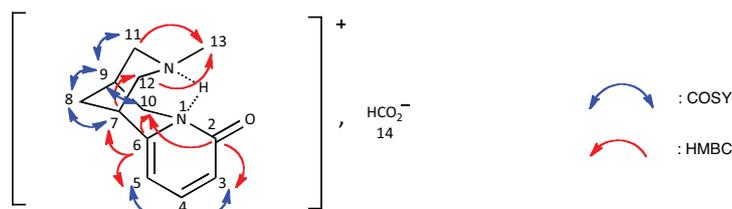


Figure 40 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés du formate de *N*-méthylcystine **59**.

III. 3. 2. Détermination structurale du composé **60**

La purification de la fraction **fBD** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **60**, optiquement actif [α]_D²⁰ -26° (c 0,100, H₂O) avec une masse moléculaire de 165,1 g/mol ([M+H]⁺ *m/z* 166,0707), ce qui correspondrait à la formule brute C₉H₁₁O₂N. La présence d'une bande d'absorption entre 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec un signal déblindé à δ_{C1} 173,9 ppm en RMN ¹³C. Le spectre RMN ¹H révèle :

- 5 protons aromatiques dont quatre identiques deux à deux : $\delta_{H2'-6'}$ 7,38 ppm (doublet $^3J_{H2'-6', H3'-5'} = 7,4$ Hz), $\delta_{H3'-5'}$ 7,29 ppm (multiplet) ; $\delta_{H4'}$ 7,35 ppm (multiplet).
- un CH₂ et un autre CH avec un motif de type ABX qui corrént ensemble en COSY et qui corrént avec les deux carbones quaternaires δ_{C1} 173,9 ppm et $\delta_{C1'}$ 135,0 ppm.

L'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a ainsi permis de déterminer la structure du composé **60**, représentée dans la Figure 41 avec les corrélations HMBC et COSY, comme étant de la (*S*)-phénylalanine. Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour cette molécule^{136, 137}. La stéréochimie absolue de cette molécule est déduite de son pouvoir rotatoire [α]_D²⁰ -26° (c 0,100, H₂O) qui correspond à celui de la (*S*)-phénylalanine décrit dans la littérature [α]_D²⁰ -23° (c 0,1, H₂O)¹³⁸.

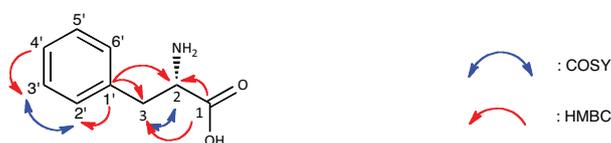


Figure 41 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la (*S*)-phénylalanine (**60**).

¹³⁶ Yu, *et al.*, *Journal of Natural Products*, **2013**, 76 (12): 2226-2233.

¹³⁷ Wang, *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23 (18-19): 1338-1342.

¹³⁸ Noisier, *et al.*, *Chemical Communications*, **2013**, 49 (70): 7744-7746.

III. 3. 3. Détermination structurale du composé 61

La purification de la fraction **fBD** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **61**, avec une masse moléculaire de 256,1 g/mol ($[M+H]^+$ m/z 257,0652), ce qui correspondrait à la formule brute C₁₁H₁₂O₇. Malgré nos efforts, il ne nous a pas été possible d'isoler ce composé avec une pureté suffisante pour que le pouvoir rotatoire observé soit caractéristique. Cependant, la présence d'une bande d'absorption intense 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide, corrélée avec deux signaux déblindés à δ_{C1} 177,4 ppm et δ_{C5} 178,1 ppm en RMN ¹³C. Le spectre RMN ¹H révèle :

- 4 protons aromatiques identiques deux à deux : $\delta_{H2'-6'}$ 7,12 ppm (doublet $^3J_{H2'-6', H3'-5'} = 7,3$ Hz), $\delta_{H3'-5'}$ 6,77 ppm (doublet $^3J_{H3'-5', H2'-6'} = 7,3$ Hz). Ceci nous indique donc la présence d'un cycle aromatique disubstitué en position 1 et 4.
- un CH₂ et un autre CH avec un motif de type ABX qui corrèlent en HMBC comme représenté dans la Figure 42.

L'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a ainsi permis de déterminer la structure du composé **61**, représentée dans la Figure 42, comme étant de l'acide (2S, 3R)-piscidique. Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour cette molécule^{139, 140}. La stéréochimie absolue de cette molécule sera déterminée après purification de l'acide piscidique. Cependant, seul l'acide (2S, 3R)-piscidique est décrit d'origine naturelle avec un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D^{20} +42,5^\circ$ (c 2, H₂O)¹⁴⁰. Il est donc fort probable que le composé **61** possède cette stéréochimie.



Figure 42 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide (2S, 3R)-piscidique **61**.

III. 3. 4. Détermination structurale du composé 62

La purification de la fraction **fBD** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **62**, optiquement actif $[\alpha]_D^{20} -18^\circ$ (c 0,031, H₂O) avec une masse moléculaire de 256,1 g/mol ($[M+H]^+$ m/z 257,0650), ce qui correspondrait à la formule brute C₁₁H₁₂O₇. La présence d'une bande d'absorption intense 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec deux

¹³⁹ Miranda, *et al.*, *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 2015 (34): 7529-7533.

¹⁴⁰ Toshima, *et al.*, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **1999**, 63 (11): 1934-1941.

signaux déblindés à δ_{C1} 175,1 ppm et δ_{C5} 178,7 ppm en RMN ^{13}C . La structure du composé **62** est très proche de celle du composé **61**. Le spectre RMN 1H révèle :

- 3 protons aromatiques dont deux couplent ensemble en COSY : $\delta_{H5'}$ 6,79 ppm (doublet $^3J_{H5', H6'} = 8,2$ Hz) et $\delta_{H6'}$ 6,65 ppm (doublet $^3J_{H6', H5'} = 8,2$ Hz) et un proton isolé $\delta_{H2'}$ 6,74 ppm (singulet). Ceci nous indique donc la présence d'un cycle aromatique 1, 2, 4-trisubstitué.
- deux CH_2 qui corrélient en HMBC comme représenté dans la Figure 43.

L'étude des spectres RMN 1D (1H et ^{13}C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a ainsi permis de déterminer la structure du composé **62**, représentée dans la Figure 43, comme étant de l'acide (3R)-hydroxyeucomique. Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour cette molécule^{141, 142}. La stéréochimie absolue de cette molécule est déduite de son pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} -18$ (c 0,031, H₂O) qui correspond à celui de l'acide (3R)-hydroxyeucomique décrit dans la littérature $[\alpha]_D^{20} -18,3^\circ$ (c 0,3, MeOH)¹⁴³.

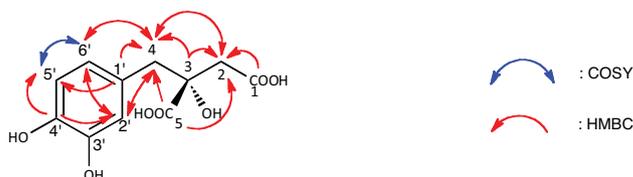


Figure 43 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide (3R)-hydroxyeucomique **62**.

III. 3. 5. Détermination structurale du composé **63**

La purification de la fraction **fbH** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **63**, optiquement actif $[\alpha]_D^{29} -15^\circ$ (c 0,3, MeOH) avec une masse moléculaire de 240,1 g/mol ($[M+H]^+$ m/z 241, 0700), ce qui correspondrait à la formule brute C₁₁H₁₂O₆. La présence d'une bande d'absorption intense entre 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec deux signaux déblindés à δ_{C1} 174,2 ppm et à δ_{C5} 177,6 ppm en RMN ^{13}C . La structure du composé **63** est très proche de celles des composés **61** et **62**. Le spectre RMN 1H révèle la présence de :

- 4 protons aromatiques identiques deux à deux qui corrélient en COSY : $\delta_{H2'-6'}$ 7,12 ppm (doublet $^3J_{H2'-H6', H3'-H5'} = 7,6$ Hz), $\delta_{H3'-5'}$ 6,83 ppm (doublet $^3J_{H3'-H5', H2'-H6'} = 7,6$ Hz). Ceci nous indique donc la présence d'un cycle aromatique symétrique, disubstitué en position 1 et 4.

¹⁴¹ Mun'Im, et al., *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **2003**, 67 (2): 410-414.

¹⁴² Jiang, et al., *Journal of Asian Natural Products Research*, **2014**, 16 (9): 891-900.

¹⁴³ Jiang, et al., *Journal of Asian Natural Products Research*, **2014**, 16 (9): 891-900.

- deux CH₂ dont H₂ (δ_{H_2} 3,02 ppm et 2,90 ppm) et H₄ (δ_{H_4} 3,11 ppm et 2,71 ppm) corrént en HMBC avec différents carbones quaternaires comme représenté dans la Figure 44.

Ainsi, l'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a permis de déterminer la structure du composé **63** comme étant de l'acide (3R)-eucomique. Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour cette molécule^{144, 145}. La stéréochimie est déterminée par la valeur du pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{29} -15^\circ$ (c 0,3, MeOH) qui est en accord avec celle décrite pour l'acide (3R)-eucomique $[\alpha]_D^{29} -10,9^\circ$ (c 0,3, MeOH) tandis que celle de l'acide (3S)-eucomique est de $[\alpha]_D^{25} +17,0^\circ$ (c 1,15, MeOH)¹⁴⁶.

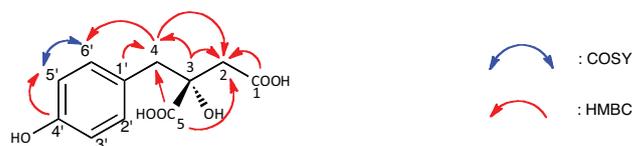


Figure 44 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide (3R)-eucomique **63**.

III. 3. 6. Détermination structurale du composé **64**

La purification de la fraction **fbH** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **64**, optiquement actif $[\alpha]_D^{29} -41^\circ$ (c 0,1, MeOH) avec une masse moléculaire de 326,1 g/mol ($[M+H]^+$ m/z 327,1063), ce qui correspondrait à la formule brute C₁₅H₁₈O₈. La présence d'une bande d'absorption intense entre 3600 et 2400 cm⁻¹ indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec un signal déblindé à δ_{C_1} 167,9 ppm en RMN ¹³C. Le spectre RMN ¹H révèle :

- 4 protons aromatiques dont deux à $\delta_{H_{2'-H_6'}}$ 7,62 ppm et deux à $\delta_{H_{3'-H_5'}}$ 7,05 ppm, sous la forme de doublets avec $^3J_{H_{2'-H_6'}, H_{3'-H_5'}} = 8,6$ Hz. Ceci nous indique donc la présence d'un cycle aromatique disubstitué en position 1 et 4.
- 2 protons éthyléniques à δ_{H_2} 6,40 ppm et δ_{H_3} 7,53 ppm qui forment des doublets de constante de couplage $^3J_{H_1, H_2} = 16,0$ Hz. Ceci montre une configuration *E* de la double liaison.
- 1 proton anomérique d'une unité glycosidique à δ_{H_3} 4,93 ppm qui forme un doublet avec $^3J_{H_{1''}, H_{2''}}$ valant 7.3 Hz, ce qui indique une configuration de type β .
- 1 proton H_{4''} ($\delta_{H_{4''}}$ 3,16 ppm) forme un triplet avec une constante de couplage de 8,5 Hz. Ces protons H_{3''} ($\delta_{H_{3''}}$ 3,28 ppm), H_{4''} ($\delta_{H_{4''}}$ 3,16 ppm) et H_{5''} ($\delta_{H_{5''}}$ 3,34 ppm) sont donc tous en position axiales. Ces résultats permettent d'identifier l'unité

¹⁴⁴ Sahakitpichan, *et al.*, *Tetrahedron*, **2013**, 69 (3): 1031-1037.

¹⁴⁵ Yoshikawa, *et al.*, *Journal of Natural Medicines*, **2014**, 68 (2): 455-458.

¹⁴⁶ Estipona, *et al.*, *Tetrahedron*, **2016**, 72 (26): 3707-3712.

glycosidique comme un glucopyranose. D'autre part, nous assumons qu'il est dans sa forme naturelle (D)¹⁴⁷.

Ainsi, l'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a permis de déterminer la structure du composé **64**, représentée dans la Figure 45 avec les corrélations HMBC et COSY, comme étant de l'acide (*E*)-4-*O*-β-D-glucopyranosyl-*p*-coumarique. Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour cette molécule^{148, 149}.

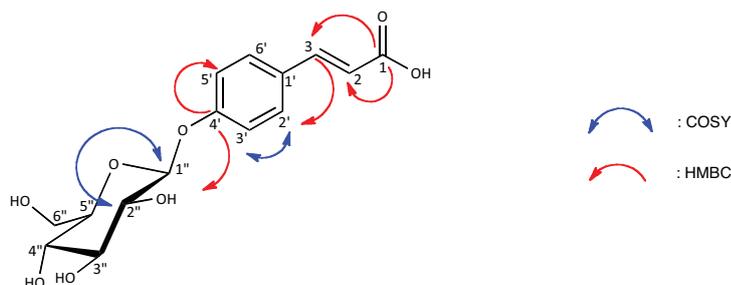


Figure 45 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide (*E*)-4-*O*-β-D-glucopyranosyl-*p*-coumarique **64**.

III. 3. 7. Détermination structurale du composé 65

La purification de la fraction **fbH** par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec) fournit le composé **65** de masse moléculaire 354,1 g/mol ([M+H]⁺ *m/z* 355,1015), ce qui correspondrait à la formule brute C₁₆H₁₈O₉. La présence de deux bandes d'absorption intenses, une entre 3600 et 2400 cm⁻¹ et une autre à 1693 cm⁻¹, sur le spectre infrarouge indiquent la présence d'une fonction acide carboxylique et d'une fonction ester conjuguée, corrélées avec respectivement un signal déblindé à δ_{C7} 176,2 ppm et un à δ_{C1'} 169,0 ppm en RMN ¹³C. Le spectre RMN ¹H révèle :

- 3 protons aromatiques dont deux corrént ensemble en COSY δ_{H5''} 6,90 ppm et δ_{H6''} 7,08 ppm (³J_{H5'', H6''} = 8,1 Hz). Le troisième δ_{H2''} 7,15 ppm forme un singulet. Ceci nous indique donc la présence d'un cycle aromatique 1, 2, 4-trisubstitué.
- 2 protons éthyléniques à δ_{H2'} 6,39 ppm et δ_{H3'} 7,59 ppm qui forment des doublets de constante de couplage ³J_{H2', H3'} = 16.1 Hz. Ceci montre une configuration *E* de la double liaison H_{2'}-H_{3'}.

Ainsi, l'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a permis de déterminer la structure du composé **65** comme étant de l'acide 3-*O*-(*E*)-

¹⁴⁷ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, 2009.

¹⁴⁸ Li, et al., *Chemistry of Natural Compounds*, 2014, 50 (2): 352-354.

¹⁴⁹ Shrestha, et al., *Natural Product Research*, 2013, 27 (23): 2244-2247.

caffeoylquinique (Figure 45). Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour cette molécule¹⁵⁰.

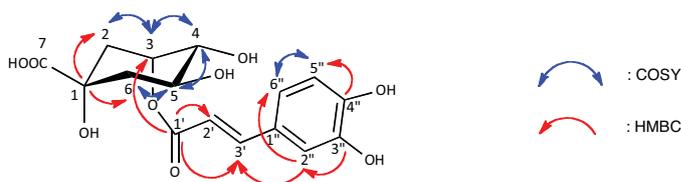


Figure 46 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide 3-*O*-(*E*)-caffeoylquinique **65**.

Deux isomères naturels existent : l'acide 3-*O*-(*E*)-caffeoylquinique ou acide néochlorogénique (**65**) et l'acide 5-*O*-(*E*)-caffeoylquinique ou acide chlorogénique (**65'**). La confusion entre ces deux isomères est très fréquente dans la littérature, mais Pauli *et al.* expliquent très bien la différence¹⁵⁰.

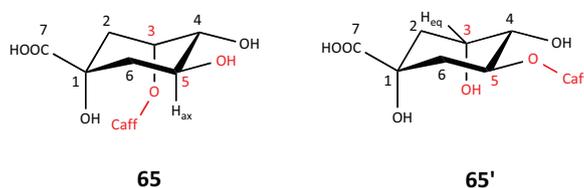


Figure 47 : Acide 3-*O*-(*E*)-caffeoylquinique (**65**) et acide 5-*O*-(*E*)-caffeoylquinique (**65'**).
Caff = acide (*E*)-cafféique

La stéréochimie de ce composé est déterminée grâce aux constantes de couplage du proton à δ_{H} 4,20 ppm, soit H₅ dans le cas de l'acide néochlorogénique (**65**), et H₃ pour l'acide chlorogénique (**65'**). Pour l'acide néochlorogénique (**65**), H₅ forme un triplet dédoublé avec de grandes constantes : $^3J_{\text{H5ax}, \text{H6ax}}; \text{H5ax}, \text{H4ax} = 9,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H5ax}, \text{H6eq}} = 3,1 \text{ Hz}$, ce qui est notre cas (Figure 48). Pour l'acide chlorogénique (**65'**), H₃ forme un triplet dédoublé avec de petites constantes de couplage : $^3J_{\text{H3eq}, \text{H2ax}}; \text{H3eq}, \text{H4ax} \approx 3 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H3eq}, \text{H2eq}} \approx 5 \text{ Hz}$ ¹⁵⁰.

Le pouvoir rotatoire mesuré pour notre composé est $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -19^\circ$ (c 0.1, MeOH). Son signe confirme également que le composé **65** est de l'acide 3-*O*-(*E*)-caffeoylquinique puisque, dans la littérature¹⁵⁰, il est décrit à $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -34^\circ$ (c 0.1, MeOH) tandis que celui de l'acide 5-*O*-(*E*)-caffeoylquinique (**65'**) est à $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +7^\circ$ (c 0.1, MeOH)¹⁵⁰. La variation observée pour sa valeur absolue provient très probablement d'une impureté présente dans notre échantillon et qu'il nous a été impossible de séparer.

¹⁵⁰ Pauli, *et al.*, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **1999**, 37 (11): 827-836.

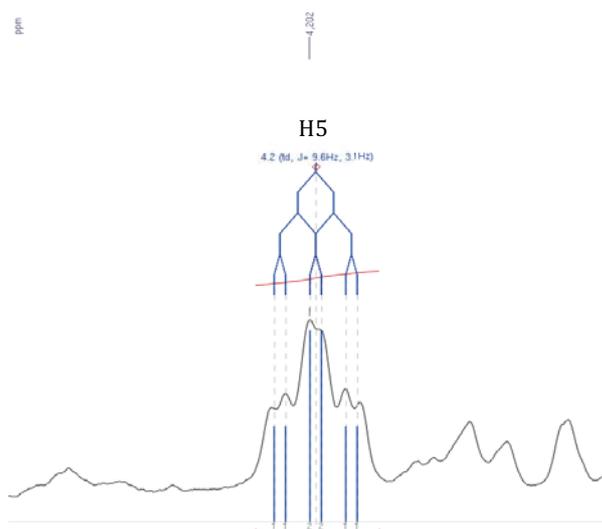


Figure 48 : Agrandissement du proton H5 du spectre RMN ¹H (400Hz, D₂O) de l'acide 3-*O*-(*E*)-caffeoylquinique (65)

III. 3. 8. Détermination structurale du composé 66

La purification de la fraction **fE** par Chromabond Flash C₁₈ ec fournit le composé **66**, optiquement actif [α]_D²⁰ -27° (c 0,2, MeOH) avec une masse moléculaire de 122,1 g/mol ([M+H]⁺ *m/z* 123, 0453), ce qui correspondrait à la formule brute C₇H₆O₂. La présence d'une bande d'absorption intense entre 3600 et 2400 cm⁻¹ sur le spectre infrarouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, corrélée avec un signal déblindé à δ_{C1} 167,9 ppm en RMN ¹³C.

Le spectre RMN ¹H révèle la présence de 5 protons aromatiques dont 4 identiques deux à deux : H₃₋₇ à δ_{H3-7} 7,90 ppm (doublet ³*J*_{H3-H7, H4-H6} = 7,5 Hz), H₄₋₆ à δ_{H4-6} 7,42 ppm (triplet ³*J*_{H4-H6, H3-H7 ; H4-H6, H5} = 7,5 Hz) et H₅ à δ_{H5} 7,53 ppm (triplet ³*J*_{H5, H3-H7 ; H5, H4-H6} = 7,5 Hz). Ceci nous indique donc la présence de l'acide benzoïque¹⁵¹ (Figure 49).

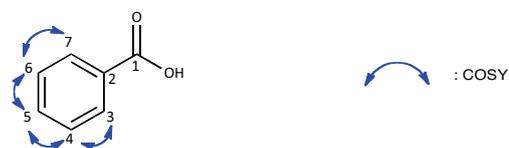


Figure 49 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de l'acide benzoïque **66**.

¹⁵¹ Barati, *et al.*, *Synlett*, **2013**, 24 (1): 90-96.

III. 3. 9. Détermination structurale du composé 67

La purification de la fraction **fE** par Chromabond Flash C₁₈ ec fournit le composé **67**, optiquement actif $[\alpha]_{D}^{20} -44^{\circ}$ (c 0,2, MeOH) avec une masse moléculaire de 610,5 g/mol ($[M+H]^+$ m/z 611,1612), ce qui correspondrait à la formule brute C₂₇H₃₀O₁₆. La présence d'un signal déblindé à δ_{C4} 177,5 ppm en RMN ¹³C indique la présence d'un groupement carbonyle. Le spectre RMN ¹H révèle la présence de :

- 5 protons aromatiques dont deux qui corrént en HMBC : δ_{H6} 6,20 ppm (doublet $^3J_{H6, H8} = 1,9$ Hz) et δ_{H8} 6,41 ppm (doublet $^3J_{H8, H6} = 1,9$ Hz), ce qui indique un cycle aromatique 1, 2, 3, 5-tetrasubstitué. Trois autres protons corrént en COSY et HMBC : $\delta_{H2'}$ 7,53 ppm (doublet $^3J_{H2', H6'} = 2,1$ Hz), $\delta_{H5'}$ 6,83 ppm (doublet $^3J_{H5'-H6'} = 8,5$ Hz) et $\delta_{H6'}$ 7,66 ppm (doublet dédoublé $^3J_{H6', H5'; H6', H2'} = 8,5 ; 2,1$ Hz). Ceci nous indique la présence d'un cycle aromatique 1, 2, 4-trisubstitué.
- 1 proton anomérique d'une unité glycopyranosidique à $\delta_{H1''}$ 5,33 ppm qui forme un doublet avec $^3J_{H1'', H2''}$ valant 7.7 Hz, soit une configuration du type β . En HMBC, nous voyons qu'il est relié à la partie aglycone par le carbone C₃ à δ_{C3} 134,1 ppm. De plus, la multiplicité de H_{4''} ($\delta_{H4''}$ entre 3,58 et 3,63 ppm) est déterminée en JRES. C'est un doublet dédoublé avec des constantes de couplage de 3,4 et 1,5 Hz. Ceci indique la présence d'un β -galactopyranose. Nous assumons qu'il est dans sa forme naturelle (D)¹⁵².
- 1 proton anomérique d'une unité glycopyranosidique à $\delta_{H1'''}$ 4,42 ppm qui forme un doublet avec $^3J_{H1''', H2'''}$ valant 1,2 Hz, soit une configuration du type α . En HMBC, nous voyons qu'il est relié au galactopyranose par le carbone C_{6''} à $\delta_{C6''}$ 67,2 ppm. De plus, le proton H_{3'''} ($\delta_{H3'''}$ 3,31 ppm) forme un doublet dédoublé avec des constantes de couplage de 9,3 et 3,4 Hz, le proton H_{4'''} ($\delta_{H4'''}$ 3,10 ppm) forme un triplet et le carbone C_{6'''} (δ_{C4} 16,7 ppm) est un CH₃. Ceci indique la présence d'un α -rhamnose. Nous assumons qu'il est dans sa forme naturelle (L)¹⁵².

Ainsi, l'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a permis de déterminer la structure du composé **67** comme étant de la quercétine 3-O-robinobioside (Figure 50). Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour cette molécule^{153, 154}.

Ce même composé **67** a également été isolé à partir de la fraction **fEE** en la purifiant par HPLC-préparative (Nucléodur C₁₈ HTec).

¹⁵² Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, 2009.

¹⁵³ Bernard, Sablé, Cameron, Provost, Desnottes, Crouzet and Blanche, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41 (5), 992-998.

¹⁵⁴ Guzhva, et al., *Chemistry of Natural Compounds*, 1987, 22 (6): 729.

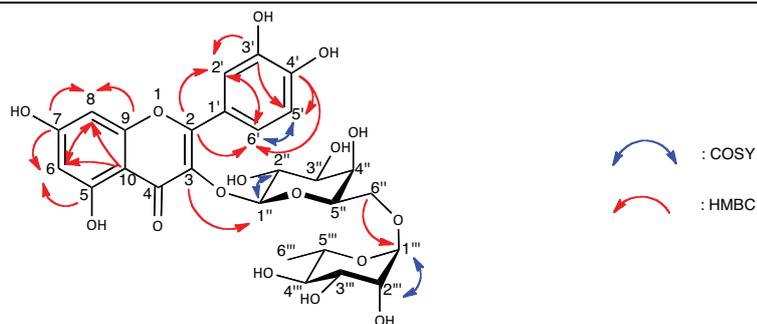


Figure 50 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la quercétine 3-O-robinobioside **67**.

III. 3. 10. Détermination structurale du composé **68**

La purification de la fraction **fEE** par Chromabond Flash C₁₈ ec fournit le composé **68**, optiquement actif [α]_D²⁰ -23° (c 0,4, MeOH) avec une masse moléculaire de 610,5 g/mol ([M+H]⁺ *m/z* 611,1614), ce qui correspondrait à la formule brute C₂₇H₃₀O₁₆. La présence d'un signal déblindé à δ_{C4} 177,2 ppm en RMN ¹³C indique la présence d'un groupement carbonyle. Les données RMN sont quasiment identiques à celles de la molécule **67**, à l'exception du proton H_{4''} ($\delta_{H4''}$ 3,06 ppm) qui forme un triplet avec une constante de couplage de 8,8 Hz ce qui indique que le pyranose relié à l'aglycone en position 3 est un glucopyranose. Nous assumons qu'il est dans sa forme naturelle (D)¹⁵⁵.

Ainsi, l'étude des spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC) nous a permis de déterminer la structure du composé **68** comme étant de la rutine (Figure 51). Toutes les données sont cohérentes avec celles publiées pour cette molécule^{156, 157}.

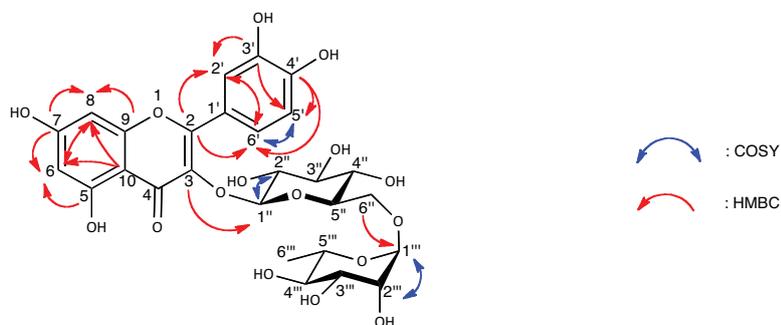


Figure 51 : Structure et corrélations HMBC et COSY clés de la rutine **68**.

¹⁵⁵ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, 2009.

¹⁵⁶ Bernard, et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41 (5): 992-998.

¹⁵⁷ Guzhva, et al., *Chemistry of Natural Compounds*, 1987, 22 (6): 729.

III. 3. 11. Détermination structurale du composé 69

La purification de la fraction **fE** par Chromabond Flash C₁₈ ec fournit le composé **69** avec une masse moléculaire de 418,2 g/mol ([M+H]⁺ *m/z* 419,1690), ce qui correspondrait à la formule brute C₂₂H₂₆O₈ ou C₁₇H₂₆O₁₀N₂. Sa structure n'a pas encore été élucidée. Les spectres RMN 1D et 2D sont en Annexe 7.

IV. Discussion

Le fractionnement bioguidé des feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen nous a permis d'obtenir 11 molécules constitutives de fractions possédant une activité antalgique. La structure de l'une d'entre elles n'a pas encore été élucidée à ce jour. Pour les autres, seule la *N*-méthylcytisine (**59**) a déjà été isolée à partir des feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen¹⁵⁸. Pour les 9 autres, à notre connaissance, il s'agit de la première caractérisation à partir de cette plante.

Parmi ces molécules isolées, plusieurs motifs structuraux se dessinent : un sel de cytisine, deux quercétines et différents acides aromatiques dont un acide aminé, trois acides eucomiques et dérivés, un acide cinnamique et un acide quinique (Figure 52).

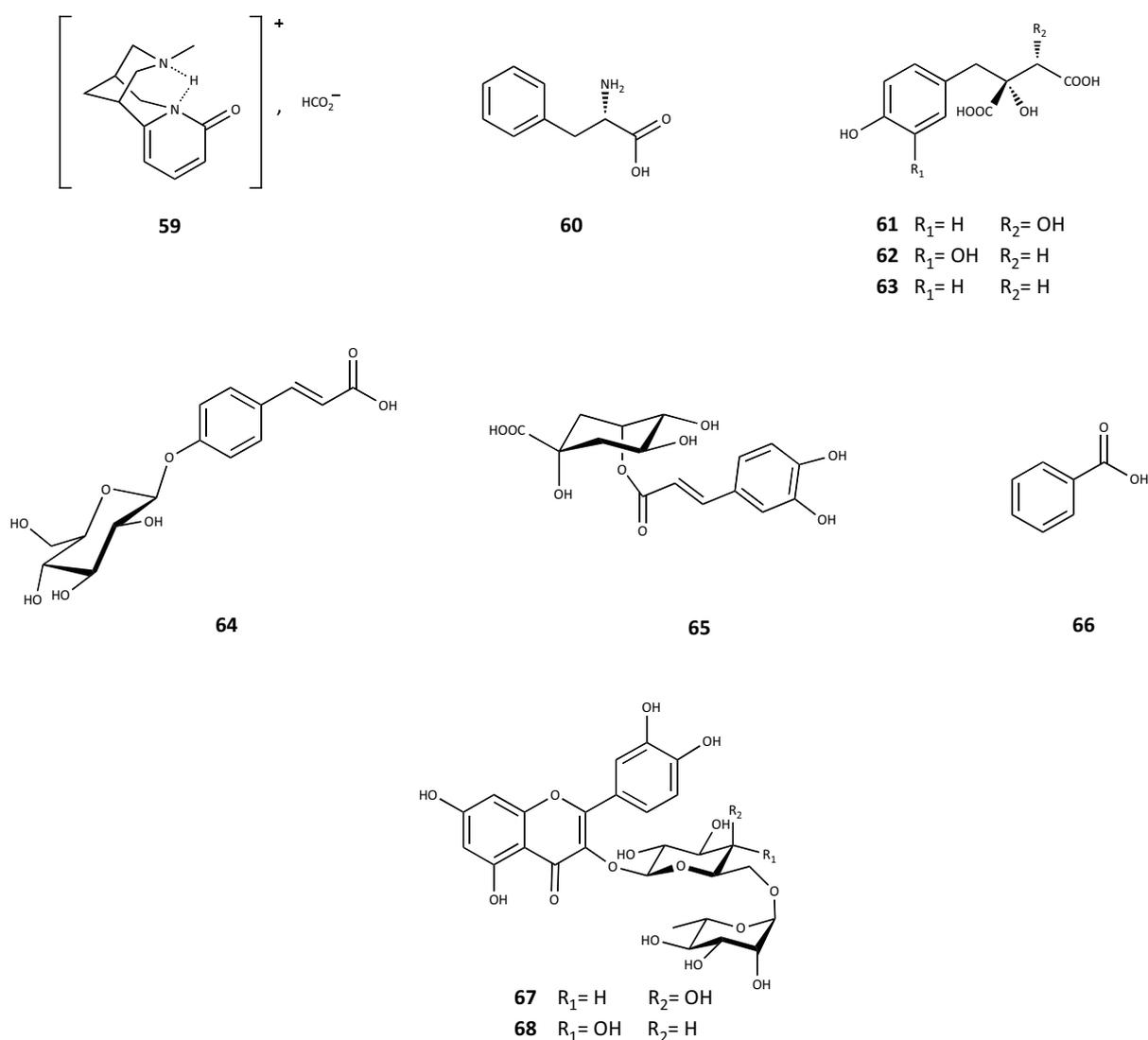


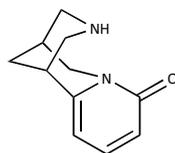
Figure 52 : Molécules isolées à partir des feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

¹⁵⁸ Ilyas and Sultana, *Indian Journal Of Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1987**, 26B (8): 799.

Il nous a semblé opportun de rapporter, ici, une brève étude de ces composés et d'analogues déjà décrits dans la littérature, afin de comparer leurs activités biologiques.

- Structure de type cytisine (70), similaire au composé 59 :

Aucune activité antalgique ne semble avoir été étudiée pour la *N*-méthylcytisine (59). Cependant, la cytisine (70) est un agoniste du récepteur à la nicotine. En effet, Damaj *et al.*¹⁵⁹ décrivent un effet anti-nociceptif partiel de cette molécule avec une réponse de 35% à 42 µmol/kg en injection sous-cutanée dans un *tail-flick test*, test similaire à celui de la plaque chaude où l'on mesure le temps de réponse suite à un stimulus thermique. Cependant, par voie intrathécale, elle bloque un effet anti-nociceptif induit par la nicotine de manière dose-dépendante. La *N*-méthylcytisine (59), composé que nous avons isolé sous forme de sel, pourrait donc présenter des propriétés similaires à la cytisine (70).

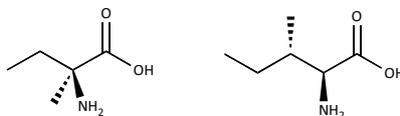


70

Figure 53 : Structure de la cytisine (70).

- Acides aminés et structures similaires aux composés (60) :

Aucune activité antalgique ne semble avoir été étudiée pour la (*S*)-phénylalanine (60). Cependant, quelques acides aminés tels que l'isovaline (71)¹⁶⁰, et la (2*S*, 3*S*)-isoleucine (72)¹⁶¹ présentent une activité antalgique. L'isovaline (71) est d'ailleurs brevetée pour le traitement de la douleur¹⁶². Il serait donc intéressant d'évaluer l'activité antalgique de la (*S*)-phénylalanine (60).



71

72

Figure 54 : Structure de l'isovaline (71) et de la (2*S*, 3*S*)-isoleucine (72)

¹⁵⁹ Damaj, *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1998**, 284 (3): 1058-1065.

¹⁶⁰ MacLeod, *et al.*, *Anesthesia & Analgesia*, **2010**, 110 (4): 1206-1214.

¹⁶¹ Saxena, *et al.*, *Indian J Physiol Pharmacol*, **1984**, 28 (4): 299-305.

¹⁶² Puil, *et al.*, WO2008031221 (A1), **2008**.

- Acides aromatiques et structures similaires aux composés 61-66 :

Nous avons évalué l'activité antalgique de l'acide benzoïque (**66**) en *writhing test*. Il inhibe seulement de 8% les crampes à 100 mg/kg, ce qui n'est pas significatif. Dans la littérature, aucune activité antalgique ne semble avoir été étudiée pour ce composé. Il en est de même pour l'acide (*E*)-4-*O*- β -D-glucopyranosyl-*p*-coumarique (**64**) et de ces dérivés. L'acide (*E*)-4-*O*- β -D-glucopyranosyl-*p*-coumarique (**64**) est décrit dans différentes plantes comme *Trifolium repens*¹⁶³ et *Sesbania speciosa*¹⁶⁴, mais aucune ne possède d'activité analgésique ou anti-inflammatoire.

L'acide 3-*O*-(*E*)-caffeyloquinique (**65**) possède une activité antalgique et anti-inflammatoire, démontrées par Dos Santos *et al.*, respectivement sur un modèle d'inflammation induit à la carraghénane et un modèle de douleur induite par de la formaline¹⁶⁵. Cette molécule est l'un des polyphénols les plus abondants dans la nutrition humaine¹⁶⁵ et elle est retrouvée dans de nombreuses plantes telles que *Hypericum perforatum*¹⁶⁶ et *Valeriana wallichii*¹⁶⁷, plantes connues pour leurs propriétés antalgiques¹⁶⁸.

L'activité antalgique potentielle des composés **61**, **62**, **63** ou des dérivés de structures proches ne semble pas avoir été investiguée à ce jour. Cependant, l'acide (+)-piscidique (**61**) est un constituant de *Piscidia erythrina* L.¹⁶⁹ qui est une plante hypnotique et narcotique¹⁷⁰. Cet acide est également présent dans d'autres plantes telles qu'*Opuntia ficus indica*¹⁷¹ ou figuier de Barbarie, *Hippeastrum solandriflorum* Lindl.¹⁷², *Cimicifuga heracleifolia*¹⁷³ et *Quillaja saponaria* Molina¹⁷⁴ ou bois de Panama, pour lesquelles aucune activité antalgique ou anti-inflammatoire n'ont été décrites. Les acides eucomique (**63**) et hydroxyeucomique (**62**) sont décrits comme étant présents dans *Crotalaria sessiliflora*¹⁷⁵ et *Aconitum carmichaelii*¹⁷⁶ dont le genre, très connu en médecine traditionnelle chinoise, a des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires¹⁷⁷.

¹⁶³ Foo, *et al.*, *Phytochemistry*, **2000**, 54 (5): 539-548.

¹⁶⁴ Takada, *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43 (43): 7655-7658.

¹⁶⁵ Dos Santos, *et al.*, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **2006**, 29 (11): 2236-2240.

¹⁶⁶ Hammer, *et al.*, *Phytochemistry*, **2008**, 69 (12): 2354-2362.

¹⁶⁷ Rajalakshmy and Geetha, *Asian Journal of Chemistry*, **2016**, 28 (3): 572-574.

¹⁶⁸ Sah, *et al.*, *Indian Journal of Experimental Biology*, **2010**, 48 (3): 289-293.

¹⁶⁹ Bridge, *et al.*, *Journal of the Chemical Society*, **1948**: 257-260.

¹⁷⁰ Miranda, *et al.*, *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 2015 (34): 7529-7533.

¹⁷¹ Mata, *et al.*, *Food Chemistry*, **2016**, 210: 558-565.

¹⁷² Carvalho, *et al.*, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2015**, 26: 1976-1980.

¹⁷³ Yim, *et al.*, *Archives of Pharmacal Research*, **2012**, 35 (9): 1559-1565.

¹⁷⁴ Maier, *et al.*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2015**, 63 (6): 1756-1762.

¹⁷⁵ Mun'Im, *et al.*, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **2003**, 67 (2): 410-414.

¹⁷⁶ Jiang, *et al.*, *Journal of Asian Natural Products Research*, **2014**, 16 (9): 891-900.

¹⁷⁷ Bisset, *Journal of Ethnopharmacology*, **1981**, 4 (3): 247-336.

- Quercétines et structures similaires aux composés 67, 68 :

La quercétine (**73**) possède des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et antalgiques¹⁷⁸. Aucune donnée n'est disponible sur des dérivés 3-*O*-glycosilés mais nous avons évalué l'activité antalgique de la quercétine-3-*O*-robinobioside (**67**) en *writhing test*. Seule, elle inhibe les crampes de 29% à 100 mg/kg, mais un mélange de quercétine-3-*O*-robinobioside (**67**) et de rutine (**68**) (fraction **fEE**) présente une meilleure activité avec 48%* d'inhibition des crampes. Il nous semblerait donc pertinent d'évaluer le potentiel antalgique de la rutine (**68**) afin de déterminer si elle présente une meilleure activité que la quercétine-3-*O*-robinobioside (**67**) ou si, en mélange, ces deux molécules ont un effet synergique.

Cette étude bibliographique nous incite donc à évaluer l'activité des molécules que nous avons isolées. Ceci sera fait prochainement pour les molécules qui présentent suffisamment de matière ou qui sont disponibles commercialement (**59, 60, 64, 65, 66** et **68**). Pour les autres (**61, 62** et **63**) dont la quantité est insuffisante pour permettre un *writhing test* dans des conditions convenables, comme pour les molécules isolées de *Cassia sieberiana* DC., des tests *in vitro* pourraient être envisagés à moins d'obtenir plus de matière par extraction ou par synthèse.

¹⁷⁸ Valério, et al., *Journal of Natural Products*, **2009**, 72 (11): 1975-1979.

V. Conclusion du chapitre

L'étude phytochimique de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen par un fractionnement bioguidé a permis, dans un premier temps, de valider l'usage traditionnel des feuilles comme antalgique puisque la fraction aqueuse de l'extrait méthanolique est la plus active avec 43% d'inhibition des crampes dans un *writhing test* induit à l'acide acétique. Puis, dans un deuxième temps, cette étude a permis d'isoler 11 molécules à partir de plusieurs fractions actives. La structure de l'une d'entre elles (**69**) n'a pas encore été élucidée à ce jour. La *N*-méthylcytisine (**59**) a déjà été isolée à partir des feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen¹⁷⁹, mais les 9 autres molécules n'ont jamais été mises en évidence dans cette plante.

La majorité de ces molécules posséderait un réel potentiel antalgique. En effet, la cytisine (**70**), dont est dérivée la *N*-méthylcytisine (**59**), présente un effet anti-nociceptif¹⁸⁰. Il en est de même pour plusieurs acides aminés (l'isovaline (**71**) et la (2*S*, 3*S*)-isoleucine (**72**))^{181, 182}, ce qui nous encourage à tester l'activité de la (*S*)-phénylalanine (**60**). Les acides piscidique (**61**), eucomique (**63**) et hydroxyeucomique (**62**) ont été décrits comme issus de plantes dont l'activité est très intéressante (antalgique, narcotique et hypnotique). Il serait donc intéressant d'évaluer leur potentiel antalgique. D'autre part, l'acide 3-*O*-(*E*)-caffeoylequinique (**65**) possède des activités antalgique et anti-inflammatoire¹⁸³. La quercétine (**73**), quant à elle, possède des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et antalgiques¹⁸⁴. Ses dérivés glycosilés (la quercétine-3-*O*-robinobioside (**67**) et la rutine (**68**)) semblent également posséder une activité antalgique puisque la quercétine-3-*O*-robinobioside (**67**), seule, inhibe de 29% les crampes dans un *writhing test* à 100 mg/kg, et de 48%* en mélange avec la rutine (**68**) (fraction **fEE**). Ceci laisse présager soit une activité encore meilleure de la rutine (**68**) soit un effet synergique entre ces deux composés.

Ces données semblent donc corroborer l'utilisation de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen en médecine traditionnelle pour la prise en charge de la douleur. Il serait toutefois nécessaire d'évaluer le potentiel anti-inflammatoire et antalgique des molécules isolées afin de compléter notre étude. Ce travail sera prochainement réalisé au laboratoire.

¹⁷⁹ Ilyas and Sultana, *Indian Journal Of Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1987**, 26B (8): 799.

¹⁸⁰ Damaj, *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1998**, 284 (3): 1058-1065.

¹⁸¹ MacLeod, *et al.*, *Anesthesia & Analgesia*, **2010**, 110 (4): 1206-1214.

¹⁸² Saxena, *et al.*, *Indian J Physiol Pharmacol*, **1984**, 28 (4): 299-305.

¹⁸³ Dos Santos, *et al.*, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **2006**, 29 (11): 2236-2240.

¹⁸⁴ Valério, *et al.*, *Journal of Natural Products*, **2009**, 72 (11): 1975-1979.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif du travail de recherche qui m'a été confié pendant ces trois années de thèse était d'étudier des plantes utilisées dans la médecine traditionnelle au Mali afin de découvrir de nouvelles molécules antalgiques.

Pour cela, il convenait en premier lieu de déterminer les plantes médicinales présentant un potentiel antalgique. Nous avons donc, tout d'abord, réalisé une étude ethnopharmacologique au Mali que nous avons complétée avec une étude bibliographique afin de sélectionner les plantes encore peu étudiées scientifiquement et qui présentent le meilleur potentiel antalgique. Suite à des tests d'activité préliminaires, les extraits méthanoliques des feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen et des racines de *Cassia sieberiana* DC. ont été engagés dans une démarche de fractionnement bioguidé.

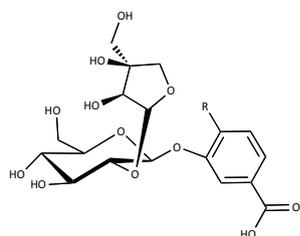
Les travaux réalisés sur *Cassia sieberiana* DC. nous ont permis d'isoler 8 molécules à partir de fractions ayant une activité antalgique, dont 4 nouvelles molécules et 3 nouveaux stéréoisomères : des dérivés d'acides *para*-benzoïques (**24** et **25**), un uracile (**26**), des benzophénones (**27**, **30**, **28** et **29**) et une xanthone (**31**). Seuls l'uridine (**34**), un uracile, et différentes xanthonnes (**40**, **41**, **42**) présentent une activité antalgique décrite dans la littérature. Les familles des dérivés d'acides *para*-benzoïques et des benzophénones présenteraient une activité anti-inflammatoire. Il serait donc nécessaire d'évaluer les potentiels anti-inflammatoire et antalgique de l'ensemble des molécules isolées et, le cas échéant, de déterminer l'existence d'effets synergiques.

Nous avons isolé 11 molécules à partir des fractions bioactives de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen dont 10 sont déjà connues et une (**69**) dont la structure n'a pas encore été élucidée à ce jour. Les données de la littérature nous encouragent à évaluer l'activité antalgique de la *N*-méthylcytisine (**59**), de la (S)-phénylalanine (**60**), des acides (2S-3R)-piscidique (**61**), (3R)-eucomique (**63**), (3R)-hydroxyeucomique (**62**), (*E*)-4-*O*- β -D-glucopyranosyl-*p*-coumarique (**64**) et 3-*O*-(*E*)-caffeoylequinique (**65**). Ces tests seront prochainement réalisés.

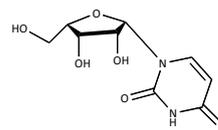
La quercétine-3-*O*-robinobioside (**67**) inhibe de 29% les crampes dans un *writhing test* à 100 mg/kg, et de 48%* en mélange avec la rutine (**68**) (fraction **fEE**). Ainsi, soit l'activité de la rutine (**68**) est encore meilleure, soit il existe un effet de synergie entre ces deux molécules. L'activité de la rutine (**68**) sera prochainement évaluée pour confirmer ces hypothèses.

Ces travaux ont d'autre part permis de valider l'usage traditionnel de ces deux plantes comme antalgique et pourraient être la base de l'optimisation d'un médicament traditionnel amélioré vendu en pharmacie au Mali comme le Malarial contre le paludisme.

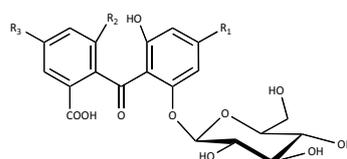
De plus, les résultats de l'enquête ethnopharmacologique serviront de base de données pour sélectionner d'autres plantes à étudier. De tels projets sont déjà en cours dans le cadre d'une thèse en cotutelle avec le Mali. Il s'agit d'une première étape dans un projet de plus grande ampleur qui a pour but de recenser les usages des plantes antalgiques dans plusieurs pays d'Afrique avec lesquels notre équipe collabore.



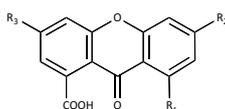
- 24 R = H Acide benzoïque-4-O- α -D-apiofuranosyl(1->2)-O- β -D-glucopyranoside
 25 R = OMe Acide benzoïque-3-méthoxy-4-O- α -D-apiofuranosyl(1->2)-O- β -D-glucopyranoside



26 1- α -L-Lyxofuranosyluracile

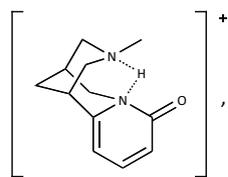


- 27 $R_1 = H$ $R_2 = OH$ $R_3 = COOH$ 4',6'-dicarboxy-2',6-dihydroxy-2-O- β -D-glucopyranosyloxy-benzophénone
 28 $R_1 = Me$ $R_2 = OH$ $R_3 = OMe$ 6'-carboxy-2',6-dihydroxy-2-O- β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthoxy-4-méthyl-benzophénone
 29 $R_1 = Me$ $R_2 = H$ $R_3 = O-\beta$ -D-glucopyranose 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di-O- β -D-glucopyranosyloxy-4-méthyl-benzophénone
 30 $R_1 = H$ $R_2 = O-\beta$ -D-glucopyranose $R_3 = Me$ 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di-O- β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthyl-benzophénone

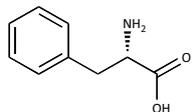


- 31 $R_1 = O-\beta$ -D-glucopyranose $R_2 = OMe$ $R_3 = COOH$ 4',6'-dicarboxy-4-méthoxy-2-O- β -D-glucopyranosyloxy-xanthone

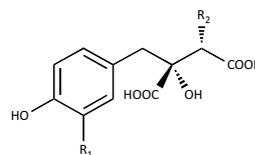
Figure 55 : Molécules isolées à partir de *Cassia sieberiana* DC..



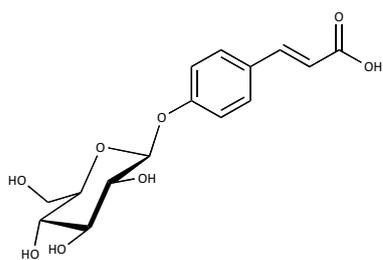
59 Sel de *N*-méthylcytisine



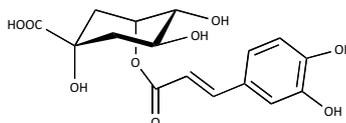
60 *S*-Phénylalanine



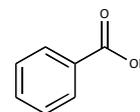
- 61 $R_1 = H$ $R_2 = OH$ Acide (2*S*-3*R*)-piscidique
 62 $R_1 = OH$ $R_2 = H$ Acide (3*R*)-hydroxyeucomique
 63 $R_1 = H$ $R_2 = H$ Acide (3*R*)-eucomique



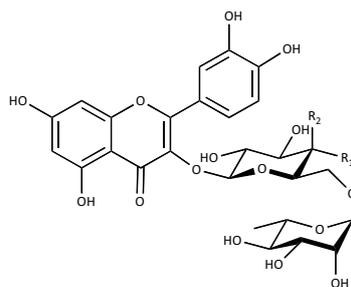
64 Acide (*E*)-4-*O*-β-D-glucopyranosyl-*p*-coumarique



65 Acide 3-*O*-(*E*)-Caffeoylquinique



66 Acide benzoïque



- 67 $R_1 = H$ $R_2 = OH$ Quercetine-3-*O*-robinobioside
 68 $R_1 = OH$ $R_2 = H$ Rutine

Figure 56 : Molécules isolées à partir de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

Partie expérimentale

Materials and methods

Ethnopharmacological study and data collection

The ethnopharmacological survey was carried out between January and June 2014 in the South of Mali, in four different cities and their surroundings: Bamako (Médine's market, Médine's market Kouloudjou, Hamdallaye market, Djikoroni Para market, Kalabancoura, Niamakoro), Siby (in Kati cercle, 50 km south-west of Bamako), Dioïla and its surroundings (Seremanbougou, Banko and Massigui in Dioïla cercle), Sikasso and its surroundings (Ziasso and Finkolo in Sikasso cercle).

In Mali, healers are organized into associations and thus, were approached by the presidents of these associations with the help of the Department of Traditional Medicine (DMT) in Bamako and from the Malian Federation of Tradipraticians and Herbalists (FeMaTH). This enabled us to interview official traditional healers between 30 and 89 years old. Data collection was performed in French or in Bambara. During these interviews, 27 women and 81 men were questioned one by one. Traditional healer's personal data including name, age, gender, area of residence, education level, occupation and source of knowledge about traditional medicine were recorded. Data related to pain conditions such as stomach ache, headache, back pain, ulcer, rheumatism, menstrual pain, nerve pain (including sciatica or pain due to nerve damage), pain due to various diseases such as malaria, diabetes, sickle cell disease and external pain referring to pains due to a shock, an accident or any pain that can be treated topically were collected by using a semi-structured questionnaire. Information about local names, plant parts used, ailments, methods of preparation and administration, dosage and side effects were collected. During the field surveys, whenever a traditional healer mentioned a plant species, where possible, he/she was encouraged to show the plant, which was photographed. Plant species were then identified by their local names and their pictures with the help of plant taxonomists from the DMT, Bamako. The plant list and an African Pharmacopeia's book³² were used to validate scientific names of the plants.

Prior to the interviews, the healers were given information about the project, participants and goals. To respect the tradition, 20 cola nuts were given to the president of the association during the introduction. Then, 2000 FCFA (about 3 euros) were given to each healer after the interview.

Plant material

Batch CaS01: 11.3 kg of roots of *Cassia sieberiana* DC. were harvested and dried in the shade on the 25th of September 2013, close to the village of N'Tabakolo (N 12° 35.259' / W 7° 50.641' / Alt.: 333m), commune of Kalabancoro, cercle of Kati (50 km from Bamako). Voucher number 130925/DMT deposited at the Department of Traditional Medicine in Bamako.

Batch ViM01: 7 kg of leaves of *Vitex madiensis* Oliv. were harvested and dried in the shade on the 14th of December 2013, close to the village of Digato (N 12° 17.988' / W 7° 58.414' / Alt.: 376m), commune of Sanankoroba, cercle of Kati (50 km from Bamako).

Voucher number 131216/DMT deposited at the Department of Traditional Medicine in Bamako.

Batch PeL01: 7 kg of leaves of *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen, dried in the shade, harvested on the 22nd of May 2014, in the village of N'Tabakolo (N 12° 35.259' / W 7° 50.641' / Alt.: 333m), commune of Kalabancoro, cercle of Kati (50 km from Bamako). Voucher number 140522/OD deposited at the Department of Traditional Medicine in Bamako.

Batch PeL02: 8 kg of leaves of *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen, dried in the shade, harvested on the 29th of May 2014 in two bags (PeL02-1 and PeL02-2), close to the village of Digato (N 12°18.397' / W 7° 57.561' / Alt.: 370m), commune of Sanankoroba, cercle of Kati (50 km from Bamako). Voucher number 140529/OD deposited at the Department of Traditional Medicine in Bamako.

Solvents

Hexane and *n*-butanol were used as received from Carlo Erba Reagents. Methanol, acetonitrile HPLC grade and HPLC water were used as received from VWR. Ethyl acetate was distilled prior to use.

Chromatography

Different kinds of columns were used:

- Non polar Resin Chromatography: Diaion HP20 (Mitsubishi) in a glass column of 12 to 14 cm diameter.
- Reversed Phase Chromatography: Prepacked Chromabond C₁₈ ec, Macherey-Nagel (360 g, 130 g, 43 g, 16,4 g and 4,3 g) were conducted on a Spot II Flash (Interchim).

HPLC equipment

Analytical HPLC: Agilent Technologies 1260 Infinity with a Nucleodur C₁₈ ec column, Macherey-Nagel (Ø 4 x 250 mm, 5 µm). DAD Detector.

Preparative HPLC: Varian Prep star Model SD1 with a Nucleodur C₁₈ HTec column, Macherey-Nagel (Ø 50 x 250 mm, 5 µm). UV Detector.

Physical and spectrometric data

Optical rotation: Optical rotation was conducted on Jasco P-2000 Polarimeter at indicated temperatures and concentrations using the indicated solvents.

IR spectroscopy: Infrared spectra were recorded with a IRAffinity-1S apparatus equipped with a MIRacle 10 single reflection ATR accessory (Shimadzu).

Melting points were measured on Büchi B-545 apparatus.

Mass spectrometry: High Resolution Mass Spectroscopy Electron Spray Ionisation (HRMS-ESI) were recorded on a Thermo Q-exactive orbitrap LC-MS mass spectrometer.

NMR spectroscopy: 1D NMR (^1H and ^{13}C) and 2D NMR (COSY, HMBC, HSQC) spectra were recorded on a Brüker Avance spectrometer at 400 MHz while NOESY, TOCSY and JRES spectra were recorded on a Brüker Avance spectrometer at 500 MHz. Chemical shifts δ are reported in ppm relative to solvent residual signal (^1H , ^{13}C). The coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). The following abbreviations are used: bs (broad singlet), s (singlet), bs (broad doublet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), dd (doublet of doublet), td (doubled of triplet), Cq (quaternary carbon)...

Phytochemical characterisation

Alkaloids: 2 g of plant were extracted in 40 mL of a 10 % solution of H_2SO_4 in water at room temperature for 24 h. After filtration, three tests were performed and compared to the original extract as a reference:

- Five drops of Mayer's reagent¹⁸⁵ were added to 1 mL of extract.
- Five drops of Bouchardat's reagent¹⁸⁶ were added to 1 mL of extract.
- Five drops of Dragendorff's reagent¹⁸⁷ were added to 1 mL of extract.

The test was positive if a white - brown precipitate appeared for each test.

Tannins:¹⁸⁵ 1 g of plant was extracted in 20 mL of hot water. After filtration, two tests were performed and compared to the original extract as a reference:

- 2.5 mL of Stiasny reagent were added to 5 mL of extract. After heating at 80°C for 15 min, the filtered solution was saturated with sodium acetate and few drops of FeCl_3 solution (1 % in water) were added.

Presence of hydrolysable tannins was positive if the mixture turned blue - black.

- 1 mL of concentrated HCl (37 %) was added to 5 mL of extract. After heating at 80°C for 15 min, 1 mL of Stiasny reagent was added.

Presence of condensed tannins was positive if the mixture turned brown - red after few minutes.

Flavonoids:¹⁸⁵ 1 g of plant was extracted in 20 mL of hot water. After filtration, three tests were conducted:

- 5 mL of a 50 % solution of concentrated HCl (37 %) in ethanol were added to 5 mL of extract. Then, 1 mL of iso-amyl alcohol was added. After agitation, magnesium was slowly added until formation of two phases.

Presence of free flavonoids was positive if the mixture turned orange - red.

- 5 mL of a 50 % solution of concentrated HCl (37 %) in ethanol were added to 5 mL of extract. Then, 1 mL of iso-amyl alcohol was added. After agitation, the mixture was heated at 80°C for 15 min.

¹⁸⁵ Somboro, *et al.*, *Journal of Medicinal Plants Research*, **2011**, 5 (9): 1639-1651.

¹⁸⁶ Bruneton, *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, **2009**.

¹⁸⁷ Harbone, *Phytochemical methods*, Chapman & Hall, **1992**.

Presence of leucoanthocyanes was positive if the mixture turned red.

- 5 mL of a 10 % solution of H₂SO₄ in water were added to 5 mL of extract. Alkaline pH was reached with addition of concentrated NH₄OH.
Presence of anthocyanins was positive if the mixture's colour intensified in acid conditions and turned blue in alkaline conditions.

Anthracene derivatives:¹⁸⁵ 1 g of plant was extracted with 10 mL of CHCl₃ and 10 mL of water. After heating at 80°C for 10 min, the sample was filtered and the organic phase was separated from the aqueous phase. Three tests were conducted:

- 1 mL of a 50 % solution of NH₄OH in water was added to 1 mL of organic phase.
Presence of free anthracene derivatives was positive if the upper phase turned red.
- 10 mL of water and 1 mL of concentrated HCl (37 %) were added to the aqueous phase. After heating at 80°C for 15 min, 5 mL of aqueous phase was extracted with 5 mL of CHCl₃. Then, 1 mL of a 50 % solution of NH₄OH in water was added to the organic phase.
Presence of anthracene derivatives *O*-heterosides was positive if the upper phase turned red.
- 1 mL of a 10 % solution of FeCl₃ in water and 10 mL of water were added to the residual aqueous phase. After heating at 80°C for 30 min, the filtered extract was extracted with 5 mL of CHCl₃. Then, 1 mL of a 50 % solution of NH₄OH in water was added to the organic phase.
Presence of anthracene derivatives *C*-heterosides was positive if the upper phase turned red.

Sterols, Triterpens and Coumarins:¹⁸⁵ 1 g of plant was extracted with 20 mL of Et₂O at room temperature for 24 h. After adjusting the volume to 20 mL with Et₂O, the sample was filtered and the organic phase was separated from the aqueous phase. Two tests were conducted on the organic phase:

- 10 mL of organic phase were dried and resolubilised in 1 mL of CHCl₃. 1.4 mL of concentrated H₂SO₄ were added to 0.5 mL of CHCl₃ sample. The other 0.5 mL were kept as a reference.
Presence of sterols and triterpens was positive if a red ring appeared between the two phases.
- 5 mL of organic phase were dried and resolubilised in 2 mL of hot water. 0.5 mL of a 50 % solution of NH₄OH in water was added to the aqueous sample.
Presence of coumarins was positive if the solution appeared blue under a UV lamp at 365 nm.

Saponosids:¹⁸⁵ 1 g of plant was extracted with 100 mL of boiling water. After 15 min at 100°C, under agitation, nine test tubes were filled with increasing volume of extract from 1 mL to 10 mL. Then, the volume was adjusted to 10 mL with water in each test tube. Test tubes were agitated by 2 agitations per second during 15 seconds all-together.

Presence of saponins was positive if foam was observed in those tubes after 15 minutes of rest. Foaming index could be calculated by $1000/V$; where V is the volume of extract introduced in the tube where 1 cm of foam was observed.

Reducing compounds:¹⁸⁵ 1 g of plant was extracted with 10 mL of boiling water under agitation for 15 minutes. The filtered extract was tested:

- 5 mL of extract were dried and resolubilised in few drops of concentrated H_2SO_4 and few drops of a saturated solution of thymol in EtOH.
Presence of saccharides and polysaccharides was positive if the mixture turned red.
- 5 mL of EtOH were added to 1 mL of extract
Presence of mucilages was positive if a white precipitate appeared.

Cardiac glycosides:¹⁸⁵ 1 g of plant was extracted with 10 mL of a 60 % solution of EtOH in water and 5 mL of a 10 % solution of $(CH_3COO)_2Pb$, $3H_2O$ in water. After heating at $100^\circ C$ for 10 min, the cold sample was extracted with 10 mL of $CHCl_3$. The organic phase was dried and resolubilised in 0,8 mL of isopropanol. Two tests were conducted:

- 1 mL Baljet's reagent and then 5 drops of a 5 % solution of KOH in ethanol were added to 0.4 mL of sample.
Presence of cardiac glycosides was positive if the mixture turned orange after 10 to 15 min.
- 1 mL Kedde's reagent and then 5 drops of a 5 % solution of KOH in ethanol were added to 0.4 mL of sample.
Presence of cardiac glycosides was positive if the mixture turned purple.

Steroids:¹⁸⁷ 1 g of plant was extracted with 3 mL of water for few minutes. Few drops of concentrated H_2SO_4 and of acetic anhydride were added to the filtered extract while agitating. Presence of steroids was positive if the mixture turned purple then blue and then green.

Biologic tests

Acetic acid-induced writhing test:^{188, 189} Swiss albino mice weighting about 30 g were used for the writhing test assay. 300 μL of extract at 10 or 30 mg/mL (final concentration: 100 or 300 mg/kg) were administrated orally. 30 minutes later, contortions were induced by intraperitoneal injection of acetic acid 0,6 % in physiological water. The total number of contortions (cramps) was immediately counted during 20 min. Eight mice were dedicated to each sample and eight mice were tested with the solvent as a reference (25 % or 50 % of DMSO in water) per day of biological

¹⁸⁸ Sy, et al., *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2009**, 3 (12): 651-653.

¹⁸⁹ Valério, et al., *Journal of Natural Products*, **2009**, 72 (11): 1975-1979.

testing. Inhibition of cramps was calculated as following: $100 - (N_i \times 100) / N_{ref}$; where N_i was the average number of cramps for a sample i and N_{ref} was the average number of cramps for the reference.

Anti-proliferation activity:¹⁹⁰ The determination of the anti-proliferation activity was assessed using MCF-7 breast cancer cell lines. MCF-7 cells were grown to a density of 10000 cells per well in a 96 well plate and treated with our extracts. Cell proliferation was detected using fluorescent resazurin (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 72 h after incubation, at an excitation wavelength of 530 nm and an emission wavelength of 590 nm. Extracts initially dissolved in water or DMSO were diluted in the medium to produce five concentrations (0, 10, 25, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) for screening in six replicates. Inhibition of growth was calculated as following: $100 - (F_i \times 100) / F_0$; where F_i was the corrected fluorescence for the concentration i and F_0 was the corrected fluorescence for the concentration 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (fluorescence was corrected with the value of resazurin).

Extraction for preliminary screening of activity

Traditional extraction: 10 % (m/v) of plant were extracted with boiling water for 30 min.

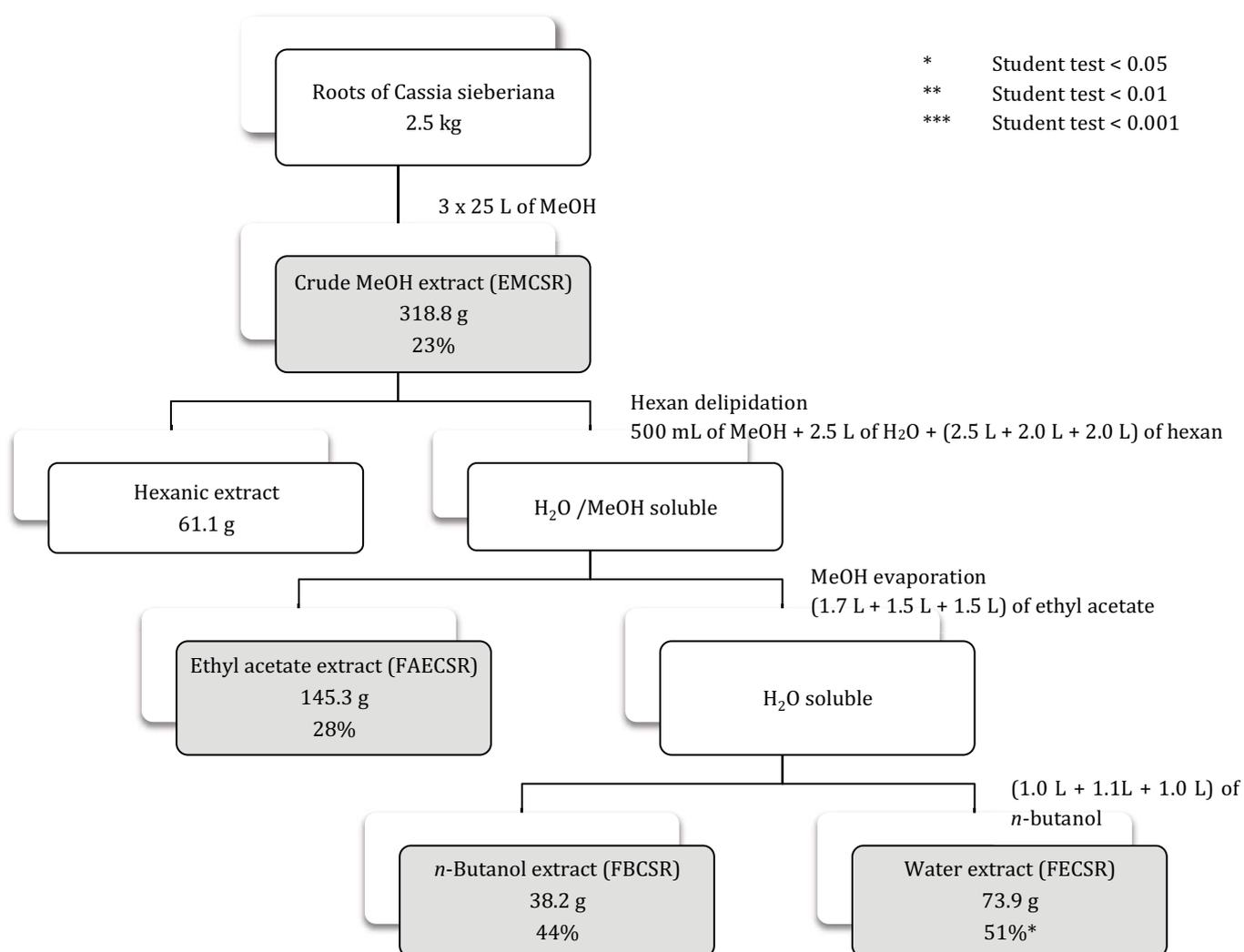
Methanolic extraction: 10 % (m/v) of plant were extracted with methanol at room temperature for 24h.

All isolated molecules are under a viscous form unless specified.

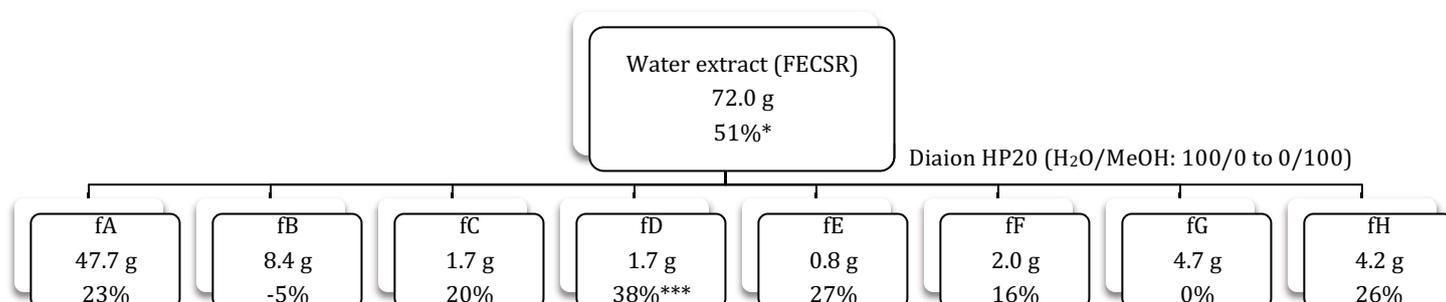
¹⁹⁰ Dubois, *et al.*, *Plos One*, **2013**, *8* (3): e58541.

***Cassia sieberiana* DC. fractionation** (Chapitre 3 : Etude de *Cassia sieberiana* DC.)

Dried ground roots of *Cassia sieberiana* (2.5 kg) were repeatedly extracted with MeOH (3 x 25 L) for 24 h at room temperature, including 10 h under mechanical agitation. After filtration, the combined extracts were concentrated to give a brown residue (318.2 g). The methanol extract was dissolved again in 500 mL of methanol and 2.5 L of water before further liquid-liquid extraction with hexane (2.5 L + 2.0 L + 2.0 L) and ethyl acetate (1.7 L + 1.5 L + 1.5 L). After evaporation of methanol, the aqueous phase was extracted with *n*-butanol (1.0 L + 1.1 L + 1.0 L). Analgesic activity was evaluated with the acetic acid-induced writhing test at 300 mg/kg (Scheme 1).

**Scheme 1**

The **water extract FECSR** (72.0 g) was chromatographed on Diaion HP20 (1.4 kg) column using (H₂O/MeOH: 100/0 to 0/100) solvent mixtures to afford 8 fractions (Scheme 2). Fractionation was monitored by HPLC. Analgesic activity was evaluated with the acetic acid-induced writhing test at 300 mg/kg.



Scheme 2

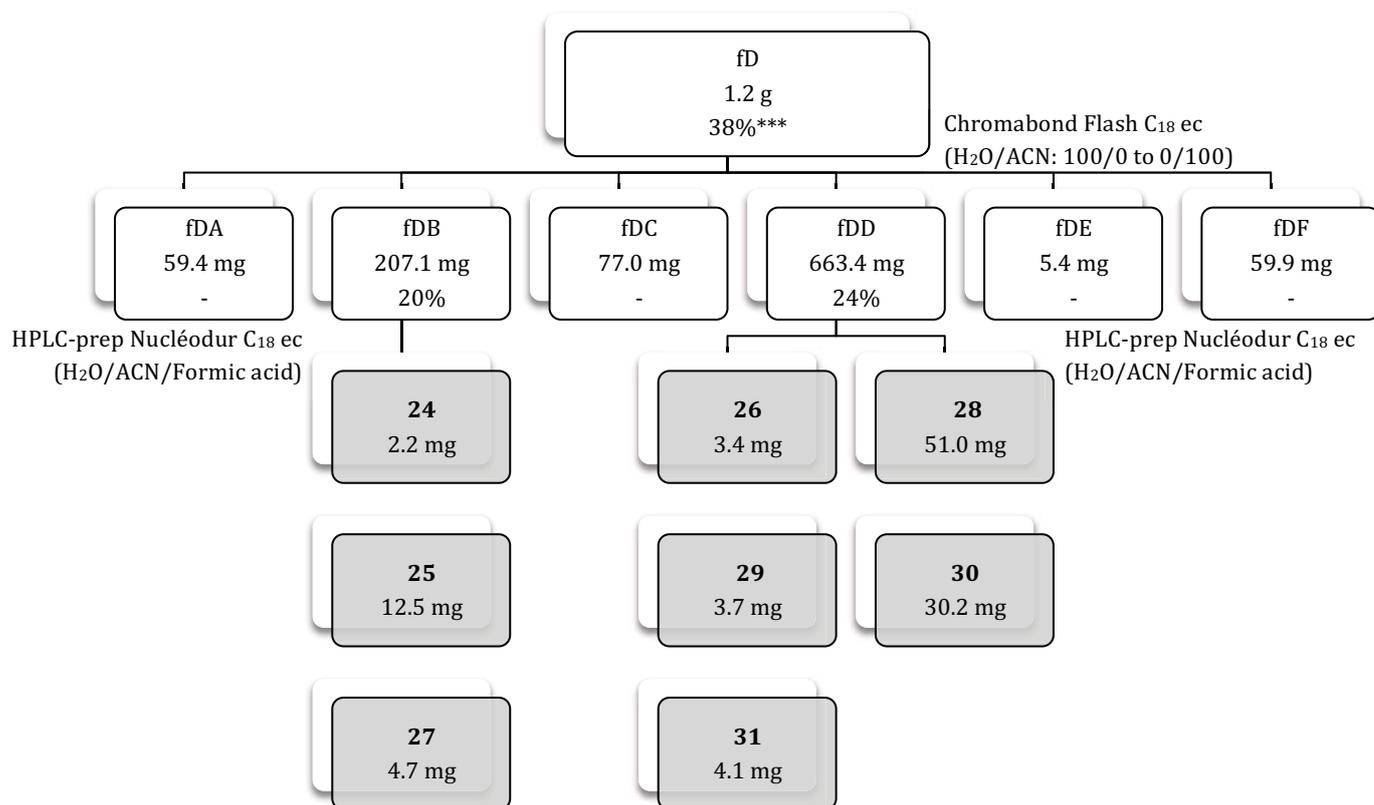
The fraction **fD** (1.2 g) was chromatographed on reverse phase Chromabond Flash C₁₈ ec (43 g) Macherey-Nagel column using (H₂O/ACN: 100/0 to 0/100) solvent mixtures to afford 6 fractions (Scheme 3). Fractionation was monitored by HPLC. Analgesic activity was evaluated with the acetic acid-induced writhing test at 300 mg/kg when possible.

The fraction **fDB** (92,0 mg) and the fraction **fDD** (560,0 mg) were chromatographed with preparative HPLC on reverse phase Nucléodur C₁₈ HTec Macherey-Nagel column using (H₂O / ACN / formic acid: 100/0/0.1 to 0/100/0.1) solvent mixtures. The fraction **fDB** yielded (**24**) (t_R = 21.0 min, 2.2 mg, 0,00009 %), (**25**) (t_R = 22.0 min, 12.5 mg, 0,0005 %) and (**27**) (t_R = 39.0 min, 4.7 mg, 0,0002 %) while the fraction **fDD** yielded (**26**) (t_R = 2.5 min, 3.4 mg, 0,0001 %), (**29**) (t_R = 34.0 min, 30.2 mg, 0,001 %), (**30**) (t_R = 35.0 min, 51.0 mg, 0,002 %), (**28**) (t_R = 42.0 min, 3.7 mg, 0,0002%) and (**31**) (t_R = 78.0 min, 4.1 mg, 0,0002 %) (Scheme 3).

The preparative HPLC methods used were:

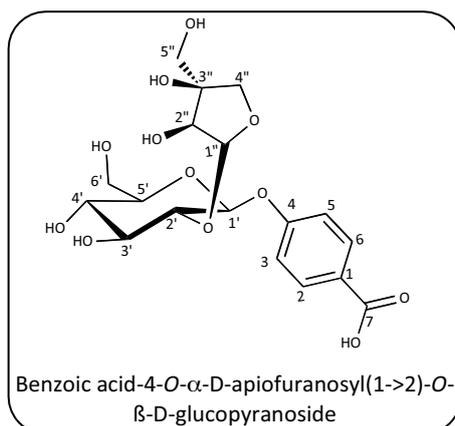
Method for fDB			Method for fDD		
Pressure	80 mL/min		Pressure	80 mL/min	
UV detector	240 nm		UV detector	220 nm	
Time (min)	% A	% B	Time (min)	% A	% B
0	100	0	0	100	0
50	75	25	80	80	20
60	0	100	95	70	30
			105	0	100

NB: A: H₂O + 0.1% formic acid ; B: ACN + 0.1% formic acid



Scheme 3

24.



The new compound **24** was identified with spectroscopic data, which were in agreement with the literature data of the 3-methoxylated derivative.¹⁹¹

$C_{18}H_{24}O_{12}$ (432.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{18}H_{25}O_{12}$ $[M+H]^+$, 433.1341; found, 433.1334
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{18}H_{23}O_{12}$ $[M-H]^-$, 431.1195; found, 431.1190
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1598, 1548 (C=C); 1386, 1238, 1070 (C-O)
$[\alpha]_D^{20}$ -48° (c 0.022, H_2O)

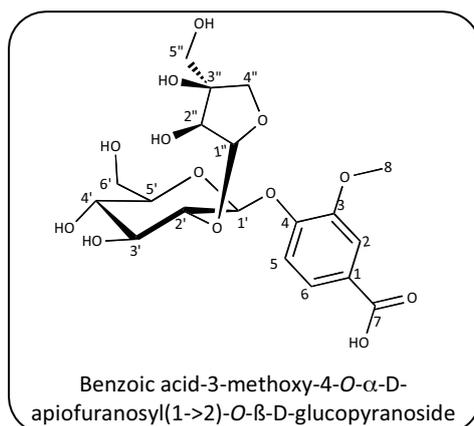
Table 1: NMR data (D_2O , 400 MHz) of 4-hydroxybenzoic acid-4-O- α -D-apiofuranosyl(1->2)-O- β -D-glucopyranoside **24**.

24	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC	Key NOESY
1	128.6	Cq				H3-5	
2-6	131.3	CH	7.90	d, $J = 7.9$	H3-5	H2-6	H3-5
3-5	115.6	CH	7.13	d, $J = 7.9$	H2-6	H3-5	H2-6 and H1'
4	159.3	Cq				H2-6, H3-5 and H1'	
7	173.4	Cq				H2-6	
1'	98.3	CH	5.29	d, $J = 7.1$	H2'	H2'	H3-5, H3' and H5'
2'	78.7	CH	3.66	m	H1'		H1'' and H4'
3'	75.7	CH	3.72	m	H4'		H1'
4'	69.2	CH	3.52	t, $J = 9.1$	H3' and H5'	H6'	H2'
5'	76.1	CH	3.64	m	H4'		H1'
6'	60.4	CH ₂	3.91 3.73	m m	H6'	H4'	
1''	109.4	CH	5.39	bs	H2''	H2'', H2' and H4''	H2', H2'' and H4''
2''	76.8	CH	4.00	bs	H1''	H4'' and H5''	H1'' and H5''
3''	79.4	Cq				H2'', H4'' and H5''	
4''	73.7	CH ₂	3.98 3.86	d, $J = 10.6$ d, $J = 10.6$	H4''	H1'' and H5''	H1'' and H4''
5''	63.7	CH ₂	3.56	m		H4''	H2''

(1) Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

¹⁹¹ Liu, et al., *Chemistry of Natural Compounds*, 2015, 51 (6): 1077-1079.

25.



The new compound **25** was identified with spectroscopic data, which were in agreement with the literature data of its stereoisomer.¹⁹²

$C_{19}H_{26}O_{13}$ (462.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{19}H_{27}O_{13}$ $[M+H]^+$, 463.1446; found, 463.1436
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{19}H_{25}O_{13}$ $[M-H]^-$, 461.1301; found, 461.1296
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1695 (C=O conjugated acid); 1601, 1508, 1450 (C=C); 1265, 1217, 1066 (C-O)
$[\alpha]_D^{20}$ -86° (c 0.064, H_2O)

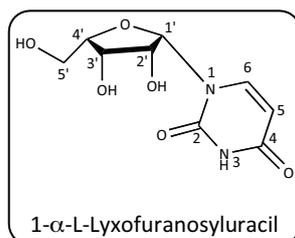
Table 2: NMR data (D_2O , 400 MHz) of benzoic acid-3-methoxy-4-O- α -D-apiofuranosyl(1->2)-O- β -D-glucopyranoside **25**.

25	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC	Key NOESY
1	125.8	Cq				H2, H5 and H6	
2	113.2	CH	7.56	m		H6	H8
3	148.2	Cq				H2, H5 and H8	
4	149.2	Cq				H2, H6 and H1'	
5	114.2	CH	7.14	d, $J = 8.7$	H6		H6 and H1'
6	123.4	CH	7.57	m	H5	H2	H5
7	171.0	Cq				H2 and H6	
8	55.6	CH	3.88	s			H2
1'	98.3	CH	5.28	d, $J = 7.4$	H2'	H2'	H5, H3' and H5'
2'	77.6	CH	3.75	m		H1'' and H3'	
3'	76.0	CH	3.74	m		H2'	
4'	69.0	CH	3.55	m		H6'	
5'	76.1	CH	3.60	m			H1'
6'	60.4	CH ₂	3.90 3.75	d, $J = 10.4$ d, $J = 10.4$	H6'	H4'	
1''	109.0	CH	5.43	bs	H2''	H2'' and H4''	H2''
2''	76.8	CH	3.99	bs	H1''	H1'', H4'' and H5''	H1'', H4'' and H5''
3''	79.5	Cq				H1'', H2'', H4'' and H5''	
4''	73.7	CH ₂	3.98 3.81	d, $J = 10.4$ d, $J = 10.4$	H4''	H1'', H2'' and H5''	H2''
5''	63.9	CH ₂	3.53	m		H2'' and H4''	H2''

(1) Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

¹⁹² Liu, et al., *Chemistry of Natural Compounds*, 2015, 51 (6): 1077-1079.

26.



Compound **26** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data of its stereoisomers.^{193, 194, 195}

$C_9H_{12}O_6N_2$ (244.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_9H_{13}O_6N_2$ $[M+H]^+$, 245.0768; found, 245.0763
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_9H_{11}O_6N_2$ $[M-H]^-$, 243.0623; found, 243.0616
$[\alpha]_D^{20}$ -93° (c 0.014, H ₂ O)

Table 3: NMR data (D₂O, 400 MHz) of 1- α -L-lyxofuranosyluracil **26**.

26	¹³ C	JMOD	¹ H ⁽¹⁾	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC	Key NOESY
2	151.9	Cq				H6 and H1'	
3		NH	8.44	s			
4	166.6	Cq				H6	
5	102.3	CH	5.88	d, $J = 7.9$	H6		H6
6	141.8	CH	7.85	d, $J = 7.9$	H5	H1'	H5, H1' and H2'
1'	89.4	CH	5.89	d, $J = 4.8$	H2'	H6, H2' and H3'	H6, H2', H3', H4'
2'	73.6	CH	4.33	t, $J = 4.8$	H1' and H3'	H1'	H1', H3'
3'	69.4	CH	4.21	t, $J = 4.8$	H2' and H4'	H5'	H1', H2', H4'
4'	84.2	CH	4.11	m	H3' and H5'	H2'	H1', H3', H5'
5'	60.7	CH ₂	3.80 3.78	bd, $J = 12.7$ dd, $J = 12.7, 4.1$	H5' and H4'	H3'	H4'

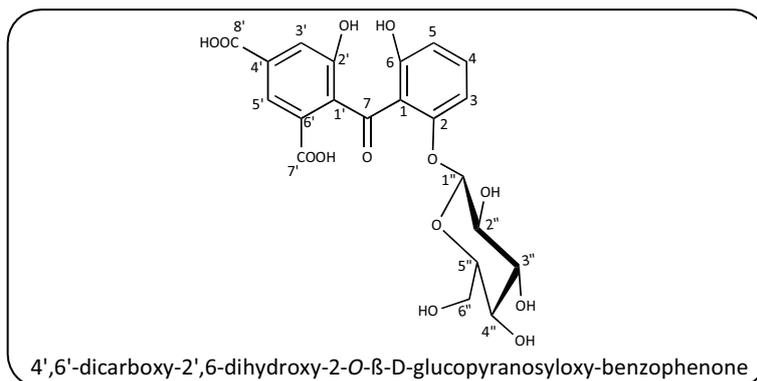
⁽¹⁾ Association between ¹³C signals and ¹H signals is done thanks to HSQC.

¹⁹³ Shuto, *et al.*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1988**, 36 (1): 209-217.

¹⁹⁴ Miah, *et al.*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1998**, (19): 3277-3284.

¹⁹⁵ Gosselin, *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987**, 30 (6): 982-991.

27.



Compound **27** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.¹⁹⁶

$C_{21}H_{20}O_{13}$ (480.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{21}H_{21}O_{13}$ $[M+H]^+$, 481.0977; found, 481.0967
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{21}H_{19}O_{13}$ $[M-H]^-$, 479.0831; found, 479.0827
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1699 (C=O conjugated acid); 1622, 1591, 1558, 1450 (C=C); 1220, 1068 (C-O)
$[\alpha]_D^{20} +22^\circ$ (c 0.044, H_2O)

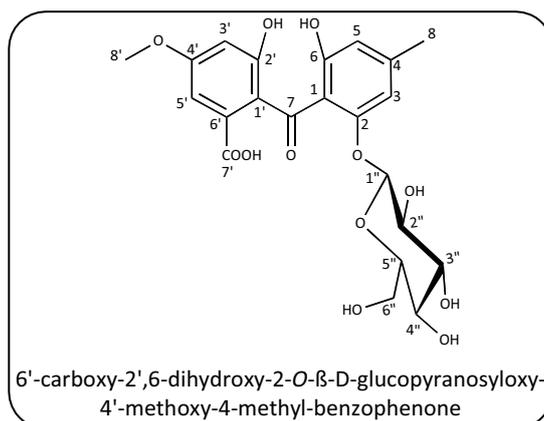
Table 4: NMR data (D_2O , 400 MHz) of 4',6'-dicarboxy-2',6-dihydroxy-2-O-β-D-glucopyranosyloxy-benzophenone **27**.

27	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC
1	112.8	Cq				H3 and H5
2	157.4	Cq				H3, H4 and H1''
3	105.3	CH	6.68	d, $J = 8.6$	H4	H5
4	137.5	CH	7.53	t, $J = 8.6$	H3 and H5	
5	111.8	CH	6.78	d, $J = 8.6$	H4	H3
6	162.3	Cq				H4 and H5
7	202.1	Cq				
1'	135.8	Cq				H3' and H5'
2'	152.2	Cq				
3'	120.1	CH	7.68	s		H5'
4'	135.8	Cq				H3' and H5'
5'	122.4	CH	8.08	s		H3'
6'	137.5	Cq				H5'
7'	170.8	Cq				
8'	170.7	Cq				
1''	97.8	CH	5.10	d, $J = 7.9$	H2''	H2''
2''	72.6	CH	2.23	t, $J = 7.9$	H1'' and H3''	H3''
3''	75.7	CH	3.35	m	H2'' and H4''	H2''
4''	69.0	CH	3.12	t, $J = 9.5$	H3'' and H5''	H3'' and H5''
5''	76.0	CH	3.38	m	H4'' and H6''	H4''
6''	60.7	CH ₂	3.78 3.61	dd, $J = 12.5, 1.3$ dd, $J = 12.5, 6.0$	H5''	H4''

(1) Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

¹⁹⁶ Terreaux, et al., *Planta medica*, **2002**, 68 (4): 349-354.

28.



Compound **28** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data of the 4'-hydroxymethylated, 4'-carboxylated derivatives¹⁹⁷ and of the aglycone part.¹⁹⁸

C ₂₂ H ₂₄ O ₁₂ (480.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) <i>m/z</i> calculated for C ₂₂ H ₂₅ O ₁₂ [M+H] ⁺ , 451.1341; found, 481.1327
Mass HRMS-ESI (neg.) <i>m/z</i> calculated for C ₂₂ H ₂₃ O ₁₂ [M-H] ⁻ , 449.1195; found, 479.1182
IR (ν _{max} cm ⁻¹): 3600-2400 (O-H); 1589, 1558, 1506 (C=C); 1373, 1217, 1066 (C-O)
[α] _D ²⁰ -25° (c 0.021, H ₂ O)

Table 5: NMR data (D₂O, 400 MHz) of 6'-carboxy-2',6-dihydroxy-2-O-β-D-glucopyranosyloxy-4'-methoxy-4-methyl-benzophenone **28**.

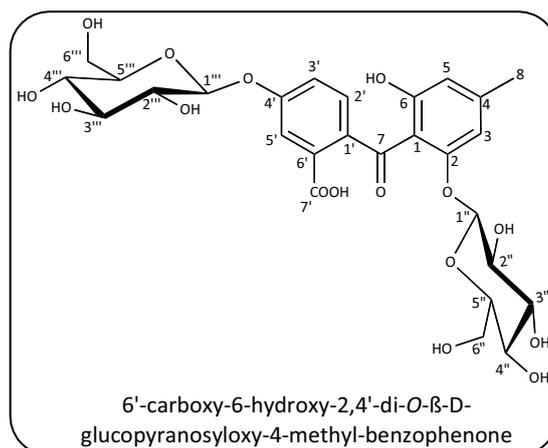
28	¹³ C	JMOD	¹ H ⁽¹⁾	Type, <i>J</i> (Hz)	Key COSY	Key HMBC	Key NOESY
1	111.5	Cq				H3 and H5	
2	160.2	Cq					
3	106.4	CH	6.52	s		H5 and H8	H1''
4	149.9	Cq				H8	
5	111.8	CH	6.60	s		H3 and H8	H8
6	162.1	Cq				H5	
7	200.9	Cq					
8	21.5	CH ₃	2.30	s			H5
1'	126.2	Cq					
2'	157.3	Cq					
3'	107.0	CH	7.13	s		H5'	
4'	160.2	Cq				H8'	
5'	109.4	CH	7.31	s			H8'
6'	128.3	Cq				H5'	
7'	169.1	Cq				H5'	
8'	56.0	CH ₃	3.91	s			H5'
1''	101.0	CH	5.06	d, <i>J</i> = 7.0	H2''		H3
2''	72.8	CH	3.33	m	H1''	H3''	
3''	75.7	CH	3.46	t, <i>J</i> = 9.1			
4''	69.2	CH	3.40	m		H3'' and H5''	
5''	76.0	CH	3.39	m			
6''	60.6	CH ₂	3.59 3.76	m m			

(1) Association between ¹³C signals and ¹H signals is done thanks to HSQC.

¹⁹⁷ Terreaux, *et al.*, *Planta medica*, **2002**, 68 (4): 349-354.

¹⁹⁸ Oliveira, *et al.*, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2011**, 22 (5): 993-996.

29.



Compound **29** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the data of the derivative **28**.

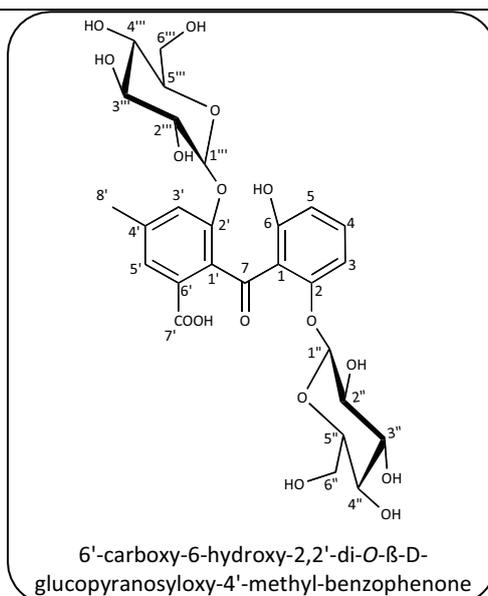
$C_{27}H_{32}O_{16}$ (612.2 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{27}H_{33}O_{16}$ $[M+H]^+$, 613.1763; found, 613.1752
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{27}H_{31}O_{16}$ $[M-H]^-$, 611.1618; found, 611.1611
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1700, 1680 (C=O); 1624, 1593, 1456 (C=C); 1259, 1217, 1066 (C-O)
$[\alpha]_D^{20} +10^\circ$ (c 0.244, H_2O)

Table 6: NMR data (D_2O , 400 MHz) of 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di-O-β-D-glucopyranosyloxy-4-methyl-benzophenone **29**.

29	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC	Key NOESY
1	110.9	Cq				H3 and H5	
2	157.2	Cq				H3	
3	106.3	CH	6.52	s		H5 and H8	H1'' and H8
4	150.4	Cq				H8	
5	111.9	CH	6.62	s		H3 and H8	H8
6	162.4	Cq				H5	
7	200.8	Cq					
8	21.6	CH ₃	2.31	s		H3 and H5	H3 and H5
1'	135.2	Cq				H2'	
2'	130.3	CH	7.57	m		H3'	
3'	124.8	CH	7.82	bs		H5'	
4'	153.0	Cq				H1''' and H5'	
5'	121.2	CH	7.59	m		H3'	H1'''
6'	128.4	Cq				H5'	
7'	169.0	Cq				H5'	
1''	97.0	CH	5.12	d, $J = 7.0$	H2''		H3
1'''	101.7	CH	5.09	d, $J = 7.0$	H2'''		H5'
2'' and 2'''	72.7 72.5	CH	3.30 to 3.40 2.14	m $t, J = 8.3$	H1'' / H1'''	H3'' / H3'''	
3'' and 3'''	75.9 75.6	CH	3.30 to 3.40 3.48	m m			
4'' and 4'''	69.3 69.0	CH	3.12 3.42	m m		H3'' and H5'' / H3''' and H5'''	
5'' and 5'''	76.1 75.9	CH	3.30 to 3.40 3.57	m m		H4'' / H4'''	
6'' and 6'''	60.9 60.5	CH ₂	3.52 to 3.98	m			

(1) Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

30.



Compound **30** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the data of the derivative **29**.

$C_{27}H_{32}O_{16}$ (612.2 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{27}H_{33}O_{16}$ $[M+H]^+$, 613.1763; found, 613.1751
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{27}H_{31}O_{16}$ $[M-H]^-$, 611.1618; found, 611.1615
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1622, 1558, 1456 (C=C); 1311, 1226, 1072 (C-O)
$[\alpha]_D^{20} +26^\circ$ (c 0.526, H_2O)

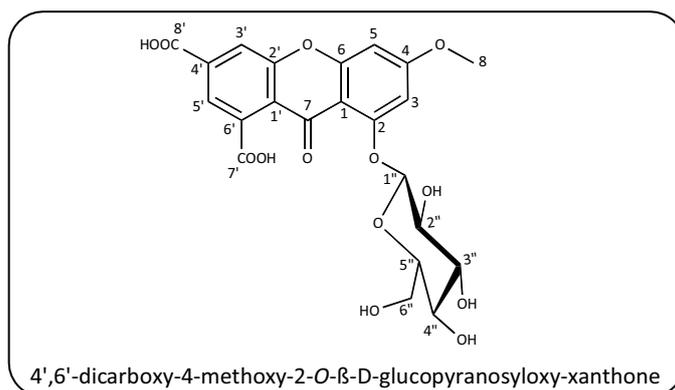
Table 7: NMR data (D_2O , 400 MHz) of 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di-O-β-D-glucopyranosyloxy-4'-methyl-benzophenone **30**.

30	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC	Key NOESY
1	113.5	Cq				H3 and H5	
2	157.5	Cq				H3, H4	
3	105.3	CH	6.64	d, $J = 7.9$	H4	H4 and H5	H4 and H1''
4	137.3	CH	7.48	t, $J = 7.9$	H3 and H5		H3 and H5
5	111.5	CH	6.74	d, $J = 7.9$	H4	H3 and H4	H4
6	162.1	Cq				H4 and H5	
7	201.5	Cq					
1'	128.3	Cq					
2'	153.1	Cq					
3'	121.4	CH	7.40	bs		H8' and H5'	H1'''
4'	141.4	Cq				H8'	
5'	125.1	CH	7.61	bs		H3' and H8'	H8'
6'	132.5	Cq				H8' and H5'	
7'	169.2	Cq				H5'	
8'	20.6	CH ₃	2.43	s		H3' and H5'	H5'
1''	97.2	CH	5.10	d, $J = 7.5^{(2)}$	H2''		H3
2''	72.6	CH	2.19	t, $J = 8.8^{(2)}$	H1''	H3''	
1'''	101.0	CH	5.08	d, $J = 7.5^{(2)}$	H2'''		H3'
2'''	72.6	CH	3.30	m	H1'''	H3'''	
3'' and 3'''	75.6	CH	3.46 3.34 to 3.42	t, $J = 8.8^{(2)}$ m			
4'' and 4'''	69.3	CH	3.34 to 3.42 3.11	m m		H3'' and H3'''	
5'' and 5'''	76.0	CH	3.56 3.34 to 3.42	m m			
6'' and 6'''	60.8 60.5	CH ₂	3.50 to 4.00 3.50 to 4.00	m m			

(1) Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

(2) Multiplicity elucidated with JRES (500MHz).

31.



Compound **31** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data of the cassiaxanthone derivative.¹⁹⁹

C ₂₂ H ₂₀ O ₁₃ (492.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) <i>m/z</i> calculated for C ₂₂ H ₂₁ O ₁₃ [M+H] ⁺ , 493.0977; found, 493.0983
Mass HRMS-ESI (neg.) <i>m/z</i> calculated for C ₂₂ H ₁₉ O ₁₃ [M-H] ⁻ , 491.0831; found, 491.0832
IR (ν _{max} cm ⁻¹): 3600-2400 (O-H); 1602, 1558 (C=C); 1393, 1066 (C-O)
[α] _D ²⁰ -72° (c 0.021, H ₂ O)

Table 8: NMR data (D₂O, 400 MHz) of 4',6'-dicarboxy-4-methoxy-2-O-β-D-glucopyranosyloxy-xanthone **31**.

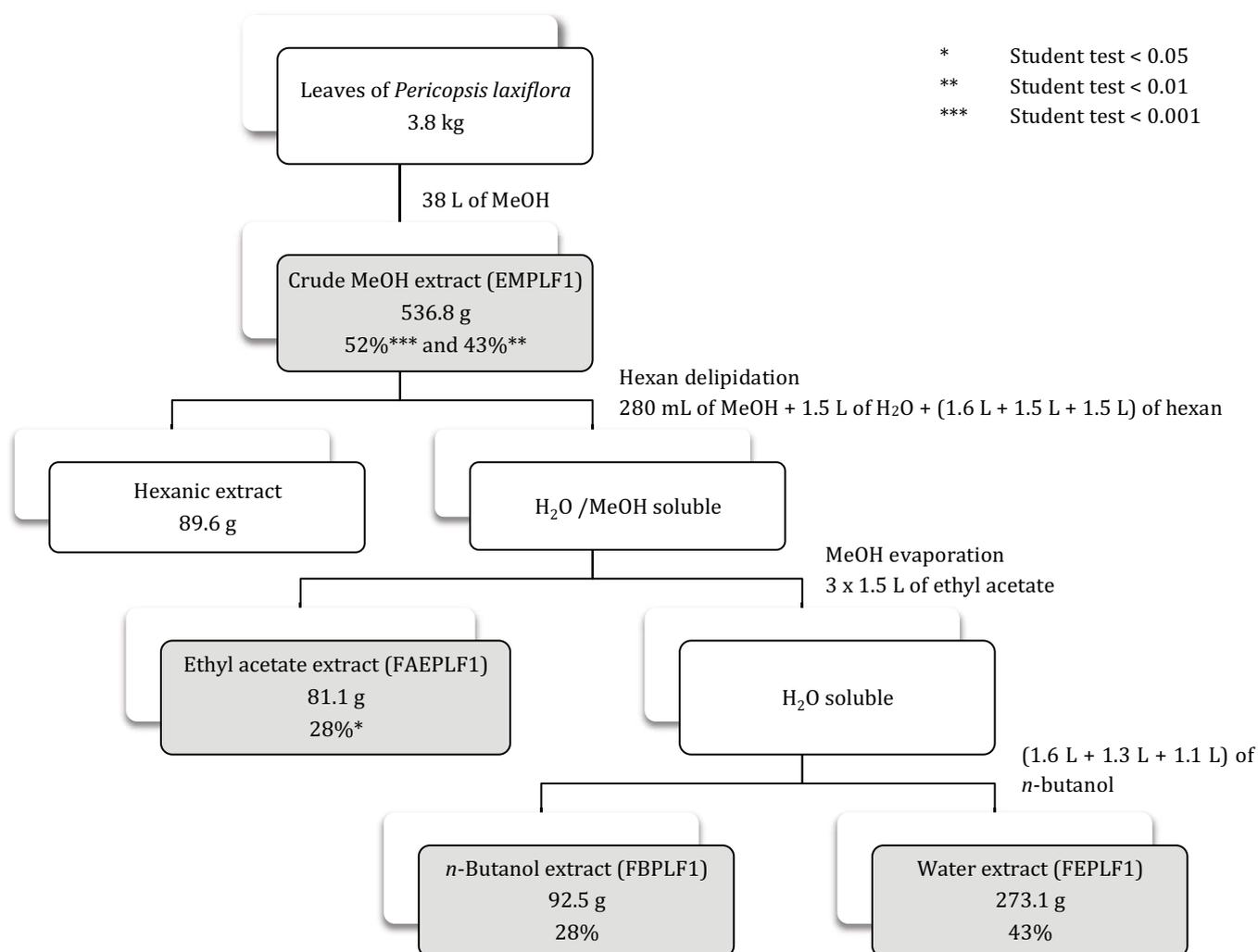
31	¹³ C	JMOD	¹ H ⁽¹⁾	Type, <i>J</i> (Hz)	Key COSY	Key HMBC
1	106.9	Cq				H3 and H5
2	158.1	Cq				H3 and H1''
3	99.4	CH	6.62	s		H5
4	165.3	Cq				H3, H5 and H8
5	95.5	CH	6.72	s		H3
6	159.2	Cq				H5
7	176.4	Cq				
8	56.1	CH ₃	3.88	s		
1'	119.3	Cq				H3' and H5'
2'	154.8	Cq				H3'
3'	117.5	CH	7.81	s		H5'
4'	139.5	Cq				
5'	121.2	CH	7.58	s		H3'
6'	133.6	Cq				
7'	177.4	Cq				H5'
8'	172.0	Cq				H3' and H5'
1''	100.9	CH	5.15	d, <i>J</i> = 7.8	H2''	H2''
2''	72.5	CH	3.79	m	H1'' and H3''	H3''
3''	75.3	CH	3.63	t, <i>J</i> = 9.1	H2''	H2''
4''	69.3	CH	3.55	t, <i>J</i> = 9.1		H3'' and H5''
5''	76.3	CH	3.66	m		H4''
6''	60.5	CH ₂	3.95 3.77	d, <i>J</i> = 12.9 m	H6''	H5''

(1) Association between ¹³C signals and ¹H signals is done thanks to HSQC.

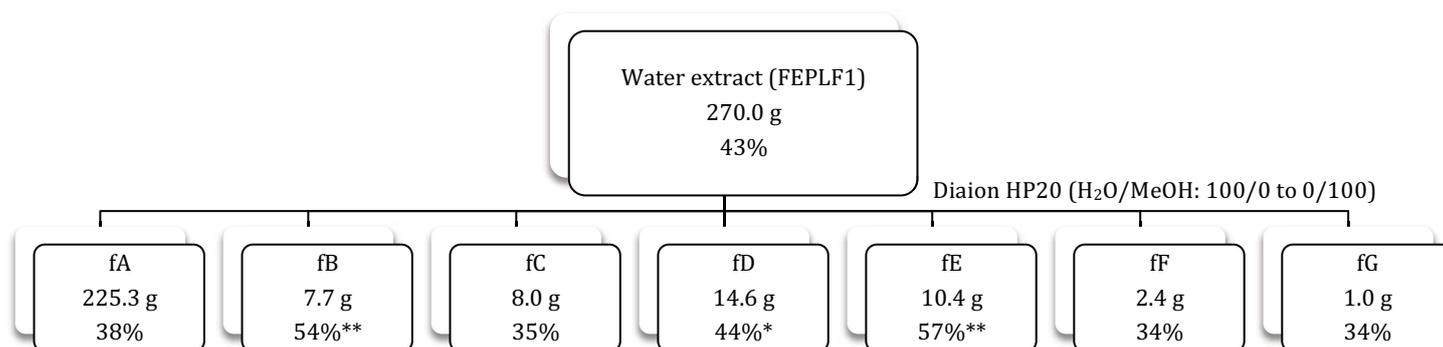
¹⁹⁹ Nair, et al., *Phytochemistry*, **1970**, 9 (5): 1153-1155.

***Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen fractionation** (Chapitre 4 : Etude de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen)

Dried ground leaves of *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen (3.8 kg) were extracted with MeOH (38 L) for 24 h at room temperature, including 8 h under mechanical agitation. After filtration and evaporation of methanol, a green residue was obtained (539.2 g). The methanol extract was dissolved again in 280 mL of methanol and 1.5 L of water before further liquid-liquid extraction with hexane (1.6 L + 1.5 L + 1.5 L) and ethyl acetate (3 x 1.5 L). After evaporation of methanol, the aqueous phase was extracted with *n*-butanol (1.6 L + 1.3 L + 1.1 L). Analgesic activity was evaluated with the acetic acid-induced writhing test at 300 mg/kg (Scheme 4).

**Scheme 4**

The **water extract FEPLF1** (270.0 g) was chromatographed on Diaion HP20 (3 kg) column using (H₂O/MeOH: 100/0 to 0/100) solvent mixtures to afford 7 fractions (Scheme 5). Fractionation was monitored by HPLC. Analgesic activity was evaluated with the acetic acid-induced writhing test at 300 mg/kg.



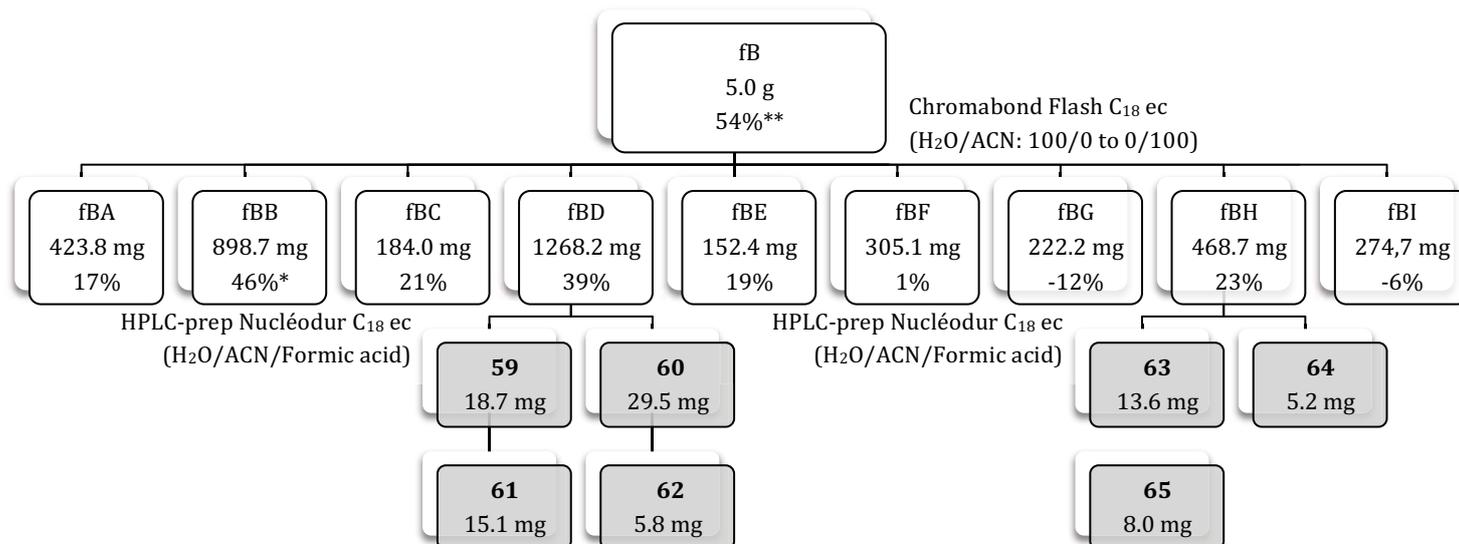
Scheme 5

The presence of biochanin A (8) and genistein (9) was checked on FEPLF1 and its fractions by HPLC-DAD with the following method:

Method for screening of biochanin A (8) and genistein (9)		
Column	Nucléodur C ₁₈ ec (Φ 4 x 250 mm, 5 μm), Macherey-Nagel	
Pressure	0.8 mL/min	
UV detector	261 nm	
Temperature	40 °C	
Time (min)	% A	% B
0	70	30
60	50	50
70	0	100
71	70	30
80	70	30

NB: A: H₂O + 0.1% formic acid ; B: ACN

The fraction **fB** (5.0 g) was then chromatographed on reverse phase Chromabond Flash C₁₈ ec (130 g) Macherey-Nagel column using (H₂O/ACN: 100/0 to 0/100) solvent mixtures to afford 9 fractions (Scheme 6). Fractionation was monitored by HPLC. Analgesic activity was evaluated with the acetic acid-induced writhing test at 100 mg/kg.



Scheme 6

The fraction **fBD** (210.4 mg) was chromatographed with preparative HPLC on reverse phase Nucléodur C₁₈ HTec Macherey-Nagel column using (H₂O / ACN / formic acid: 100/0/0.1 to 0/100/0.1) solvent mixtures. The fraction **fBD** yielded (**59**) ($t_R = 4.0$ min, 18.7 mg, 0.0001 %), (**60**) ($t_R = 25.5$ min, 29.5 mg, 0.0007 %), (**61**) ($t_R = 62.5$ min, 15.1 mg, 0.0004 %) and (**62**) ($t_R = 75.5$ min, 5.8 mg, 0.0002 %) (Scheme 6).

The preparative HPLC methods used were:

Method for fBD		
Pressure	80 mL/min	
UV detector	240 nm	
Time (min)	% A	% B
0	100	0
40	100	0
65	93	7
75	90	10
80	0	100

NB: A: H₂O + 0.1% formic acid ; B: ACN + 0.1% formic acid

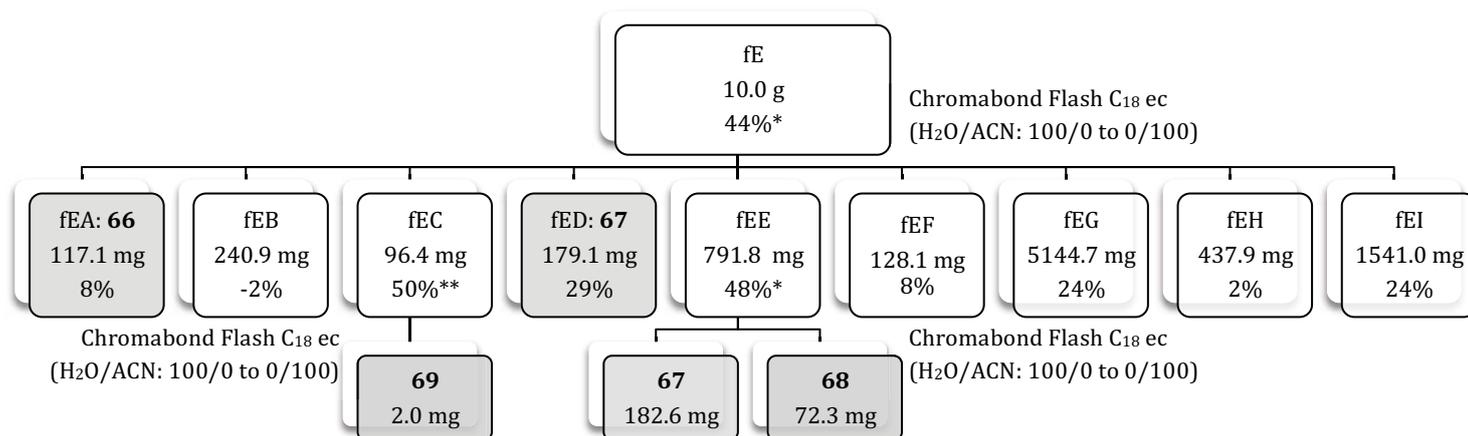
The fraction **fBH** (280.0 g) was chromatographed with preparative HPLC on reverse phase Nucléodur C₁₈ HTec Macherey-Nagel column using (H₂O / ACN / Formic acid: 100/0/0.1 to 0/100/0.1) solvent mixtures to yield (**64**) ($t_R = 29.0$ min, 5.2 mg, 0.0001 %), (**65**) ($t_R = 30.5$ min, 8.0 mg, 0.0002 %) and (**63**) ($t_R = 42.0$ min, 13.6 mg, 0.0004 %) (Scheme 6).

The preparative HPLC methods used was:

Method for fDB		
Pressure	80 mL/min	
UV detector	240 nm	
Time (min)	% A	% B
0	100	0
10	95	5
50	85	15
55	80	20
60	0	100

NB: A: H₂O + 0.1% formic acid ; B: ACN + 0.1% formic acid

The fraction **fE** (10.0 g) was chromatographed on reverse phase Chromabond Flash C₁₈ ec (360 g) Macherey-Nagel column using (H₂O/ACN: 100/0 to 0/100) solvent mixtures to afford 9 fractions (Scheme 7). Fractionation was monitored by HPLC. It yielded benzoic acid (**66**) (117.1 mg, 0.003 %) and quercetin-*O*-3-robinobioside (**67**) (179.1 mg, 0.005 %). Analgesic activity was evaluated with the acetic acid-induced writhing test at 100 mg/kg.

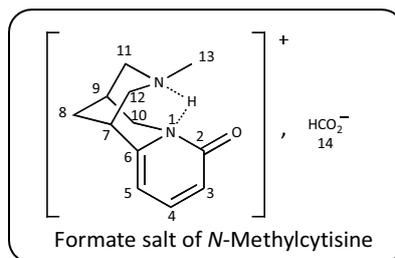


Scheme 7

The fraction **fEE** (791.8 g) was chromatographed several times on reverse phase Chromabond Flash C₁₈ ec (16.4 g) Macherey-Nagel column using (H₂O/ACN: 100/0 to 0/100) solvent mixtures to yield quercetin-*O*-3-robinobioside (**67**) (361.7 mg, 0.01%). Fraction **fE** and **fEE** yielded rutin (**68**) (72.3 mg, 0.002%) (Scheme 7).

The fraction **fEC** (g) was chromatographed several times on reverse phase Chromabond Flash C₁₈ ec (g) Macherey-Nagel column using (H₂O/ACN: 100/0 to 0/100) solvent mixtures to yield (**69**) (2.0 mg, 0.00005 %) (Scheme 7).

59.



Compound **59** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.^{200, 201, 202}

$C_{12}H_{16}ON_2$ (204.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{12}H_{17}ON_2$ $[M+H]^+$, 205.1335; found, 205.1335
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{12}H_{15}ON_2$ $[M-H]^-$, 203.1190; found, 203.1185
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3380 (N-H); 1645 (C=O conjugated amid), 1591, 1541 (C=C); 1134 (C-N)
$[\alpha]_D^{20}$ -118° (c 0.0356, H_2O)

Table 9: NMR data (D_2O , 400 MHz) of formate salt of *N*-methylcytisine **59**.

59	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC
2	165.0	Cq				H3, H4, H10
3	117.2	CH	6.56	d, $J = 7.9$	H4	H5
4	141.6	CH	7.61	t, $J = 7.9$	H3 and H5	
5	110.0	CH	6.54	d, $J = 7.9$	H4	H3 and H4
6	146.6	Cq				H4, H5, H7, H8 and H10
7	32.7	CH	3.52	m	H8	H5, H8 and H12
8	22.1	CH ₂	2.08	m	H7 and H9	H7, H10, H11 and H12
9	26.3	CH	2.87	m	H8, H10 and H11	H7, H8, H10 and H11
10	48.5	CH ₂	4.15 4.01	bd, $J = 15.7$ dd, $J = 15.7, 6.5$	H8	H11 and H13
11	58.7	CH ₂	3.66 3.34	bd, $J = 12.9$ bd, $J = 12.9$	H8	H8, H10, H12 and H13
12	59.5	CH ₂	3.57 3.38	bd, $J = 12.9$ bd, $J = 12.9$		H5, H8, H11 and H13
13	44.3	CH ₃	2.79	s		H11 and H12
14	170.0	CH	8.39	bs		

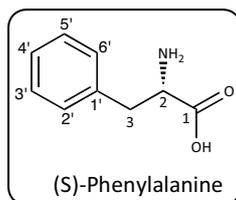
(1) Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

²⁰⁰ Sagen, *et al.*, *Phytochemistry*, **2002**, 61 (8): 975-978.

²⁰¹ Przybył and Kubicki, *Journal of Molecular Structure*, **2011**, 985 (2-3): 157-166.

²⁰² Matsuda, *et al.*, *Agricultural and Biological Chemistry*, **1989**, 53 (8): 2287-2288.

60.



Compound **60** formed a white solid and was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.^{203, 204, 205}

C ₉ H ₁₁ O ₂ N (165.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) <i>m/z</i> calculated for C ₉ H ₁₂ O ₂ N [M+H] ⁺ , 166.0863; found, 166.0861
Mass HRMS-ESI (neg.) <i>m/z</i> calculated for C ₉ H ₁₀ O ₂ N [M-H] ⁻ , 164.0717; found, 164.0707
IR (ν _{max} cm ⁻¹): 3600-2400 (O-H); 1568, 1493, 1408 (C=C); 1306 (C-O)
[α] _D ²⁰ -26° (c 0.1, H ₂ O)
m.p. : 246°C

Table 10: NMR data (D₂O, 400 MHz) of (S)-phenylalanine **60**.

60	¹³ C	JMOD	¹ H ⁽¹⁾	Type, <i>J</i> (Hz)	Key COSY	Key HMBC
1	173.9	Cq				H2 and H3
2	56.0	CH	3.96	t, <i>J</i> = 6.5	H3	H3
3	36.3	CH ₂	3.26 3.09	dd, <i>J</i> = 14.6, 4.6 dd, <i>J</i> = 14.6, 7.7	H2	H2 and H3'-5'
1'	135.0	Cq				H2'-6', H2 and H3
2'-6'	129.3	CH	7.38	d, <i>J</i> = 7.4	H3'-5'	H3
3'-5'	129.1	CH	7.29	m	H2'-6'	H4'
4'	127.7	CH	3.52	m		H3'-5'

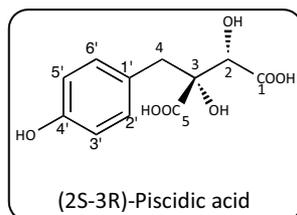
⁽¹⁾ Association between ¹³C signals and ¹H signals is done thanks to HSQC.

²⁰³ Yu, *et al.*, *Journal of Natural Products*, **2013**, 76 (12): 2226-2233.

²⁰⁴ Noisier, *et al.*, *Chemical Communications*, **2013**, 49 (70): 7744-7746.

²⁰⁵ Wang, *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23 (18-19): 1338-1342.

61.



Compound **61**, although it wasn't pure, it was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.^{206, 207}

$C_{11}H_{12}O_7$ (256.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{11}H_{13}O_7$ $[M+H]^+$, 257.0656; found, 257.0652
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{11}H_{11}O_7$ $[M-H]^-$, 255.0510; found, 255.0511
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1717 (C=O); 1576, 1506, 1456 (C=C); 1362, 1259, 1069 (C-O)

Table 11: NMR data (D_2O , 400 MHz) of (2S, 3R)-piscidic acid **61**.

61	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC
1	177.4	Cq				H2
2	76.7	CH	4.39	s		
3	81.8	Cq				H2 and H4
4	39.9	CH ₂	3.03 2.94	d, $J = 13.6$ d, $J = 13.6$		H2 and H2'-6'
5	178.1	Cq				H2 and H4
1'	128.4	Cq				H4 and H3'-5'
2'-6'	131.7	CH	7.12	d, $J = 7.3$	H3'-5'	H4, H2'-6' and H3'-5'
3'-5'	115.0	CH	6.77	d, $J = 7.3$	H2'-6'	H2'-6' and H3'-5'
4'	154.1	Cq				H2'-6' and H3'-5'

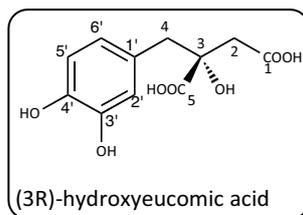
⁽¹⁾ Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

NB: The compound is not pure. Only pics of the major compound are taken in consideration.

²⁰⁶ Miranda, *et al.*, *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 2015 (34): 7529-7533.

²⁰⁷ Toshima, *et al.*, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **1999**, 63 (11): 1934-1941.

62.



Compound **62** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.^{208, 209}

$C_{11}H_{12}O_7$ (256.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{11}H_{13}O_7$ [M+H] ⁺ , 257.0656; found, 257.0650
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{11}H_{11}O_7$ [M-H] ⁻ , 255.0510; found, 255.0509
IR (ν_{max} cm ⁻¹): 3600-2400 (O-H); 1716 (C=O); 1601, 1522 (C=C); 1362, 1260, 1074 (C-O)
$[\alpha]_D^{20}$ -18° (c 0.1, H ₂ O)

Table 12: NMR data (D₂O, 400 MHz) of (3R)-hydroxyeucomic acid **62**.

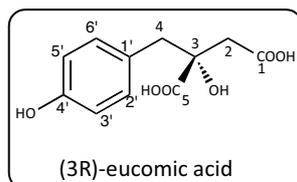
62	¹³ C	JMOD	¹ H ⁽¹⁾	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC
1	175.1	Cq				H2
2	43.4	CH ₂	2.99 2.66	d, J = 16.5 d, J = 16.5	H2	H4
3	76.4	Cq				H2 and H4
4	43.8	CH ₂	2.93 2.79	d, J = 14.2 d, J = 14.2	H4	H2, H2' and H6'
5	178.7	Cq				H2 and H4
1'	128.1	Cq				H4 and H5'
2'	118.1	CH	6.74	s		H4 and H6'
3'	143.4	Cq				H2' and H5'
4'	142.8	Cq				H2', H5' and H6'
5'	115.9	CH	6.79	d, J = 8.2	H6'	H6'
6'	122.8	CH	6.65	d, J = 8.2	H5'	H4, H2' and H5'

⁽¹⁾ Association between ¹³C signals and ¹H signals is done thanks to HSQC.

²⁰⁸ Mun'Im, et al., *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **2003**, 67 (2): 410-414.

²⁰⁹ Jiang, et al., *Journal of Asian Natural Products Research*, **2014**, 16 (9): 891-900.

63.



Compound **63** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.^{210, 211}

$C_{11}H_{12}O_6$ (240.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{11}H_{13}O_6$ $[M+H]^+$, 241.0707; found, 241.0700
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{11}H_{11}O_6$ $[M-H]^-$, 239.0561; found, 239.0553
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1714 (C=O); 1614, 1514 (C=C); 1225 (C-O)
$[\alpha]_D^{25}$ -15° (c 0.3, MeOH)

Table 13: NMR data (D_2O , 400 MHz) of (3R)-eucomic acid **63**.

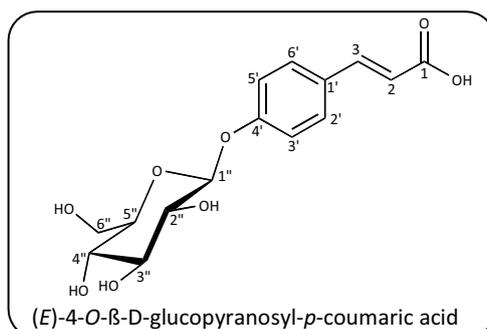
63	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC
1	174.2	Cq				H2
2	43.9	CH ₂	3.02 2.90	d, J = 13.9 d, J = 13.9		H4
3	76.1	Cq				H2'-6', H2 and H4
4	42.9	CH ₂	3.11 2.71	d, J = 16.6 d, J = 16.6		H2'-6' and H2
5	177.6	Cq				H2 and H4
1'	126.8	Cq				H3'-5' and H4
2' - 6'	131.7	2CH	7.12	d, J = 7.6	H3'-5'	H2'-6', H3'-5' and H4
3' - 5'	115.1	2CH	6.83	d, J = 7.6	H2'-6'	H2'-6' and H3'-5'
4'	154.5	Cq				H2'-6' and H3'-5'

⁽¹⁾ Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

²¹⁰ Sahakitpichan, *et al.*, *Tetrahedron*, **2013**, 69 (3): 1031-1037.

²¹¹ Yoshikawa, *et al.*, *Journal of Natural Medicines*, **2014**, 68 (2): 455-458.

64.



Compound **64** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.^{212, 213}

$C_{15}H_{18}O_8$ (326.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{15}H_{19}O_8$ $[M+H]^+$, 327.1074; found, 327.1063
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{15}H_{17}O_8$ $[M-H]^-$, 325.0929; found, 325.0927
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1691 (C=O); 1634, 1603, 1508, (C=C); 1384, 1236, 1072 (C-O)
$[\alpha]_D^{29} -41^\circ$ (c 0.1, MeOH)

Table 14: NMR data (DMSO- d_6 , 400 MHz) of (*E*)-4-*O*- β -D-glucopyranosyl-*p*-coumaric acid **64**.

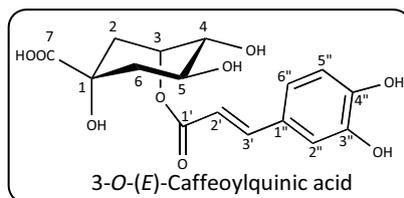
64	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC
1	167.9	Cq				H2 and H3
2	117.3	CH	6.40	d, $J = 16.0$	H3	
3	143.3	CH	7.53	d, $J = 16.0$	H2	H2'-6'
1'	128.0	Cq				H2'-6', H3'-5', H2 and H3
2' - 6'	129.7	CH	7.62	d, $J = 8.6$	H3'-5'	H2'-6', H3'-5' and H3
3' - 5'	116.4	CH	7.05	d, $J = 8.6$	H2'-6'	H3'-5'
4'	158.9	Cq				H2'-6', H3'-5' and H1''
1''	100.0	CH	4.93	d, $J = 7.3$	H2''	H2''
2''	73.1	CH	3.26	m	H1''	
3''	76.5	CH	3.28	m	H4''	H2'' and H4''
4''	69.6	CH	3.16	t, $J = 8.5$	H3'' and H5''	H3''
5''	77.1	CH	3.34	m	H4''	
6''	60.6	CH ₂	3.67 3.45	d, $J = 11.2$ dd, $J = 11.2, 5.4$	H6''	

⁽¹⁾ Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

²¹² Li, et al., *Chemistry of Natural Compounds*, **2014**, 50 (2): 352-354.

²¹³ Shrestha, et al., *Natural Product Research*, **2013**, 27 (23): 2244-2247.

65.



Compound **65** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.²¹⁴

$C_{16}H_{18}O_9$ (354.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{16}H_{19}O_9$ $[M+H]^+$, 355.1024; found, 355.1015
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{16}H_{17}O_9$ $[M-H]^-$, 353.0878; found, 353.0876
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1693 (C=O); 1630, 1599, 1514 (C=C); 1263 (C-O)
$[\alpha]_D^{20}$ -19° (c 0.1, MeOH)

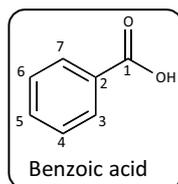
Table 15: NMR data (D_2O , 400 MHz) of 3-*O*-(*E*)-caffeoylquinic acid **65**.

65	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC
1	75.0	Cq				H2, H3, H6 and H5
2	35.2	CH ₂	2.19	m	H3	
3	72.5	CH	5.40	bs	H2 and H4	H4
4	73.4	CH	3.76	dd, $J = 9.6$ and 3.1	H3 and H5	H3 and H5
5	66.6	CH	4.20	td, $J = 9.6$ and 3.1	H4 and H6	H3, H4 and H6
6	40.1	CH ₂	2.19 1.96	m m	H5	H4
7	176.2	Cq				
1'	169.0	Cq				H2', H3' and H3
2'	114.8	CH	6.40	d, $J = 16.1$	H3'	
3'	146.2	CH	7.62	d, $J = 16.1$	H2'	
1''	127.0	Cq				H2', H3' and H5''
2''	115.1	CH	7.17	s		H3' and H6''
3''	144.2	Cq				H2'' and H5''
4''	147.0	Cq				H2'', H5'' and H6''
5''	116.2	CH	6.92	d, $J = 8.1$	H6''	
6''	122.7	CH	7.11	d, $J = 8.1$	H5''	

⁽¹⁾ Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

²¹⁴ Pauli, et al., *Magnetic Resonance in Chemistry*, **1999**, 37 (11): 827-836.

66.



Compound **66** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.²¹⁵

$C_7H_6O_2$ (122.1 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_7H_7O_2$ $[M+H]^+$, 123.0441; found, 123.0453
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_7H_5O_2$ $[M-H]^-$, 121.0295; found, 121.0396
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1680 (C=O); 1616 (C=C); 1387, 1057 (C-O)
$[\alpha]_D^{20}$ -27° (c 0.2, MeOH)

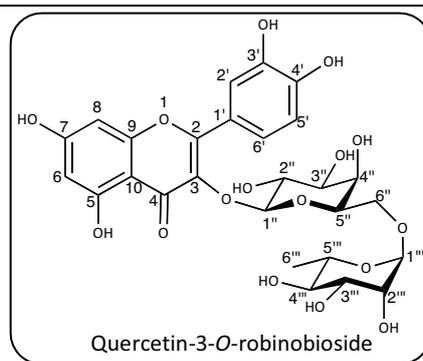
Table 16: NMR data (DMSO- d_6 , 400 MHz) of benzoic acid **66**.

66	^{13}C	JMOD	$^1H^{(1)}$	Type, J (Hz)	Key COSY
1	167.9	Cq			
2	132.3	Cq			
3 - 7	129.2	CH	7.90	d, $J = 7.5$	H4-7
4 - 6	128.3	CH	7.42	t, $J = 7.5$	H3-8 and H5
5	132.1	CH	7.53	t, $J = 7.5$	H4-7

(1) Association between ^{13}C signals and 1H signals is done thanks to HSQC.

²¹⁵ Barati, *et al.*, *Synlett*, **2013**, 24 (1): 90-96.

67.



Compound **67** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.^{216, 217}

C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆ (610.5 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) <i>m/z</i> calculated for C ₂₇ H ₃₁ O ₁₆ [M+H] ⁺ , 611.1607; found, 611.1612
Mass HRMS-ESI (neg.) <i>m/z</i> calculated for C ₂₇ H ₂₉ O ₁₆ [M-H] ⁻ , 609.1461; found, 609.1488
IR (ν _{max} cm ⁻¹): 3600-2400 (O-H); 1653, 1600, 1440 (C=C); 1346, 1296, 1199 (C-O)
[α] _D ²⁰ -44° (c 0.2, MeOH)

Table 17: NMR data (DMSO-d₆, 400 MHz) of quercetin-3-*O*-robinobioside **67**.

67	¹³ C	JMOD	¹ H ⁽¹⁾	Type, <i>J</i> (Hz)	Key COSY	Key HMBC
Quercetin						
2	156.2	Cq				H2', H5' and H6'
3	134.1	Cq				H1''
4	177.5	Cq				H8
5	159.9	Cq				H6
6	98.9	CH	6.20	d, <i>J</i> = 1.9	-	H8
7	163.2	Cq				H6, H8
8	94.4	CH	6.41	d, <i>J</i> = 1.9	-	H6
9	157.2	Cq				H8
10	104.1	Cq				H6, H8
1'	121.4	Cq				
2'	117.0	CH	7.53	d, <i>J</i> = 2.1	-	H6'
3'	143.4	Cq				H5' and H2'
4'	147.6	Cq				H6', H5' and H2'
5'	115.3	CH	6.83	d, <i>J</i> = 8.5	H6'	H6'
6'	122.3	CH	7.66	dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1	H5'	H2' and H5'
β-D-galactopyranose						
1''	103.6	CH	5.33	d, <i>J</i> = 7.7	H2''	H2''
2''	71.2	CH	3.56	t, <i>J</i> = 8.5	H1''	H1''
3''	72.7	CH	3.35-3.43	m		
4''	68.4	CH	3.58-3.63	dd, <i>J</i> = 3.4, 1.5 ⁽²⁾		
5''	73.5	CH	3.58-3.63	m		
6''	67.2	CH ₂	3.58-3.63 3.24	m dd, <i>J</i> = 9.8, 5.8		H1'''
α-L-rhamnopyranose						
1'''	100.4	CH	4.42	d, <i>J</i> = 1.2	H2'''	H6'', H2'''
2'''	70.0	CH	3.35-3.43	m	H1'''	H1'''
3'''	70.1	CH	3.31	dd, <i>J</i> = 9.3, 3.4	H4'''	H4''', H6'''
4'''	71.8	CH	3.10	t, <i>J</i> = 9.4	H3'''	H3'''
5'''	68.6	CH	3.35-3.43	m	H6'''	H6'''
6'''	16.7	CH ₃	1.07	d, <i>J</i> = 6.1	H5'''	H5''', H4'''

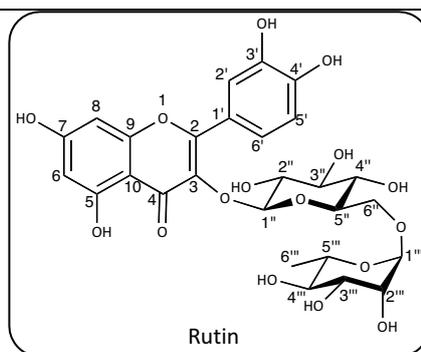
⁽¹⁾ Association between ¹³C signals and ¹H signals is done thanks to HSQC.

⁽²⁾ Multiplicity elucidated with JRES (500 MHz).

²¹⁶ Bernard, Sablé, Cameron, Provost, Desnottes, Crouzet and Blanche, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1997**, *41* (5), 992-998.

²¹⁷ Guzhva, *et al.*, *Chemistry of Natural Compounds*, **1987**, *22* (6): 729.

68.



Compound **68** was identified with analytical and spectroscopic data, which were in agreement with the literature data.^{218, 219}

$C_{27}H_{30}O_{16}$ (610.5 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z calculated for $C_{27}H_{31}O_{16}$ $[M+H]^+$, 611.1607; found, 611.1614
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z calculated for $C_{27}H_{29}O_{16}$ $[M-H]^-$, 609.1461; found, 609.1491
IR (ν_{max} cm^{-1}): 3600-2400 (O-H); 1651, 1593, 1501, 1454 (C=C); 1360, 1294, 1204 (C-O)
$[\alpha]_D^{20}$ -23° (c 0.4, MeOH)

Table 18: NMR data (DMSO-d₆, 400 MHz) of rutin **68**.

68	¹³ C	JMOD	¹ H ⁽¹⁾	Type, J (Hz)	Key COSY	Key HMBC
Quercetin						
2	156.5	Cq				H2', H6'
3	133.3	Cq				H1''
4	177.2	Cq				
5	160.9	Cq				
6	99.0	CH	6.17	bs	-	H8
7	165.1	Cq				
8	93.8	CH	6.37	bs	-	H6
9	156.5	Cq				
10	103.6	Cq				H6, H8
1'	121.1	Cq				H5'
2'	116.1	CH	7.53	bs	-	H6'
3'	144.7	Cq				H5' and H2'
4'	148.4	Cq				H6', H5' and H2'
5'	115.2	CH	6.85	d, J = 8.3	H6'	H6'
6'	121.6	CH	7.55	m	H5'	H2' and H5'
β-D-glucopyranose						
1''	101.3	CH	5.33	d, J = 6.7	H2''	H2''
2''	74.0	CH	3.20 -3.25	m	H1''	H1''
3''	75.9	CH	3.25-3.31	m		
4''	69.9	CH	3.06	t, J = 8.8		
5''	76.3	CH	3.20 -3.25	m		
6''	67.0	CH ₂	3.25-3.31 3.70	m d, J = 10.1		H1'''
α-L-rhamnopyranose						
1'''	100.7	CH	4.39	bs	H2'''	H6'', H2'''
2'''	70.3	CH	3.40	bs	H1'''	H1'''
3'''	70.5	CH	3.25-3.31	m		
4'''	71.7	CH	3.08	t, J = 8.8		
5'''	68.3	CH	3.25-3.31	m		H6'''
6'''	17.8	CH ₃	0.99	d, J = 6.1		

⁽¹⁾ Association between ¹³C signals and ¹H signals is done thanks to HSQC.

NB: Pollution with ethylene glycol is visible at 63.0 ppm in ¹³C NMR and at 3.34 ppm in ¹H NMR

²¹⁸ Bernard, *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1997**, 41 (5): 992-998.

²¹⁹ Guzhva, *et al.*, *Chemistry of Natural Compounds*, **1987**, 22 (6): 729.

69.

Compound **69** remained unidentified.

$C_{22}H_{26}O_8$ or $C_{17}H_{26}O_{10}N_2$ (418.2 g/mol)
Mass HRMS-ESI (pos.) m/z found for $[M+H]^+$, 419.1690
Mass HRMS-ESI (neg.) m/z found for $[M-H]^-$, 417.1542

Table 19: NMR data (DMSO-d₆, 400 MHz) of compound **69**.

69	¹³ C	JMOD	¹ H ⁽¹⁾	Type, <i>J</i> (Hz)	Key COSY	Key HMBC	Key TOCSY
1-2	152.6	Cq				H6-7 and H10-11	
3-4	137.1	Cq				H6-7 and H8	
5	133.7	Cq				H6-7	
6-7	104.2	CH	6.66	s		H6-7 and H8	H8 and H10-11
8	85.1	CH	4.67	d, <i>J</i> = 3.7	H12	H6-7 and H9	H6-7, H9 and H12
9	71.3	CH ₂	4.20 3.83	dd, <i>J</i> = 9.0, 6.6 dd, <i>J</i> = 9.0, 3.1	H9 and H12	H8	H8, H9 and H12
10-11	56.4	CH ₃	3.76	s			H6-7
12	53.6	CH	3.09	m	H8 and H9	H8 and H9	H8 and H9
Glycopyranose							
1'	102.6	CH	4.89	m	H2'		H2', H3', H4' and H5'
2'	74.1	CH	3.19	m			H1', H4', H5' and H6'
3'	76.5	CH	3.18	m			H1', H4', H5' and H6'
4'	69.9	CH	3.12	m			H1', H2', H3' and H5'
5'	77.2	CH	3.03	m	H6'		H1', H2', H3', H4' and H6'
6'	60.9	CH ₂	3.58 3.39	d, <i>J</i> = 11.4 dd, <i>J</i> = 11.4, 4.9	H6' and H5'		H2', H3', H4', H5' and H6'

⁽¹⁾ Association between ¹³C signals and ¹H signals is done thanks to HSQC.

Bibliographie

Bibliographie

Abdulrazak, N.; Asiya, U. I.; Usman, N. S.; Unata, I. M.; Farida, A., *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, **2015**, 4 (2), 96-101: "Anti-plasmodial activity of ethanolic extract of root and stem bark of *Cassia sieberiana* DC on mice".

Adjanohoun, E. J., *Médecine traditionnelle et pharmacopée, contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Mali*, Agence de coopération culturelle et technique, **1981**.

Adjanohoun, E. J., *Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Togo*, Agence de coopération culturelle et technique, **1986**.

Analgesia Partnership, *Analgesia Partnership*, **2013**,
<http://www.analgesiapartnership.com/> (04/08/2016).

ANSM, *Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement - Pharmacopée française Juillet 2016*, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, **2016**.

Arbonnier, M., *Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest*, 3 ed., Quae, **2009**.

Aronoff, D. M.; Oates, J. A.; Boutaud, O., *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **2006**, 79 (1), 9-19: "New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases".

Asase, A.; Kokubun, T.; Grayer, R. J.; Kite, G.; Simmonds, M. S. J.; Oteng-Yeboah, A. A.; Odamtten, G. T., *Phytotherapy Research*, **2008**, 22 (8), 1013-6: "Chemical constituents and antimicrobial activity of medicinal plants from Ghana: *Cassia sieberiana*, *Haematostaphis barteri*, *Mitragyna inermis* and *Pseudocedrela kotschy*".

Attal, N.; Authier, N.; Bannwarth, B.; Benoliel, J.-J.; Bernard, J.-F.; Bouhassira, D.; Bourgeois, L.; Calvino, B.; Carroll, P.; Chauvin, M.; Daali, Y.; Dallel, R.; Dayer, P.; Desmeules, J.; Eschalier, A.; Fichard-Carroll, A.; Fletcher, D.; Goffaux, P.; Kayser, V.; Lanteri-Minet, M.; Léonard, G.; Mallet, C.; Marchand, S.; Méchaly, I.; Pigué, V.; Pionchon, P.; Rollason, V.; Samer, C.; Schlitcher, R.; Sieso, V.; Valmier, J.; Villanueva, L.; Woda, A., *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*, Arnette, **2009**.

Attal, N.; Bouhassira, D., *Les douleurs neuropathiques*, Arnette, **2007**.

Barati, B.; Moghadam, M.; Rahmati, A.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Mohammadpoor-Baltork, I., *Synlett*, **2013**, 24 (1), 90-96: "Ruthenium Hydride Catalyzed Direct Oxidation of Alcohols to Carboxylic Acids via Transfer Hydrogenation: Styrene Oxide as Oxygen Source".

Bernard, F.-X.; Sablé, S.; Cameron, B.; Provost, J.; Desnottes, J.-F.; Crouzet, J.; Blanche, F., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1997**, 41 (5), 992-998: "Glycosylated flavones as selective inhibitors of topoisomerase IV".

Besson, J.-M.; Krakowski, I.; Boureau, F.; Boccard, E.; Calvino, B.; Chast, F.; Delorme, C.; Eschalier, A.; Fletcher, D.; Laurent, B.; Lazorthes, Y.; Memran, N.; Meynadier, J.; Salamagne, M.; Serra, E.; Trèves, R.; Wrobel, J., *Pratique du traitement de la douleur*, Institut UPSA de la douleur, **2007**.

Birnbaum, P., *Biodiversité au Sahel: les forêts du Mali*, Quae, **2012**.

Bisset, N. G., *Journal of Ethnopharmacology*, **1981**, 4 (3), 247-336: "Arrow poisons in China. part ii. aconitum —botany, chemistry, and pharmacology".

Boëtch, G.; Guerci, A.; Gueye, L.; Guisse, A., *Les plantes du Sahel*, CNRS Editions, **2012**.

Boumendjel, A.; Sotoing Taiwe, G.; Ngo Bum, E.; Chabrol, T.; Beney, C.; Sinniger, V.; Haudecoeur, R.; Marcourt, L.; Challal, S.; Ferreira Queiroz, E.; Souard, F.; Le Borgne, M.; Lomberget, T.; Depaulis, A.; Lavaud, C.; Robins, R.; Wolfender, J.; Bonaz, B.; De Waard, M., *Angewandte Chemie International*, **2013**, 52 (45), 11780-11784: "Occurrence of the Synthetic Analgesic Tramadol in an African Medicinal Plant".

Breivik, H.; Collett, B.; Ventafridda, V.; Cohen, R.; Gallacher, D., *European Journal of Pain*, **2006**, 10 (4), 287-333: "Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment".

Bridge, W.; Coleman, F.; Robertson, A., *Journal of the Chemical Society*, **1948**, 257-260: "Constituents of *Cortex Piscidia erythrinae*." I. Structure of piscidic acid".

Bruneton, J., *Pharmacognosie*, 4 ed., Lavoisier, **2009**.

Busse, G. D., *Morphine*, Chelsea House, **2006**.

Carvalho, K. R.; Silva, A. B.; Torres, M. C. M.; Pinto, F. C. L.; Guimarães, L. A.; Rocha, D. D.; Silveira, E. R.; Costa-Lotufo, L. V.; Braz Filho, R.; Pessoa, O. D. L., *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2015**, 26, 1976-1980: "Cytotoxic Alkaloids from *Hippeastrum solandriiflorum* Lindl".

Damaj, M. I.; Fei-Yin, M.; Dukat, M.; Glassco, W.; Glennon, R. A.; Martin, B. R., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1998**, 284 (3), 1058-1065: "Antinociceptive Responses to Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligands after Systemic and Intrathecal Administration in Mice".

Danneman, P. J., *Chapter 6 - Monitoring of Analgesia, Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, Kohn, DF., Wixson, SK., White, WJ., Benson, GJ. editors, Academic Press, **1997**.

De Campos, R. O. P.; Santos, A. R. S.; Vaz, Z. R.; Pinheiro, T. R.; Pizzolatti, M. G.; Filho, V. C.; Monache, F. D.; Yunes, R. A.; Calixto, J. B., *Life Sciences*, **1997**, 61 (16), 1619-

1630: "Antinociceptive properties of the hydroalcoholic extract and preliminary study of a xanthone isolated from *Polygala cyparissias* (Polygalaceae)".

Djeddi, S.; Karioti, A.; Yannakopoulou, E.; Papadopoulos, K.; Chatter, R.; Skaltsa, H., *Records of natural products*, **2013**, 7 (3), 169-176: "Analgesic and Antioxidant Activities of Algerian *Retama raetam* (Forssk.) Webb & Berthel Extracts".

Dos Santos, M. D.; Almeida, M. C.; Lopes, N. P.; De Souza, G. E. P., *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **2006**, 29 (11), 2236-2240: "Evaluation of the Anti-inflammatory, Analgesic and Antipyretic Activities of the Natural Polyphenol Chlorogenic Acid".

Dubois, V.; Delort, L.; Billard, H.; Vasson, M.-P.; Caldefie-Chezet, F., *Plos One*, **2013**, 8 (3), e58541: "Breast Cancer and Obesity: In Vitro Interferences between Adipokines and Proangiogenic Features and/or Antitumor Therapies?".

Duquenois, P., *Planta medica*, **1968**, 16 (2), 184-190: "Chemical study of *Cassia sieberiana* leaves".

Duwiejua, M.; Panyin, A.; Weremfo, A.; Woode, E.; Ansah, C., *Journal of Pharmacy and Bioresources*, **2007**, 4 (2), 49-58: "Antinociceptive Activity of the Ethanolic Extract of the Root Bark of *Cassia sieberiana* (Fam. Caesalpinaceae)".

Ebada, S. S.; Edrada, R. A.; Lin, W.; Proksch, P., *Nature Protocols*, **2008**, 3 (12), 1820-1831: "Methods for isolation, purification and structural elucidation of bioactive secondary metabolites from marine invertebrates".

Eklu-Natey, R. D.; Balet, A., *Pharmacopée africaine : Dictionnaire et monographies multilingues du potentiel médicinal des plantes africaines, Afrique de l'Ouest*, Editions d'en bas - Traditions et Médecine, **2012**, Vol. 2.

Estipona, B. I.; Pritchett, B. P.; Craig li, R. A.; Stoltz, B. M., *Tetrahedron*, **2016**, 72 (26), 3707-3712: "Catalytic enantioselective total synthesis of (+)-eucomic acid".

Fecher, R.; Codington, J. F.; Fox, J. J., *Journal of the American Chemical Society*, **1961**, 83 (8), 1889-1895: "Pyrimidine Nucleosides. IX. Facile Synthesis of 1- β -D-Lyxofuranosyluracil via 2,3'-Anhydrolyxosyl Intermediates".

Fitzgerald, M. A.; Gunning, P. J. M.; Donnelly, D. M. X., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1976**, 2, 186-191: "Phytochemical examination of *Pericopsis species*".

Foo, L. Y.; Lu, Y.; Molan, A. L.; Woodfield, D. R.; McNabb, W. C., *Phytochemistry*, **2000**, 54 (5), 539-548: "The phenols and prodelpinidins of white clover flowers".

Forestieri, A. M.; Monforte, M. T.; Ragusa, S.; Trovato, A.; Iauk, L., *Phytotherapy Research*, **1996**, 10 (2), 100-106: "Antiinflammatory, Analgesic and Antipyretic Activity in Rodents of Plant Extracts used in African Medicine".

Forgues, M.; Bailleul, C., *Richesses médicinales du Bénin, Burkina Faso, Mali, Sénégal, Togo...* Editions Donniya, **2009**.

Fortin, D.; Lô, M.; Maynard, G., *Plantes médicinales du Sahel*, Enda-Editions, **2000**.

Global Industry Analysts Inc., *Global Pain Management Market to Reach US\$60 Billion by 2015, According to a New Report by Global Industry Analysts, Inc.*, **2011**, <http://www.prweb.com/pdfdownload/8052240.pdf> (September 2016).

Goldstein, A.; Barrett, R. W.; James, I. F.; Lowney, L. I.; Weitz, C. J.; Knipmeyer, L. L.; Rapoport, H., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1985**, *82* (15), 5203-5207: "Morphine and other opiates from beef brain and adrenal".

Gosselin, G.; Bergogne, M. C.; De Rudder, J.; De Clercq, E.; Imbach, J. L., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987**, *30* (6), 982-991: "Systematic synthesis and biological evaluation of .alpha.- and .beta.-D-lyxofuranosyl nucleosides of the five naturally occurring nucleic acid bases".

Gurib-Fakim, A., *Toutes les plantes qui soignent*, Michel Lafon, **2008**.

Guzhva, N. N.; Luk'yanchikov, M. S.; Ushakov, V. B., *Chemistry of Natural Compounds*, **1987**, *22* (6), 729: "Flavonoids of *Astragalus captiosus*".

Hammer, K. D. P.; Hillwig, M. L.; Neighbors, J. D.; Sim, Y.-J.; Kohut, M. L.; Wiemer, D. F.; Wurtele, E. S.; Birt, D. F., *Phytochemistry*, **2008**, *69* (12), 2354-2362: "Pseudohypericin is necessary for the light-activated inhibition of prostaglandin E2 pathways by a 4 component system mimicking an *Hypericum perforatum* fraction".

Hantson, P., *Revue médicale de Liège*, **2002**, *57* (10), 645-650 "Efficacité et sécurité de l'association paracétamol-codéine dans le traitement de la douleur".

Harbone, J. B., *Phytochemical methods*, Chapman & Hall, **1992**.

Hasudungan, A., *Nociceptors - An Introduction to Pain*, **2016**, <http://armandoh.org/video/nociceptors-an-introduction-to-pain/> (08/08/2016).

Huo, Y.; Guo, C.; Zhang, Q. Y.; Chen, W. S.; Zheng, H. C.; Rahman, K.; Qin, L. P., *Phytomedicine*, **2007**, *14* (2-3), 143-146: "Antinociceptive activity and chemical composition of constituents from *Caragana microphylla* seeds".

Ilyas, M.; Sultana, S., *Indian Journal Of Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1987**, *26B* (8), 799: "A new isoflavone from leaves of *Afrormosia laxiflora* Harms.".

INSERM, *Douleur*, **2011**, <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur> (04/02/2015).

Irvine, I. R., *Woody Plants of Ghana*, Oxford University Press, **1961**

Iwueke, A.; Nwodo, O. F. C.; Okoli, C. O., *African Journal of Biotechnology*, **2006**, *5* (20), 1929-1935: "Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activities of *Vitex doniana* leaves".

Izquierdo, T.; Espinosa de los Monteros-Zuñiga, A.; Cervantes-Durán, C.; Lozada, M. C.; Godínez-Chaparro, B., *European Journal of Pharmacology*, **2013**, 718 (1–3), 393-400: "Mechanisms underlying the antinociceptive effect of mangiferin in the formalin test".

Jiang, Z.-B.; Jiang, B.-Y.; Zhu, C.-G.; Guo, Q.-L.; Peng, Y.; Wang, X.-L.; Lin, S.; Shi, J.-G., *Journal of Asian Natural Products Research*, **2014**, 16 (9), 891-900: "Aromatic acid derivatives from the lateral roots of *Aconitum carmichaelii*".

Keita, A.; Coppo, P., *Plantes et remèdes du plateau Dogon*, CRMT/PSMTM, **1993**.

Kerharo, J.; Adam, J. G., *La pharmacopée sénégalaise traditionnelle, plantes médicinales et toxiques*, Vigot Frères, **1974**.

Kpegba, K.; Agbonon, A.; Petrovic, A. G.; Amouzou, E.; Gbeassor, M.; Proni, G.; Nesnas, N., *Journal of Natural Products*, **2010**, 74 (3), 455-459: "Epiafzelechin from the Root Bark of *Cassia sieberiana*: Detection by DART Mass Spectrometry, Spectroscopic Characterization, and Antioxidant Properties".

Kubmarawa, D.; Ajoku, G. A.; Enwerem, N. M.; Okorie, D. A., *African Journal of Biotechnology*, **2007**, 6 (14), 1690-1696: "Preliminary phytochemical and antimicrobial screening of 50 medicinal plants from Nigeria".

Kubo, I.; Matsumoto, A.; Ayafor, J. F., *Agricultural and Biological Chemistry*, **1984**, 48 (6), 1683-1684: "Efficient Isolation of a Large Amount of 20-Hydroxyecdysone from *Vitex madiensis* (Verbenaceae) by Droplet Counter-Current Chromatography".

Kusari, S.; Tatsimo, S. J.; Zühlke, S.; Talontsi, F. M.; Kouam, S. F.; Spitteller, M., *Angewandte Chemie International*, **2014**, 53 (45), 12073-12076: "Tramadol—A True Natural Product?".

Lalleman, L., *Les représentations culturelles de la douleur au Bénin ont-elles un rôle dans son ressenti, dans son expression, dans son soulagement ?*, Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, Faculté de Médecine Paris Descartes, **2014**.

Leteane, M. M.; Ngwenya, B. N.; Muzila, M.; Namushe, A.; Mwinga, J.; Musonda, R.; Moyo, S.; Mengestu, Y. B.; Abegaz, B. M.; Andrae-Marobela, K., *Journal of Ethnopharmacology*, **2012**, 141 (1), 48-56: "Old plants newly discovered: *Cassia sieberiana* D.C. and *Cassia abbreviata* Oliv. Oliv. root extracts inhibit in vitro HIV-1c replication in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) by different modes of action".

Li, Y.; Yili, A.; Liu, Y.; Kawuli, A.; Aisa, H. A., *Chemistry of Natural Compounds*, **2014**, 50 (2), 352-354: "Chemical Constituents of *Hippophae rhamnoides* subsp. *turkestanica* Fruits".

Lin, H.-C.; Ding, H.-Y.; Wu, Y.-C., *Journal of Natural Products*, **1998**, 61 (3), 343-346: "Two Novel Compounds from *Paeonia suffruticosa*".

Liu, H.-X.; He, L.; Huang, R.-M.; Qiu, S.-X., *Chemistry of Natural Compounds*, **2015**, 51 (6), 1077-1079: "Chemical Constituents of the Rhizomes of *Tetrastigma hemsleyanum*".

MacLeod, B. A.; Wang, J. T. C.; Chung, C. C. W.; Ries, C. R.; Schwarz, S. K. W.; Puil, E., *Anesthesia & Analgesia*, **2010**, *110* (4), 1206-1214: "Analgesic Properties of the Novel Amino Acid, Isovaline".

Maier, C.; Conrad, J.; Carle, R.; Weiss, J.; Schweiggert, R., *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2015**, *63* (6), 1756-1762: "Phenolic constituents in commercial aqueous Quillaja (*Quillaja saponaria* Molina) wood extracts".

Mata, A.; Ferreira, J. P.; Semedo, C.; Serra, T.; Duarte, C. M. M.; Bronze, M. R., *Food Chemistry*, **2016**, *210*, 558-565: "Contribution to the characterization of *Opuntia* spp. juices by LC-DAD-ESI-MS/MS".

Matsuda, K.; Kimura, M.; Komai, K.; Hamada, M., *Agricultural and Biological Chemistry*, **1989**, *53* (8), 2287-2288: "Nematicidal Activities of (-)-N-Methylcytisine and (-)-Anagyrene from *Sophora flavescens* against Pine Wood Nematodes".

Miah, A.; B. Reese, C.; Song, Q.; Sturdy, Z.; Neidle, S.; J. Simpson, I.; Read, M.; Rayner, E., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1998**, (19), 3277-3284: "2',3'-Anhydrouridine. A useful synthetic intermediate".

Miranda, V.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R., *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, *2015* (34), 7529-7533: "A Stereoselective Synthesis of (+)-Piscidic Acid and Cimicifugic Acid L".

Mitsubishi Chemical Corporation, *Product line brochure Diaion*, **2013**, <http://www.lenntech.com/Data-sheets/Mitsubishi-DIAION-Catalogue.pdf> (September 2016).

MOBOT, *Eudicots*, **2015**, <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/> (26/10/2015).

Moreira, M. E. C.; Pereira, R. G. F. A.; Dias Silva, M. J.; Dias, D. F.; Gontijo, V. S.; Giusti-Paiva, A.; Veloso, M. P.; Doriguetto, A. C.; Nagem, T. J.; dos Santos, M. H., *Journal of Medicinal Food*, **2014**, *17* (6), 686-693: "Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of the 2,8-Dihydroxy-1,6-Dimethoxyxanthone from *Haploclathra paniculata* (Mart) Benth (Guttiferae)".

Mshana, N. R.; K., A. D.; Addae-Mensah, I.; Ahiyi, M. R. A.; Ekpera, J. A.; EnowDrock, E. G.; Gbile, Z. O.; Noamesi, G. K.; Odei, M. A.; Odunlami, H.; Oteng-Yeboah, A. A.; Sarpong, K.; Sofowora, A.; Tackie, A. N., *Traditional Medicine and Pharmacopoeia, Contribution to the revision of Ethnobotanical and Floristic studies in Ghana*, Organization of African Unity/Scientific, Technical and Research Committee., **2000**.

Mun'Im, A.; Negishi, O.; Ozawa, T., *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **2003**, *67* (2), 410-414: "Antioxidative Compounds from *Crotalaria sessiliflora*".

Nair, M. S. R.; McMorris, T. C.; Anchel, M., *Phytochemistry*, **1970**, *9* (5), 1153-1155: "Cassiaxanthone, a hydroxyxanthone dicarboxylic acid from *Cassia* species".

Negi, J. S.; Bisht, V. K.; Singh, P.; Rawat, M. S. M.; Joshi, G. P., *Journal of Applied Chemistry*, **2013**, *2013*, 1-9: "Naturally Occurring Xanthenes: Chemistry and Biology".

Newman, D. J.; Cragg, G. M., *Journal of Natural Products*, **2016**, 79 (3), 629-661: "Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014".

Noisier, A. F. M.; Harris, C. S.; Brimble, M. A., *Chemical Communications*, **2013**, 49 (70), 7744-7746: "Novel preparation of chiral [small alpha]-amino acids using the Mitsunobu-Tsunoda reaction".

Ochieng, C. O.; Ishola, I. O.; Opiyo, S. A.; Manguro, L. A. O.; Owuor, P. O.; Wong, K. C., *Planta medica*, **2013**, 79 (1), 52-9: "Phytoecdysteroids from the stem bark of *Vitex doniana* and their anti-inflammatory effects".

Oliveira, M. N.; Santos, L. S.; Guilhon, G. M. S. P.; Santos, A. S.; Ferreira, I. C. S.; Lopes-Junior, M. L.; Arruda, M. S. P.; Marinho, A. M. R.; Da Silva, M. N.; Rodrigues-Filho, E.; Oliveira, M. C. F., *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2011**, 22 (5), 993-996: "Novel anthraquinone derivatives produced by *Pestalotiopsis guepinii*, an endophytic of the medicinal plant *Virola michelii* (Myristicaceae)".

Paris, R.; Etchepare, S., *Annales pharmaceutiques francaises*, **1967**, 25 (5), 343-6: "On the polyphenols of *Cassia sieberiana* DC. Isolation of l-epicatechol and leucopelargonidol".

Pauli, G. F.; Kuczkowiak, U.; Nahrstedt, A., *Magnetic Resonance in Chemistry*, **1999**, 37 (11), 827-836: "Solvent effects in the structure dereplication of caffeoyl quinic acids".

Piguet, V.; Cedraschi, C.; Allaz, A.-F.; Desmeules, J.; Ahmadi, A.; Samer, C.; Dayer, P., *Médecine & hygiène*, **2004**, 62 (2488), 1382-1385: "Antidépresseurs et douleurs chroniques : une prescription difficile : Douleurs chroniques".

Przybył, A. K.; Kubicki, M., *Journal of Molecular Structure*, **2011**, 985 (2-3), 157-166: "A comparative study of dynamic NMR spectroscopy in analysis of selected N-alkyl-, N-acyl-, and halogenated cytosine derivatives".

Puil, E.; Macleod, B. A.; Stokes, T. M.; Liu, W., WO2008031221 (A1), **2008**: "Isovaline for treatment of pain".

Queneau, P.; Ostermann, G., *Le médecin le malade et la douleur*, Masson, **2004**.

Rajalakshmy, M. R.; Geetha, G., *Asian Journal of Chemistry*, **2016**, 28 (3), 572-574: "Isolation and Identification of 5-O-Caffeoyl Quinic Acid from Industrial Herbal Residues of *Valeriana wallichii*".

Sagen, A.-L.; Gertsch, J.; Becker, R.; Heilmann, J.; Sticher, O., *Phytochemistry*, **2002**, 61 (8), 975-978: "Quinolizidine alkaloids from the curare adjuvant *Clathrotropis glaucophylla*".

Sah, S. P.; Mathela, C. S.; Chopra, K., *Indian Journal of Experimental Biology*, **2010**, 48 (3), 289-293: "Elucidation of possible mechanism of analgesic action of *Valeriana wallichii* DC chemotype (patchouli alcohol) in experimental animal models".

Sahakitpichan, P.; Mahidol, C.; Disadee, W.; Chimnoi, N.; Ruchirawat, S.; Kanchanapoom, T., *Tetrahedron*, **2013**, 69 (3), 1031-1037: "Glucopyranosyloxybenzyl

derivatives of (R)-2-benzylmalic acid and (R)-eucomic acid, and an aromatic glucoside from the pseudobulbs of *Grammatophyllum speciosum*".

Sauleau, P., *Physiologie de la douleur*, **2008**, http://www.pole-sante-des-allymes.fr/fichiers/biblio_douleur_physiologie-de-la-douleur (08/08/2016).

Saxena, R. N.; Pendse, V. K.; Khanna, N. K., *Indian J Physiol Pharmacol*, **1984**, *28* (4), 299-305: "Anti-inflammatory and analgesic properties of four amino-acids".

Serrie, A.; Mourman, V.; Treillet, E.; Maire, A.; Maillard, G., *Douleurs*, **2014**, *15* 106-114: "La prise en charge de la douleur chronique : un problème de société".

Shimizu, T.; Kimura, T.; Funahashi, T.; Watanabe, K.; Ho, I. K.; Yamamoto, I., *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2005**, *53* (3), 313-318: "Synthesis of *N*-Substituted Uridine and Related Pyrimidine Nucleosides and Their Antinociceptive Effects in Mice".

Shrestha, S.; Lee, D.-Y.; Park, J.-H.; Cho, J.-G.; Lee, D.-S.; Li, B.; Kim, Y.-C.; Kim, G.-S.; Bang, M.-H.; Baek, N.-I., *Natural Product Research*, **2013**, *27* (23), 2244-2247: "Phenolic components from *Rhus parviflora* fruits and their inhibitory effects on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages".

Shuto, S.; Itoh, H.; Ueda, S.; Imamura, S.; Fukukawa, K.; Tsujino, M.; Matsuda, A.; Ueda, T., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1988**, *36* (1), 209-217: "A Facile Enzymatic Synthesis of 5'-(3-*sn*-Phosphatidyl)nucleosides and Their Antileukemic Activities".

Sofowora, A., *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*, Karthala, **2010**.

Somboro, A. A.; Patel, K.; Diallo, D.; Sidibe, L. C., JC.; Figueredo, G.; Ducki, S.; Troin, Y.; Chalard, P., *Journal of Medicinal Plants Research*, **2011**, *5* (9), 1639-1651: "An ethnobotanical and phytochemical study of the African medicinal plant *Guiera senegalensis* J. F. Gmel".

Stevens, P. F., *Angiosperm Phylogeny Website*, **2016**, <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/> (27/04/2016).

Stodel E, P. J., Hall P, Bush S, Ng P, Gravelle D. , *Managing pain together: the pathophysiology of pain* **2010**, http://www.managingpaintogether.ca/MPT_M3S5UofO.html (08/08/2016).

Su, B.-N.; Cuendet, M.; Hawthorne, M. E.; Kardono, L. B. S.; Riswan, S.; Fong, H. H. S.; Mehta, R. G.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D., *Journal of Natural Products*, **2002**, *65* (2), 163-169: "Constituents of the Bark and Twigs of *Artocarpus dadah* with Cyclooxygenase Inhibitory Activity".

Sy, G. Y.; Fall, A. D.; Diatta, W.; Gueye, M.; Badji, K.; Bassène, E.; Faye, B., *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2009**, *3* (12), 651-653: "Analgesic and anti-inflammatory activity of aqueous root extract of *Cassia sieberiana* D. C. (Caesalpinaceae)".

Takada, N.; Kato, E.; Ueda, K.; Yamamura, S.; Ueda, M., *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43 (43), 7655-7658: "A novel leaf-movement inhibitor of a nyctinastic weed, *Sesbania exaltata* Cory, designed on a naturally occurring leaf-opening substance and its application to a potential, highly selective herbicide".

Takemoto T; Nishimoto K; Shiobara Y; Fujino M; S., I., JP 63002928 A, **1988**: "Analgesic containing 20-hydroxyecdysone and its extraction".

Terreaux, C.; Wang, Q.; Loset, J.-R.; Ndjoko, K.; Grimminger, W.; Hostettmann, K., *Planta medica*, **2002**, 68 (4), 349-354: "Complete LC/MS analysis of a Tinneveli senna pod extract and subsequent isolation and identification of two new benzophenone glucosides."

The Plant List, *Combretaceae*, **2013**,
<http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Combretaceae/> (26/10/2015).

The Plant List, *Leguminosae*, **2013**,
<http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Leguminosae/> (26/10/2015).

The Plant List, *Rubiaceae*, **2013**,
<http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Rubiaceae/> (26/10/2015).

Thomson, S.; Lesbros, G.; Patel, D.; Murphy, J., *IASP*, **2014**, Poster PH386: "State of the pain management in Europe: the painful truth survey".

Toshima, H.; Saito, M.; Yoshihara, T., *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **1999**, 63 (11), 1934-1941: "Total Syntheses of All Four Stereoisomers of Piscidic Acid via Catalytic Asymmetric Dihydroxylation of (Z)- and (E)-trisubstituted Olefins".

Traore, L.; Bekro, Y.; Pirat, J.; Mamyrebeva-Bekro, J. A., *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, **2015**, 7 (3), 22-26: "Study of crude extracts from *Cassia sieberiana* root bark and *Khaya grandifoliola* trunk bark; Phytochemical screening, quantitative analysis and radical scavenging activity".

Tremont-Lukats, I.; Megeff, C.; Backonja, M., *Drugs*, **2000**, 60 (5), 1029-1052: "Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy".

Tringali, C., *Phytochemical analysis*, **1995**, 6 (6), 289-291: "Identification of bioactive metabolites from bark of *Pericopsis (Afroformosa) laxiflora*".

Valério, D. A.; Georgetti, S. R.; Magro, D. A.; Casagrande, R.; Cunha, T. M.; Vicentini, F. T. M. C.; Vieira, S. M.; Fonseca, M. J. V.; Ferreira, S. H.; Cunha, F. Q.; Verri, W. A., *Journal of Natural Products*, **2009**, 72 (11), 1975-1979: "Quercetin Reduces Inflammatory Pain: Inhibition of Oxidative Stress and Cytokine Production".

Wang, B.; Liu, Y.; Zhang, D.; Feng, Y.; Li, J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23 (18-19), 1338-1342: "Efficient kinetic resolution of amino acids catalyzed by lipase AS 'Amano' via cleavage of an amide bond".

Waterman, P. G.; Dalton, f. F., *Planta medica*, **1979**, 37 (2), 178-179: "(-)-Epiatzelechin from root bark of *Cassia sieberiana*".

WHO, *Médecine traditionnelle*, **2003**,
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/fr/> (April 2016).

Yang, Y.; Yan, Y.-M.; Wei, W.; Luo, J.; Zhang, L.-S.; Zhou, X.-J.; Wang, P.-C.; Yang, Y.-X.; Cheng, Y.-X., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2013**, 23 (13), 3905-3909: "Anthraquinone derivatives from *Rumex* plants and endophytic *Aspergillus fumigatus* and their effects on diabetic nephropathy".

Yim, S.-H.; Kim, H. J.; Park, S.-H.; Kim, J.; Williams, D. R.; Jung, D.-W.; Lee, I.-S., *Archives of Pharmacal Research*, **2012**, 35 (9), 1559-1565: "Cytotoxic caffeic acid derivatives from the rhizomes of *Cimicifuga heracleifolia*".

Yoshikawa, K.; Okahuji, M.; Iseki, K.; Ito, T.; Asakawa, Y.; Kawano, S.; Hashimoto, T., *Journal of Natural Medicines*, **2014**, 68 (2), 455-458: "Two novel aromatic glucosides, *marylaurencinosides D and E*, from the fresh flowers of *Cymbidium Great Flower 'Marylaurencin'*".

Yu, Y.; Zhu, C.; Wang, S.; Song, W.; Yang, Y.; Shi, J., *Journal of Natural Products*, **2013**, 76 (12), 2226-2233: "Homosecoiridoid Alkaloids with Amino Acid Units from the Flower Buds of *Lonicera japonica*".

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire soumis aux tradithérapeutes (Chapitre 2 : II. Etude ethnopharmacologique)

1. Identification

Numéro de dossier : Nom et Prénom(s) :
 Lieu de résidence :
 Age approximatif : Sexe : Ethnie : Profession :
 Niveau d'instruction : Formation :

2. Généralité

Qu'est-ce que la douleur ?
 Que faites-vous quand un patient se plaint de douleur ?

3. Plantes

Quels moyens/ plantes utilisez-vous pour combattre la douleur ?

Nom en langue(s) locale(s)	Nom scientifique	Famille	Type de douleur	Définition du terme employé dans type de douleur	Symptômes / pathologie des patients à qui il prescrit la plante

4. Partie utilisée

Plante	Partie utilisée pour le traitement	Période de récolte (saison, heures de la journée)	Etat (fraiche, sèche, mode de séchage)	Modification (fermentation, mode de stockage)	Usage avec une autre plante / élément

5. Préparation du remède

Plante	Mode d'extraction	Quantité de matière végétale	Quantité d'eau ou autre véhicule	Durée de la préparation	Température lors de la préparation	Si association, préparé ensemble ?

6. Application du remède

Plante	Voie d'administration	Quantité à administrer			Rythme par jour et durée de traitement	Traitement à répéter après combien de temps
		Adulte	Enfant	Femme enceinte		

Plante	Contre-indications	Quels types d'aliments		Effets secondaires (au dosage prescrit)	Symptômes d'intoxication en cas de surdosage	Que faire en cas d'intoxication
		A éviter	A favoriser			

7. Autres utilisations

Plante	Autres utilisations

Annexe 2 : Résultats des *writhing tests* des extraits bruts (Chapitre 2 : IV. Screening d'activité des extraits bruts)

Extraits	Vehicule	EMCSER	EECSER	EMCSR	EECSR
Lot MP	-	CaS01	CaS01	CaS01	CaS01
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Extrait MeOH des écorces de racines	Extrait aqueux des écorces de racines	Extrait MeOH des racines	Extrait aqueux des racines
Dose	-	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg
Nombre de crampes	38	40	25	38	16
	46	35	41	15	31
	17	52	45	36	19
	30	25	30	34	30
	44	14	47	23	29
	35	-	-	21	55
	42	-	-	-	51
	-	-	-	-	-
Moyenne	36,00	33,20	37,60	27,83	33,00
SEM	3,79	6,48	4,31	3,84	5,61
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	8	-4	23	8
Student t-test	-	0,7205	0,7866	0,1585	0,6666

Extraits	Vehicule	EMPLF1	EMVMF	EEVMF
Lot MP	-	PeL01	ViM01-1	ViM01-1
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Extrait MeOH	Extrait MeOH	Extrait aqueux
Dose	-	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg
Nombre de crampes	56	24	55	14
	62	22	21	37
	45	27	26	44
	63	25	66	72
	72	45	66	95
	56	40	-	27
	67	-	-	-
	83	-	-	-
Moyenne	63,00	30,50	46,80	48,17
SEM	4,05	3,91	9,75	12,27
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	52	26	24
Student t-test	-	0,0001	0,1813	0,2941

Extraits	Vehicule	EEPLF1	EMPLF2-2	EEPLF2-2	EEPLF2-1
Lot MP	-	PeL01	PeL02-2	PeL02-2	PeL02-1
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Extrait aqueux	Extrait MeOH	Extrait aqueux	Extrait aqueux
Dose	-	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg
Nombre de crampes	35	19	20	39	44
	48	37	22	19	35
	32	32	48	41	48
	36	14	38	38	34
	26	24	20	43	17
	21	30	29	-	28
	-	10	45	-	-
	-	8	-	-	-
Moyenne	33,00	21,75	31,71	36,00	34,33
SEM	3,79	3,51	4,66	4,34	4,55
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	34	4	-9	-4
Student t-test	-	0,0585	0,8315	0,6159	0,8266

Extraits	Vehicule	EMPLF1	EMPLF2-1
Lot MP	-	PeL01	PeL02
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Extrait MeOH	Extrait MeOH
Dose	-	300mg/kg	300mg/kg
Nombre de crampes	32	20	64
	31	11	46
	33	2	35
	42	27	39
	32	42	37
	34	26	35
	49	16	18
	-	21	-
Moyenne	36,14	20,63	39,14
SEM	2,56	4,20	5,23
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	43	-8
Student t-test	-	0,0192	0,6194

Remarque : Certaines souris ont présenté des comportements anormaux (prostration) lors des tests, les résultats les concernant n'ont pas été pris en compte lors du traitement des données.

Annexe 3 : Résultats des tests antiprolifératifs sur cellules MCF-7 (Chapitre 2 : IV. Screening d'activité des extraits bruts)

Résultats des tests antiprolifératifs pour les racines de *Cassia sieberiana* DC. :

EECSR

Concentrations	Fluorescence brute					Résazurine
	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	163,40	145,90	146,10	151,40	142,70	11,23
	160,60	142,20	137,40	140,10	140,40	11,54
	150,50	151,80	144,50	126,70	120,80	11,32
	152,90	152,20	134,90	119,70	119,50	11,29
	155,00	146,10	137,50	140,50	141,60	11,51
	164,80	144,20	148,20	144,50	150,90	11,19
Moyennes	157,87	147,07	141,43	137,15	135,98	11,35
SEM	2,40	1,66	2,25	4,80	5,23	0,06

EMCSR

Concentrations	Fluorescence brute					Résazurine
	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	158,10	184,30	167,60	104,00	68,98	11,41
	152,80	189,70	148,50	82,43	63,84	11,61
	165,40	182,10	145,00	69,44	47,10	12,17
	163,50	172,70	138,60	77,59	52,22	11,44
	159,90	175,20	149,80	77,18	69,74	11,35
	158,00	181,60	159,60	96,00	67,24	11,26
Moyennes	159,62	180,93	151,52	84,44	61,52	11,54
SEM	1,83	2,52	4,26	5,31	3,90	0,13

Concentrations	Fluorescence corrigée				
	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
Valeurs	152,05	134,55	134,75	140,05	131,35
	149,25	130,85	126,05	128,75	129,05
	139,15	140,45	133,15	115,35	109,45
	141,55	140,85	123,55	108,35	108,15
	143,65	134,75	126,15	129,15	130,25
	153,45	132,85	136,85	133,15	139,55
Moyennes	146,52	135,72	130,09	125,80	124,64
SEM	2,40	1,66	2,25	4,80	5,23

Concentrations	Fluorescence corrigée				
	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
Valeurs	146,56	172,76	156,06	92,46	57,44
	141,26	178,16	136,96	70,89	52,30
	153,86	170,56	133,46	57,90	35,56
	151,96	161,16	127,06	66,05	40,68
	148,36	163,66	138,26	65,64	58,20
	146,46	170,06	148,06	84,46	55,70
Moyennes	148,08	169,39	139,98	72,90	49,98
SEM	1,83	2,52	4,26	5,31	3,90

Concentrations	Pourcentage de croissance				
	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
Valeurs	100,00	91,83	91,97	95,59	89,65
	100,00	89,31	86,03	87,87	88,08
	100,00	95,86	90,88	78,73	74,70
	100,00	96,13	84,33	73,95	73,81
	100,00	91,97	86,10	88,15	88,90
	100,00	90,67	93,40	90,88	95,25
Moyennes	100,00	92,63	88,78	85,86	85,06
SEM	0,00	1,13	1,53	3,27	3,57

Concentrations	Pourcentage de croissance				
	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
Valeurs	100,00	116,67	105,39	62,44	38,79
	100,00	120,32	92,49	47,87	35,32
	100,00	115,18	90,13	39,10	24,01
	100,00	108,84	85,81	44,61	27,47
	100,00	110,52	93,37	44,33	39,30
	100,00	114,85	99,99	57,04	37,62
Moyennes	100,00	114,40	94,53	49,23	33,75
SEM	0,00	1,70	2,88	3,58	2,63

Concentrations	Pourcentage d'inhibition				
	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
Valeurs	0,00	8,17	8,03	4,41	10,35
	0,00	10,69	13,97	12,13	11,92
	0,00	4,14	9,12	21,27	25,30
	0,00	3,87	15,67	26,05	26,19
	0,00	8,03	13,90	11,85	11,10
	0,00	9,33	6,60	9,12	4,75
Moyennes	0,00	7,37	11,22	14,14	14,94
SEM	0,00	1,13	1,53	3,27	3,57

Concentrations	Pourcentage d'inhibition				
	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
Valeurs	0,00	0,00	0,00	37,56	61,21
	0,00	0,00	7,51	52,13	64,68
	0,00	0,00	9,87	60,90	75,99
	0,00	0,00	14,19	55,39	72,53
	0,00	0,00	6,63	55,67	60,70
	0,00	0,00	0,01	42,96	62,38
Moyennes	0,00	0,00	6,37	50,77	66,25
SEM	0,00	0,00	2,28	3,58	2,63

CI 50 = N/A µg/mL

CI 50 = 49,40 µg/mL

Résultats des tests antiprolifératifs pour les feuilles de *Vitex madiensis* Oliv. :

EEVMF

		Fluorescence brute					
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	Résazurine	
Valeurs	187,40	179,20	170,30	174,10	168,60	11,30	
	178,20	174,20	169,90	170,50	163,70	11,45	
	178,70	167,90	178,20	162,00	162,60	11,26	
	190,60	179,80	167,30	174,90	169,70	11,08	
	185,80	167,50	168,90	165,80	172,50	11,42	
	183,40	158,40	167,30	163,00	169,60	11,45	
Moyennes	184,02	171,17	170,32	168,38	167,78	11,33	
SEM	2,00	3,34	1,66	2,28	1,56	0,06	

		Fluorescence corrigée				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	176,07	167,87	158,97	162,77	157,27	
	166,87	162,87	158,57	159,17	152,37	
	167,37	156,57	166,87	150,67	151,27	
	179,27	168,47	155,97	163,57	158,37	
	174,47	156,17	157,57	154,47	161,17	
	172,07	147,07	155,97	151,67	158,27	
Moyennes	172,69	159,84	158,99	157,06	156,46	
SEM	2,00	3,34	1,66	2,28	1,56	

		Pourcentage de croissance				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	100,00	97,21	92,06	94,26	91,07	
	100,00	94,32	91,83	92,17	88,24	
	100,00	90,67	96,63	87,25	87,60	
	100,00	97,56	90,32	94,72	91,71	
	100,00	90,44	91,25	89,45	93,33	
	100,00	85,17	90,32	87,83	91,65	
Moyennes	100,00	92,56	92,07	90,95	90,60	
SEM	0,00	1,94	0,96	1,32	0,91	

		Pourcentage d'inhibition				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	0,00	2,79	7,94	5,74	8,93	
	0,00	5,68	8,17	7,83	11,76	
	0,00	9,33	3,37	12,75	12,40	
	0,00	2,44	9,68	5,28	8,29	
	0,00	9,56	8,75	10,55	6,67	
	0,00	14,83	9,68	12,17	8,35	
Moyennes	0,00	7,44	7,93	9,05	9,40	
SEM	0,00	1,94	0,96	1,32	0,91	

CI 50 = N/A µg/mL

EMVMF

		Fluorescence brute					
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	Résazurine	
Valeurs	232,90	240,70	235,00	258,30	237,90	12,05	
	199,00	201,10	195,60	191,40	192,70	12,82	
	211,10	220,30	196,70	215,40	195,90	11,89	
	187,70	220,90	220,40	208,90	200,00	12,06	
	220,00	225,20	196,50	202,90	209,00	11,97	
	211,80	209,50	228,60	221,90	206,70	12,37	
Moyennes	210,42	219,62	212,13	216,47	207,03	12,19	
SEM	6,44	5,55	7,34	9,40	6,67	0,14	

		Fluorescence corrigée				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	220,71	228,51	222,81	246,11	225,71	
	186,81	188,91	183,41	179,21	180,51	
	198,91	208,11	184,51	203,21	183,71	
	175,51	208,71	208,21	196,71	187,81	
	207,81	213,01	184,31	190,71	196,81	
	199,61	197,31	216,41	209,71	194,51	
Moyennes	198,22	207,42	199,94	204,27	194,84	
SEM	6,44	5,55	7,34	9,40	6,67	

		Pourcentage de croissance				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	100,00	115,28	112,40	124,16	113,86	
	100,00	95,30	92,53	90,41	91,06	
	100,00	104,99	93,08	102,51	92,68	
	100,00	105,29	105,04	99,23	94,74	
	100,00	107,46	92,98	96,21	99,29	
	100,00	99,54	109,17	105,79	98,13	
Moyennes	100,00	104,64	100,87	103,05	98,29	
SEM	0,00	2,80	3,71	4,74	3,37	

		Pourcentage d'inhibition				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	0,00	0,00	0,00	0,00		
	0,00	4,70	7,47	9,59	8,94	
	0,00	0,00	6,92	0,00	7,32	
	0,00	0,00	0,00	0,77	5,26	
	0,00	0,00	7,02	3,79	0,71	
	0,00	0,46	0,00	0,00	1,87	
Moyennes	0,00	0,86	3,57	2,36	4,82	
SEM	0,00	0,77	1,60	1,57	1,56	

CI 50 = N/A µg/mL

Résultats des tests antiprolifératifs pour les feuilles de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen :

EEPLF1

		Fluorescence brute					
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	Résazurine	
Valeurs	164,60	171,80	157,60	158,70	169,30	12,03	
	192,80	184,20	153,20	153,60	157,60	12,10	
	127,50	167,00	149,20	145,60	151,80	12,01	
	180,40	167,70	147,30	158,90	145,40	11,73	
	175,70	157,20	157,10	149,50	164,40	11,87	
	183,70	153,00	148,40	169,10	163,20	12,22	
Moyennes	170,78	166,82	152,13	155,90	158,62	11,99	
SEM	9,45	4,51	1,84	3,38	3,61	0,07	

EMPLF1

		Fluorescence brute					
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	Résazurine	
Valeurs	180,00	193,10	204,00	201,50	204,50	12,03	
	184,10	195,10	205,70	203,20	192,00	12,10	
	170,80	166,30	186,60	193,90	182,10	12,01	
	162,80	164,50	171,90	198,90	189,50	11,73	
	176,20	168,80	187,20	197,20	185,90	11,87	
	178,00	175,60	194,30	190,70	191,50	12,22	
Moyennes	175,32	177,23	191,62	197,57	190,92	11,99	
SEM	3,08	5,56	5,14	1,91	3,11	0,07	

		Fluorescence corrigée				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	152,61	159,81	145,61	146,71	157,31	
	180,81	172,21	141,21	141,61	145,61	
	115,51	155,01	137,21	133,61	139,81	
	168,41	155,71	135,31	146,91	133,41	
	163,71	145,21	145,11	137,51	152,41	
	171,71	141,01	136,41	157,11	151,21	
Moyennes	158,79	154,82	140,14	143,91	146,62	
SEM	9,45	4,51	1,84	3,38	3,61	

		Fluorescence corrigée				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	168,01	181,11	192,01	189,51	192,51	
	172,11	183,11	193,71	191,21	180,01	
	158,81	154,31	174,61	181,91	170,11	
	150,81	152,51	159,91	186,91	177,51	
	164,21	156,81	175,21	185,21	173,91	
	166,01	163,61	182,31	178,71	179,51	
Moyennes	163,32	165,24	179,62	185,57	178,92	
SEM	3,08	5,56	5,14	1,91	3,11	

		Pourcentage de croissance				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	100,00	100,64	91,70	92,39	99,07	
	100,00	108,45	88,93	89,18	91,70	
	100,00	97,62	86,41	84,14	88,05	
	100,00	98,06	85,21	92,52	84,01	
	100,00	91,45	91,38	86,60	95,98	
	100,00	88,80	85,90	98,94	95,22	
Moyennes	100,00	97,50	88,25	90,63	92,34	
SEM	0,00	2,84	1,16	2,13	2,27	

		Pourcentage de croissance				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	100,00	110,89	117,56	116,03	117,87	
	100,00	112,11	118,60	117,07	110,21	
	100,00	94,48	106,91	111,38	104,15	
	100,00	93,38	97,91	114,44	108,68	
	100,00	96,01	107,28	113,40	106,48	
	100,00	100,17	111,62	109,42	109,91	
Moyennes	100,00	101,17	109,98	113,62	109,55	
SEM	0,00	3,40	3,15	1,17	1,91	

		Pourcentage d'inhibition				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	0,00	0,00	8,30	7,61	8,30	
	0,00	0,00	11,07	10,82	8,30	
	0,00	2,38	13,59	15,86	11,95	
	0,00	1,94	14,79	7,48	15,99	
	0,00	8,55	8,62	13,40	4,02	
	0,00	11,20	14,10	1,06	4,78	
Moyennes	0,00	4,01	11,75	9,37	9,01	
SEM	0,00	1,93	1,16	2,13	2,24	

		Pourcentage d'inhibition				
Concentrations	0 µg/mL	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	
Valeurs	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	0,00	5,52	0,00	0,00	0,00	
	0,00	6,62	2,09	0,00	0,00	
	0,00	3,99	0,00	0,00	0,00	
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Moyennes	0,00	2,69	0,35	0,00	0,00	
SEM	0,00	1,25	0,35	0,00	0,00	

CI 50 = N/A µg/mL

CI 50 = N/A µg/mL

Annexe 4 : Résultats des writhing tests des fractions de *Cassia sieberiana* DC.
(Chapitre 3 : III. 2. Extraction, fractionnement et purification)

Extraits	Vehicule	FACSR	FBCSR	FECSR
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Fraction AcOEt de EMCSR	Fraction butanolique de EMCSR	Fraction aqueuse de EMCSR
Dose	-	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg
Nombre de crampes	51	20	47	0
	19	57	34	16
	39	9	6	28
	32	31	10	10
	39	4	2	39
	41	28	15	15
	-	36	30	-
	-	-	-	-
Moyenne	36,83	26,43	20,57	18,00
SEM	4,35	6,72	6,30	5,60
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	28	44	51
Student t-test	-	0,2231	0,0590	0,0253

Extraits	Vehicule	fA	fC	fD	fE
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Fraction de FECSR par Diaion HP20			
Dose	-	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg
Nombre de crampes	56	59	59	39	38
	62	6	59	26	60
	45	45	19	43	23
	63	49	70	33	18
	72	75	44	49	61
	56	57	-	43	76
	67	-	-	-	-
	83	-	-	-	-
Moyenne	63,00	48,50	50,20	38,83	46,00
SEM	4,05	9,49	8,83	3,35	9,48
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	23	20	38	27
Student t-test	-	0,2039	0,2379	0,0006	0,1443

Extraits	Vehicule	fB	fF	fG	fH	fDB	fDD
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Fraction de FECSR par Diaion HP20	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec			
Dose	-	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg
Nombre de crampes	55	32	33	31	11	28	7
	50	29	29	32	60	24	76
	25	55	40	65	53	50	20
	30	24	40	7	6	33	41
	-	66	48	65	19	27	7
	-	45	29	-	-	30	43
	-	-	16	-	-	-	37
	-	-	-	-	-	-	11
Moyenne	40,00	41,83	33,57	40,00	29,80	32,00	30,25
SEM	7,36	6,70	3,91	11,14	11,15	3,80	8,42
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	-5	16	0	26	20	24

Remarque : Certaines souris ont présenté des comportements anormaux (prostration) lors des tests, les résultats les concernant n'ont pas été pris en compte lors du traitement des données.

**Annexe 5 : Résultats des writhing tests des fractions de *Pericopsis laxiflora*
(Benth.) Meeuwen
(III. 2. Extraction, fractionnement et purification)**

Extraits	Vehicule	FAEPLF1	FBPLF1	FEPLF1
Lot MP	-	PeL01	PeL01	PeL01
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Fraction AcOEt de EMPLF1	Fraction BuOH de EMPLF1	Fraction aqueuse de EMPLF1
Dose	-	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg
Nombre de crampes	32	34	42	16
	31	18	49	4
	33	35	26	49
	42	27	14	12
	32	25	20	3
	34	19	11	51
	49	23	19	9
	-	-	-	-
Moyenne	36,14	25,86	25,86	20,57
SEM	2,56	2,53	5,43	7,79
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	28	28	43
Student t-test	-	0,0144	0,1226	0,0976

Extraits	Vehicule	fA	fB	fC	fD	fE	fF	fG
Lot MP	-	PeL01						
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Fraction de FEPLF1 par Diaion HP20						
Dose	-	300mg/kg						
Nombre de crampes	51	38	10	12	1	29	17	9
	19	27	17	49	20	10	4	34
	39	19	27	22	18	2	35	5
	32	18	16	37	28	13	40	25
	39	12	15	4	0	14	25	48
	41	-	-	33	36	18	22	-
	-	-	-	10	34	25	27	-
	-	-	-	-	28	17	-	-
Moyenne	36,83	22,80	17,00	23,86	20,63	16,00	24,29	24,20
SEM	4,35	4,49	2,77	6,21	4,90	2,99	4,47	7,95
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	38	54	35	44	57	34	34
Student t-test	-	0,0521	0,0047	0,1168	0,0293	0,0031	0,0696	0,2104

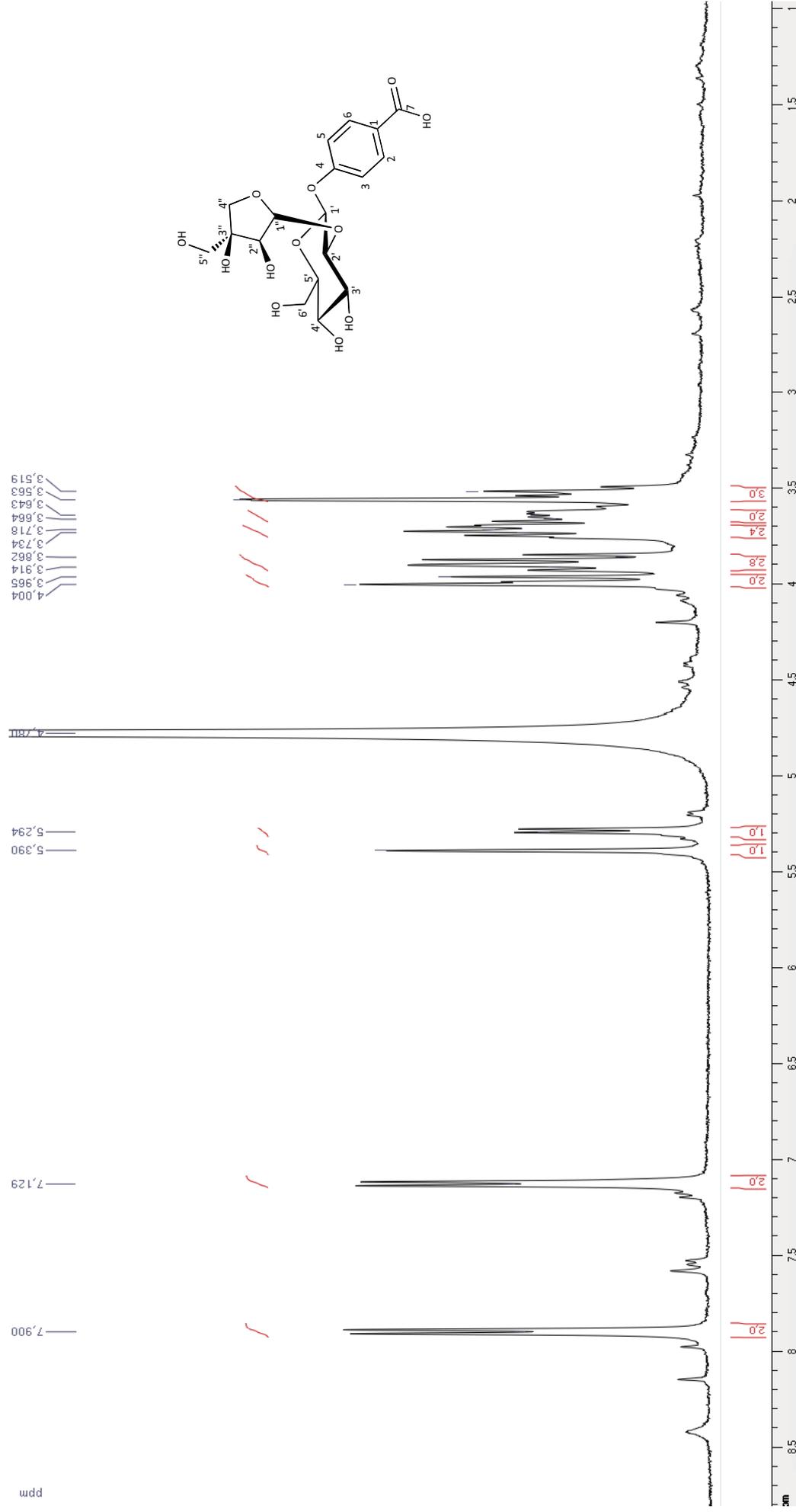
Extraits	Vehicule	fBA	fBB	fBC	fBD	fBE	fBF	fBG	fBH	fBI
Lot MP	-	PeL01								
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Fraction de fB par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fB par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fB par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fB par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fB par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fB par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fB par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fB par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fB par Chromabond C ₁₈ ec
Dose	-	100mg/kg								
Nombre de crampes	35	26	13	18	10	10	14	32	31	22
	26	53	18	27	21	45	29	23	30	38
	27	13	32	37	12	24	13	38	13	50
	23	32	10	23	33	28	43	32	11	8
	-	7	11	31	27	5	39	29	-	-
	-	7	14	6	10	-	27	37	-	-
	-	-	7	12	6	-	9	26	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moyenne	27,75	23,00	15,00	22,00	17,00	22,40	27,50	31,00	21,25	29,50
SEM	2,56	7,31	3,12	4,09	3,83	7,08	5,03	2,07	5,36	9,18
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	17	46	21	39	19	1	-12	23	-6
Student t-test	-	0,5616	0,0264	0,4490	0,0973	0,5089	0,9660	0,3578	0,3313	0,8645

ANNEXES

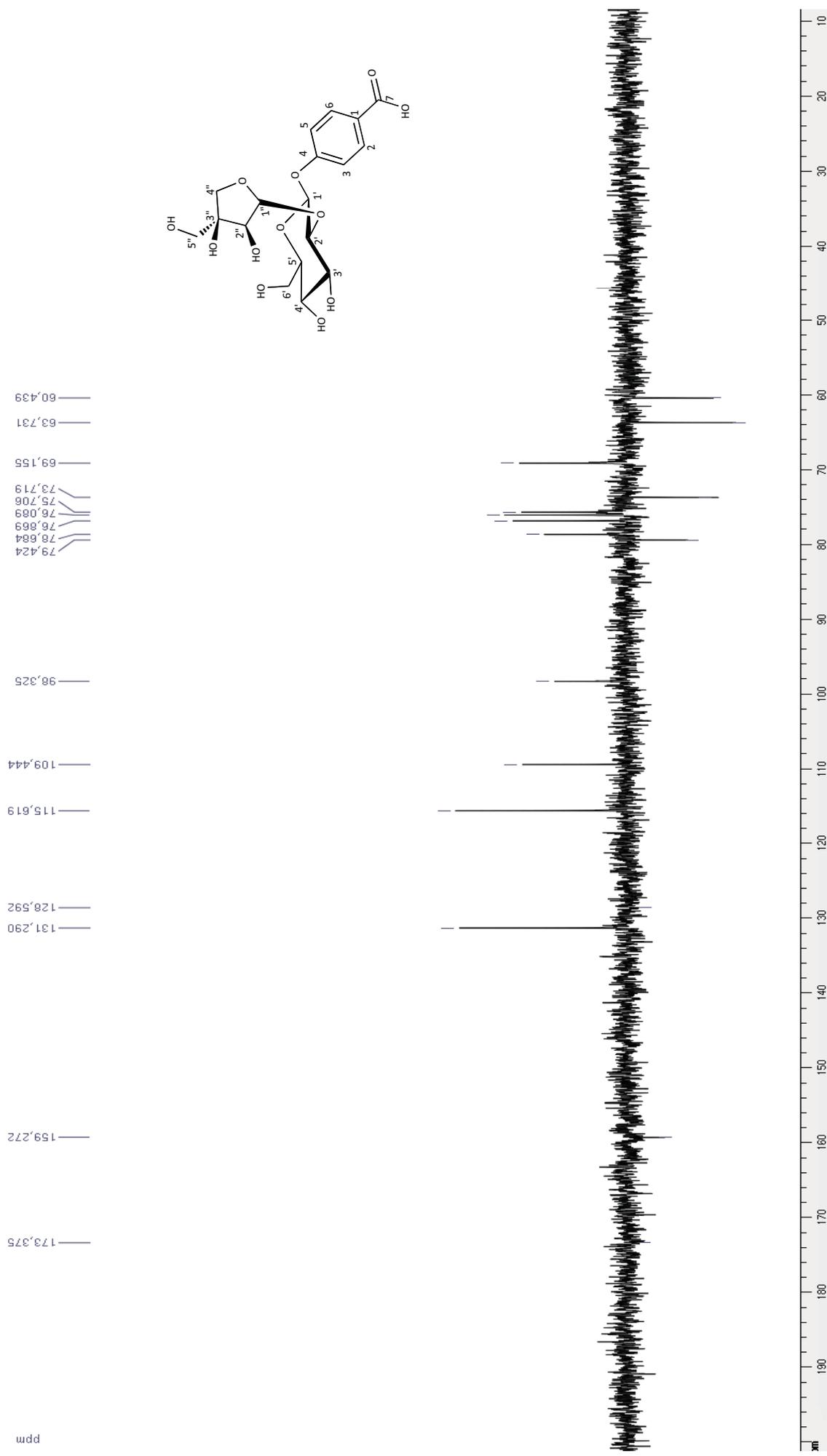
Extraits	Vehicule	fDA	fDB	fDC	fDD	fDE	fDF	fDG	fDH	fDI
Lot MP	-	PeL01								
Solvant/ type d'extrait	25% DMSO dans H ₂ O HPLC	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec	Fraction de fD par Chromabond C ₁₈ ec
Dose	-	100mg/kg								
Nombre de crampes	44	45	6	22	32	36	36	45	21	19
	24	33	44	23	55	14	35	35	14	29
	43	32	40	34	11	5	28	18	37	32
	36	18	47	9	28	3	17	24	60	25
	39	25	32	7	9	24	54	14	-	23
	23	29	37	5	8	3	13	4	-	-
	32	40	-	19	-	37	34	40	-	-
	12	25	-	-	-	-	-	-	-	-
	39
45	
Moyenne	33,70	30,88	34,33	17,00	23,83	17,43	31,00	25,71	33,00	25,60
SEM	3,44	3,07	6,06	3,97	7,51	5,68	5,14	5,63	10,21	2,27
Pourcentage d'inhibition par rapport au véhicule	-	8	-2	50	29	48	8	24	2	24
Student t-test	-	0,5484	0,9297	0,0070	0,2703	0,0336	0,6706	0,2533	0,9515	0,0711

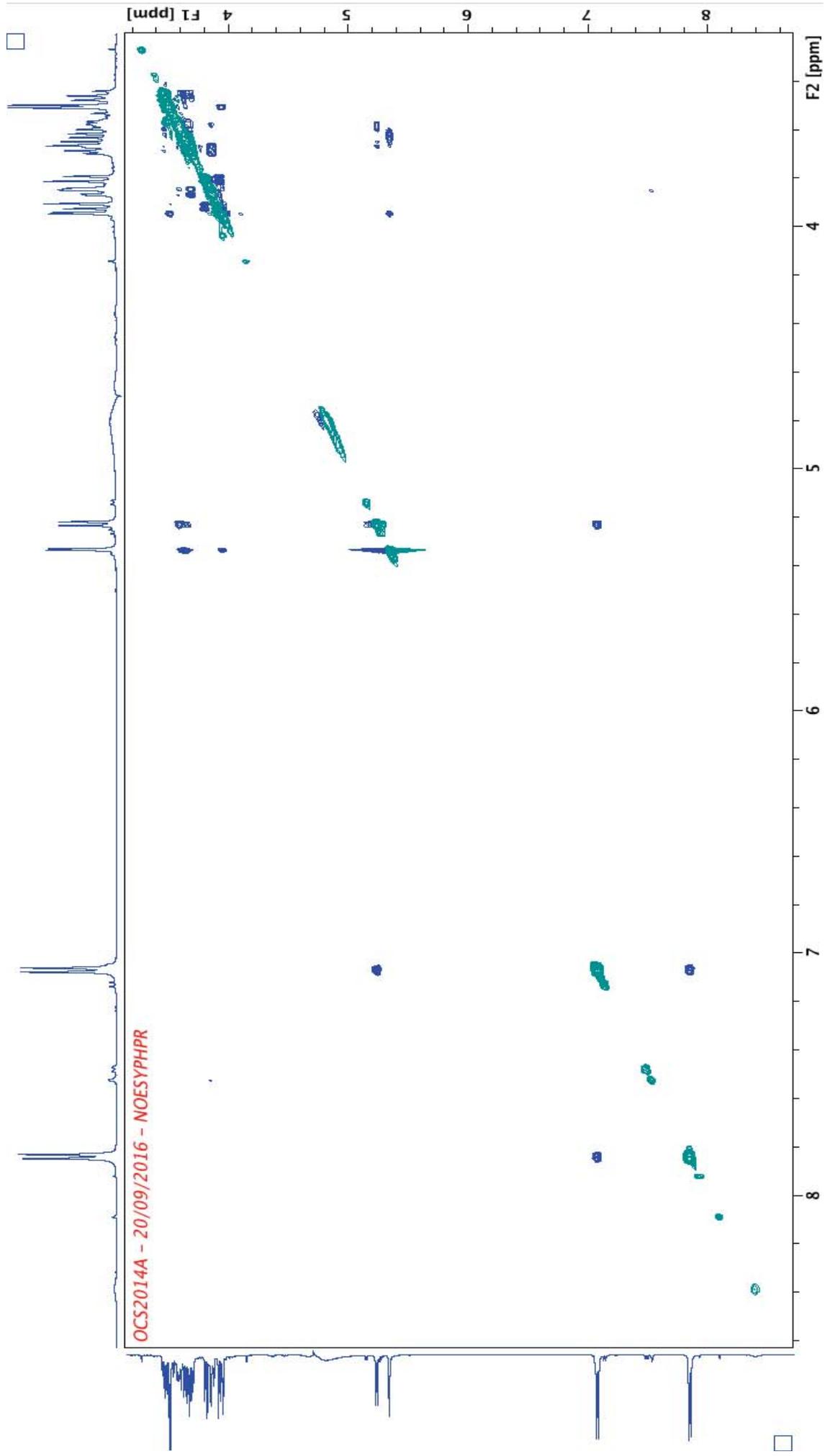
Remarque : Certaines souris ont présenté des comportements anormaux (prostration) lors des tests, les résultats les concernant n'ont pas été pris en compte lors du traitement des données.

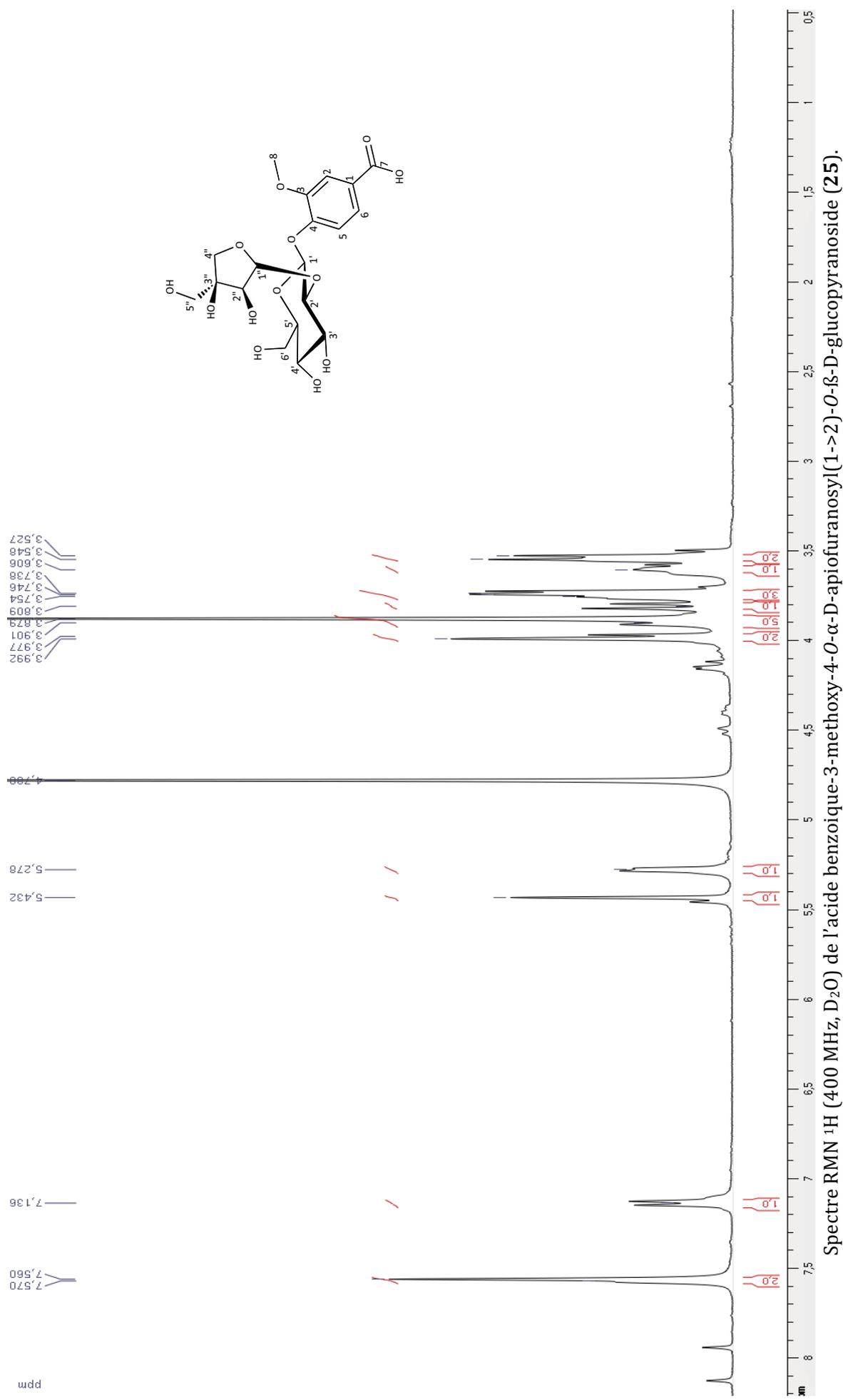
Annexe 6 : Spectres RMN des composés isolés de *Cassia sieberiana* DC.
(Chapitre 3 : III. 3. Elucidation structurale des composés isolés)

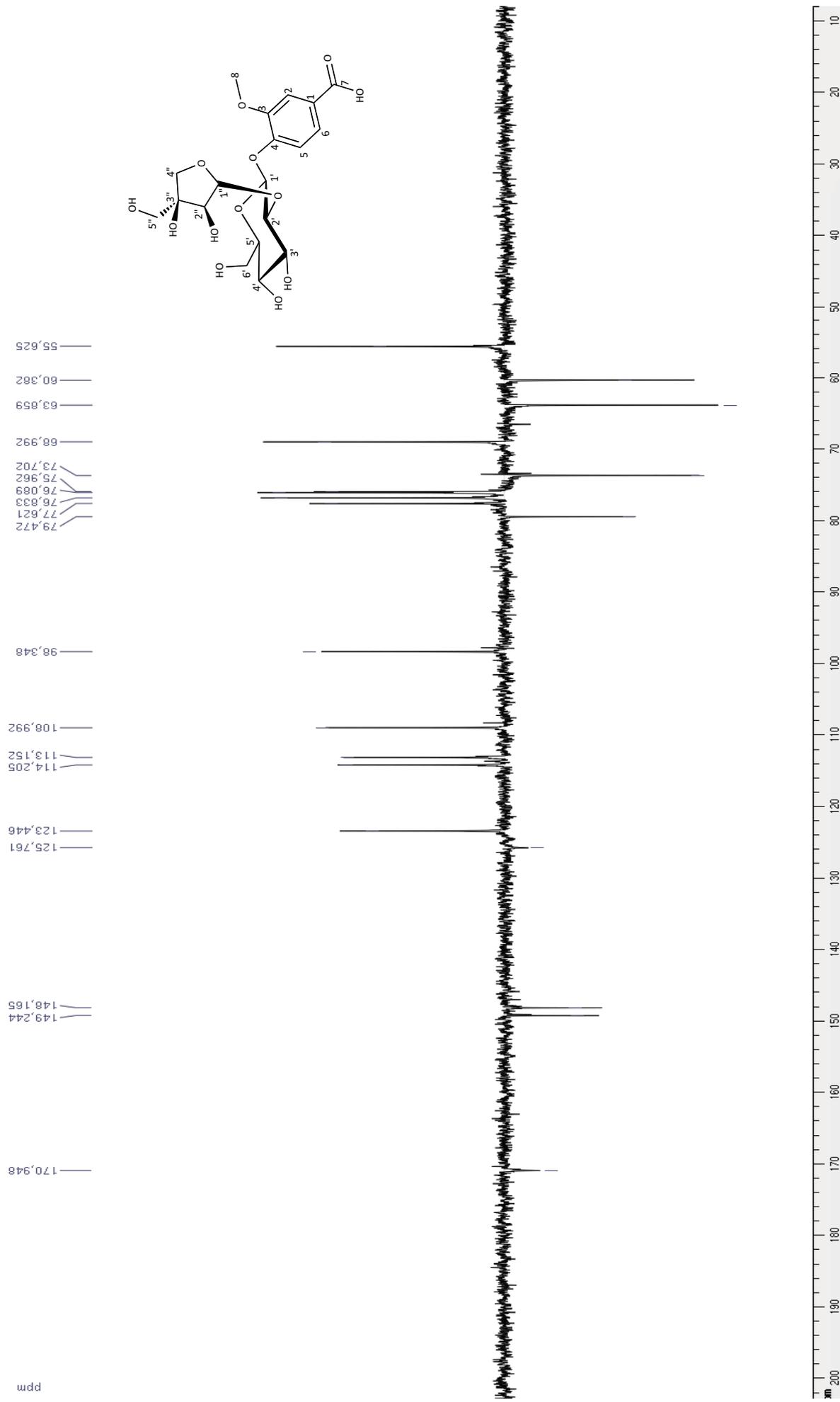


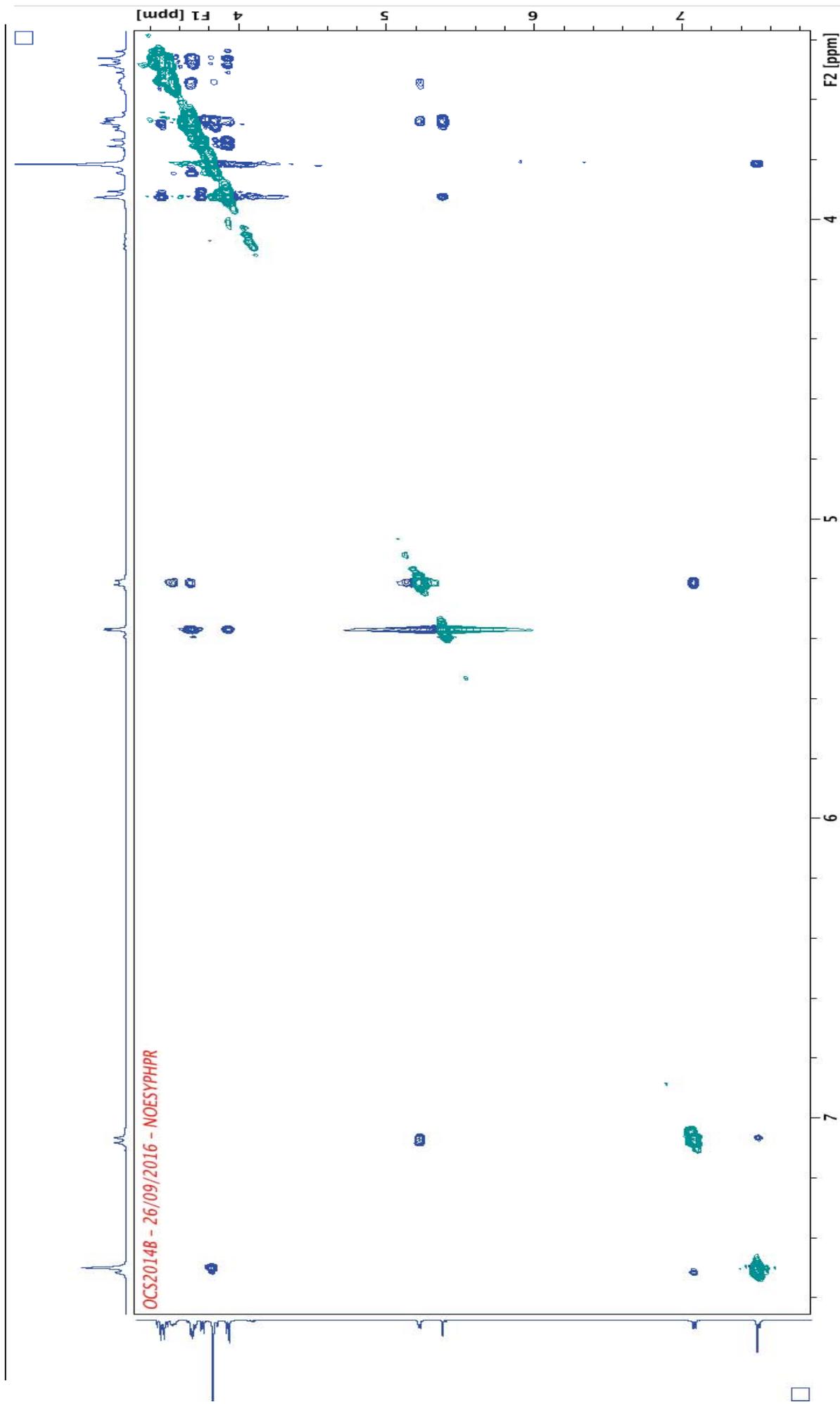
Spectre RMN ¹H (400 MHz, D₂O) de l'acide benzoïque-4-O-α-D-apiofuranosyl(1->2)-O-β-D-glucopyranoside (24).

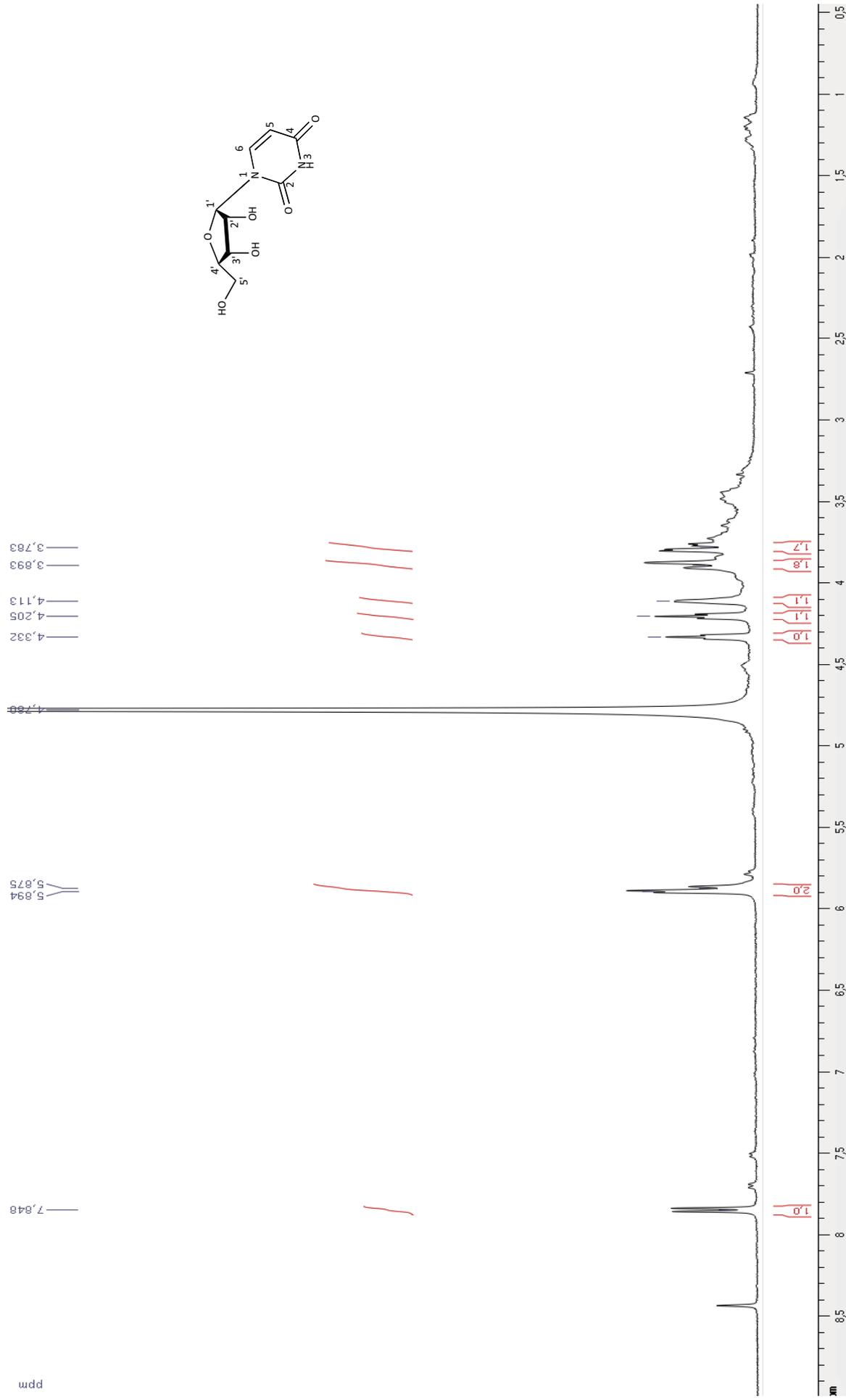


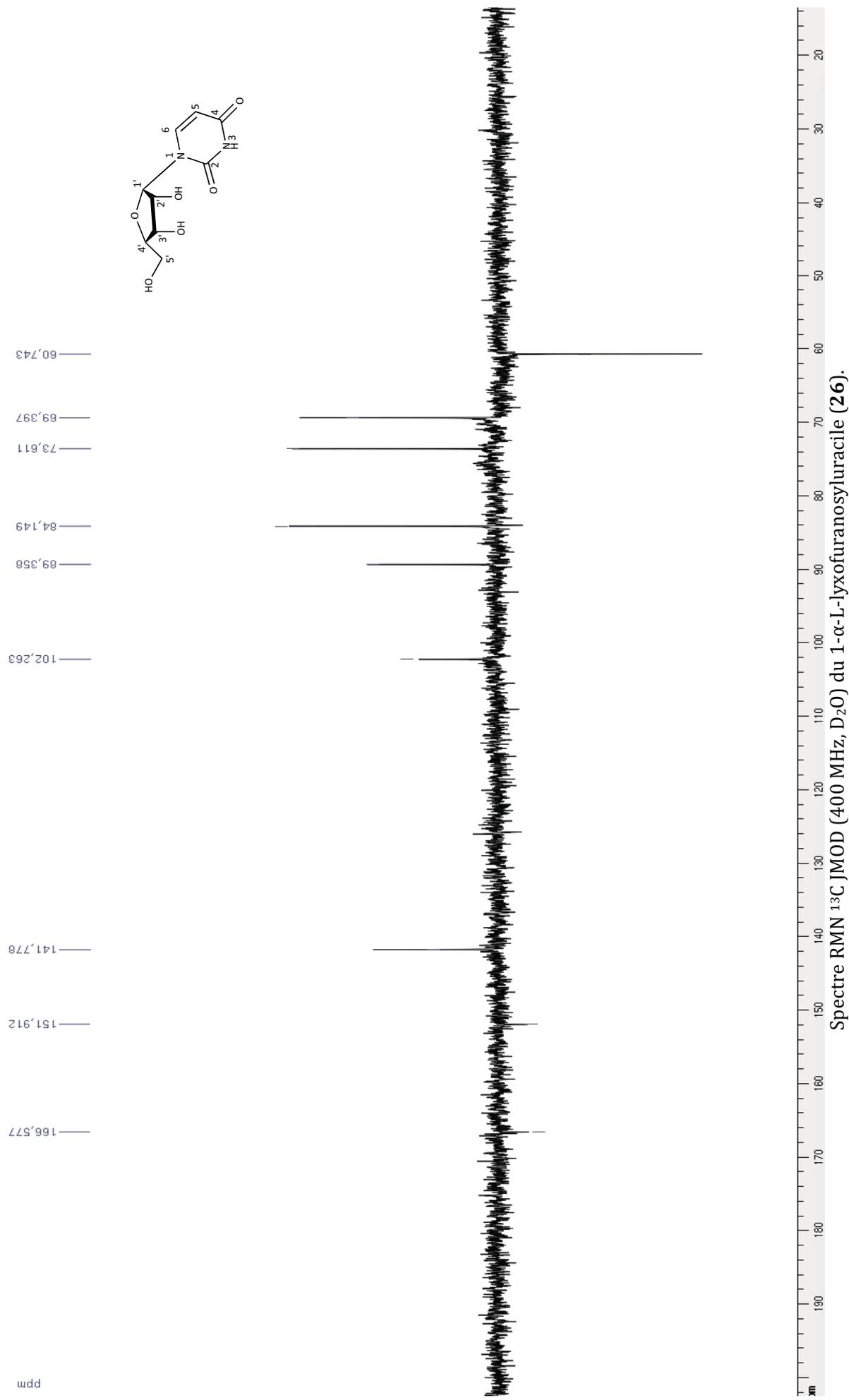


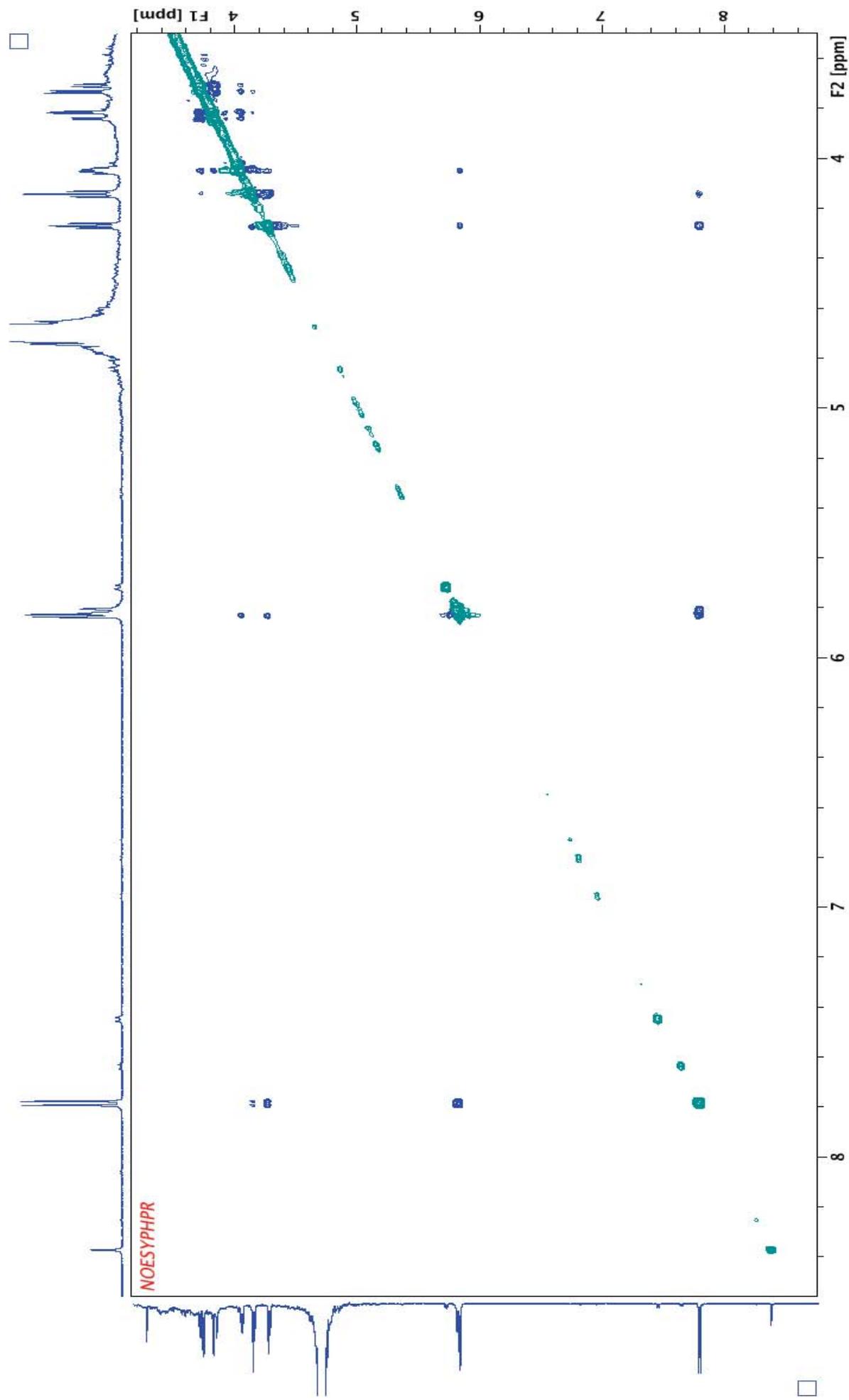


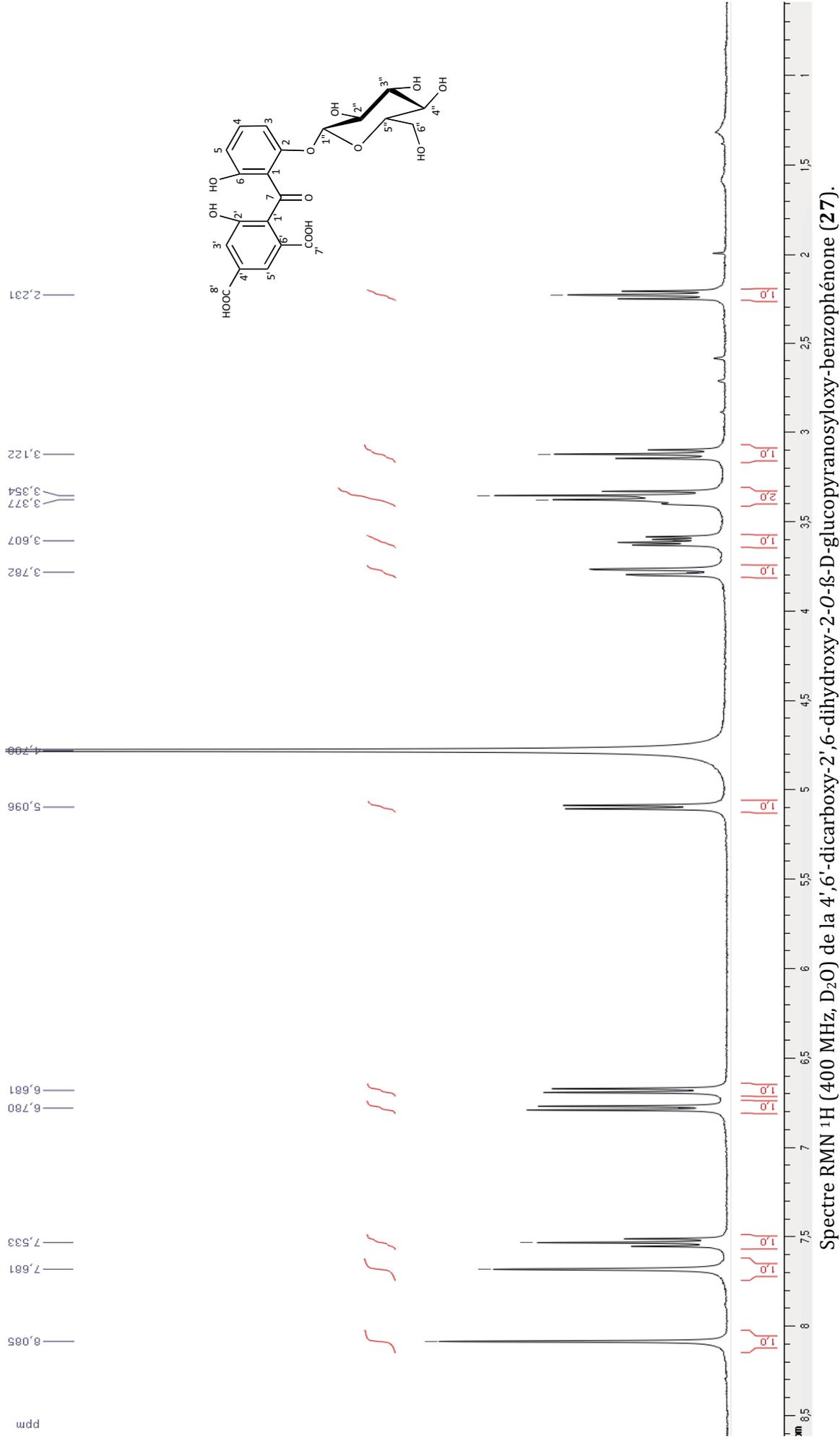
Spectre RMN ^{13}C JMOD (400 MHz, D_2O) de l'acide benzoïque-3-méthoxy-4-O-(1->2)-O- β -D-glucopyranoside (25).

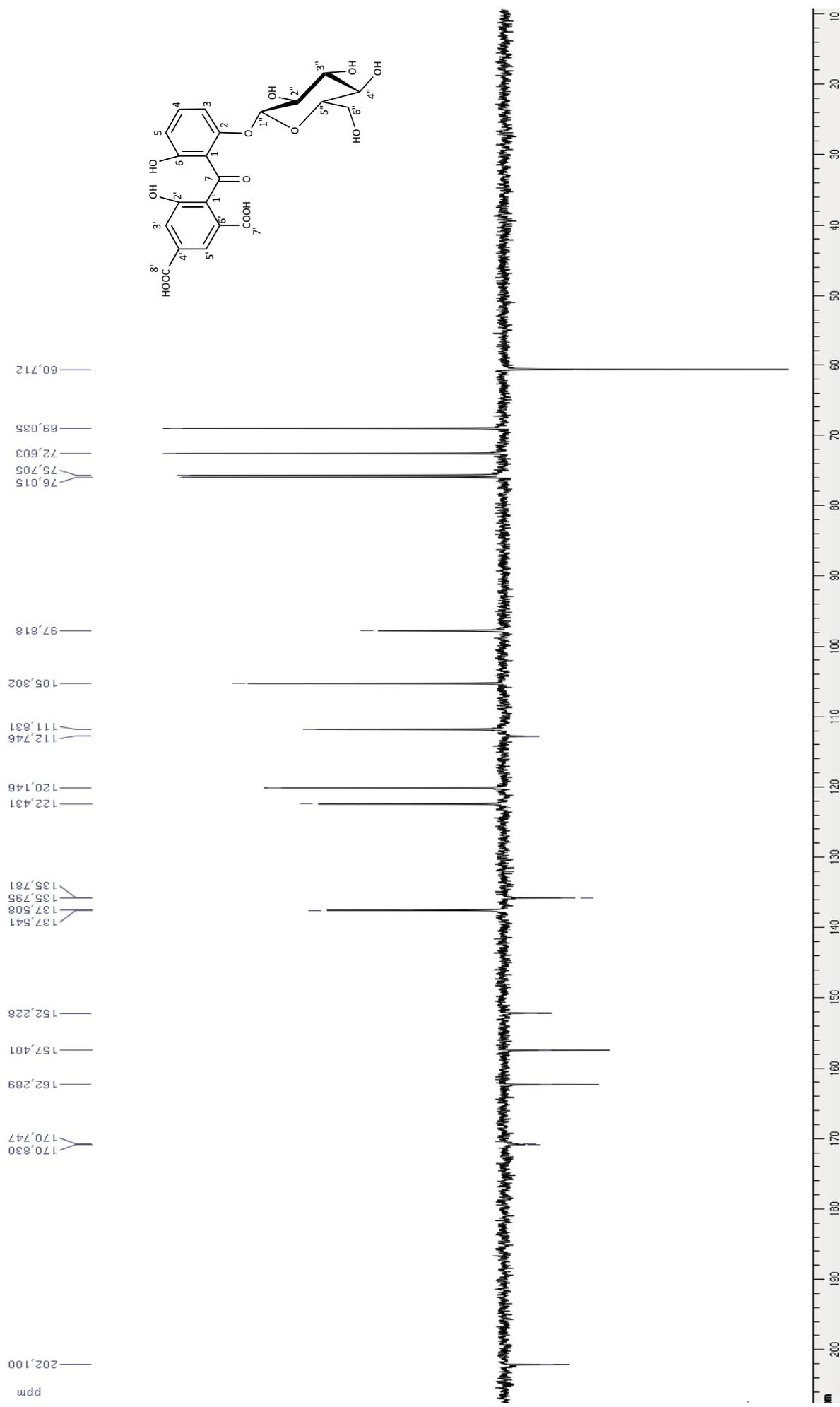
Spectre RMN NOESY (400 MHz, D₂O) de l'acide benzoïque-3-méthoxy-4- α -D-apiofuranosyl(1->2)-O- β -D-glucopyranoside (25).

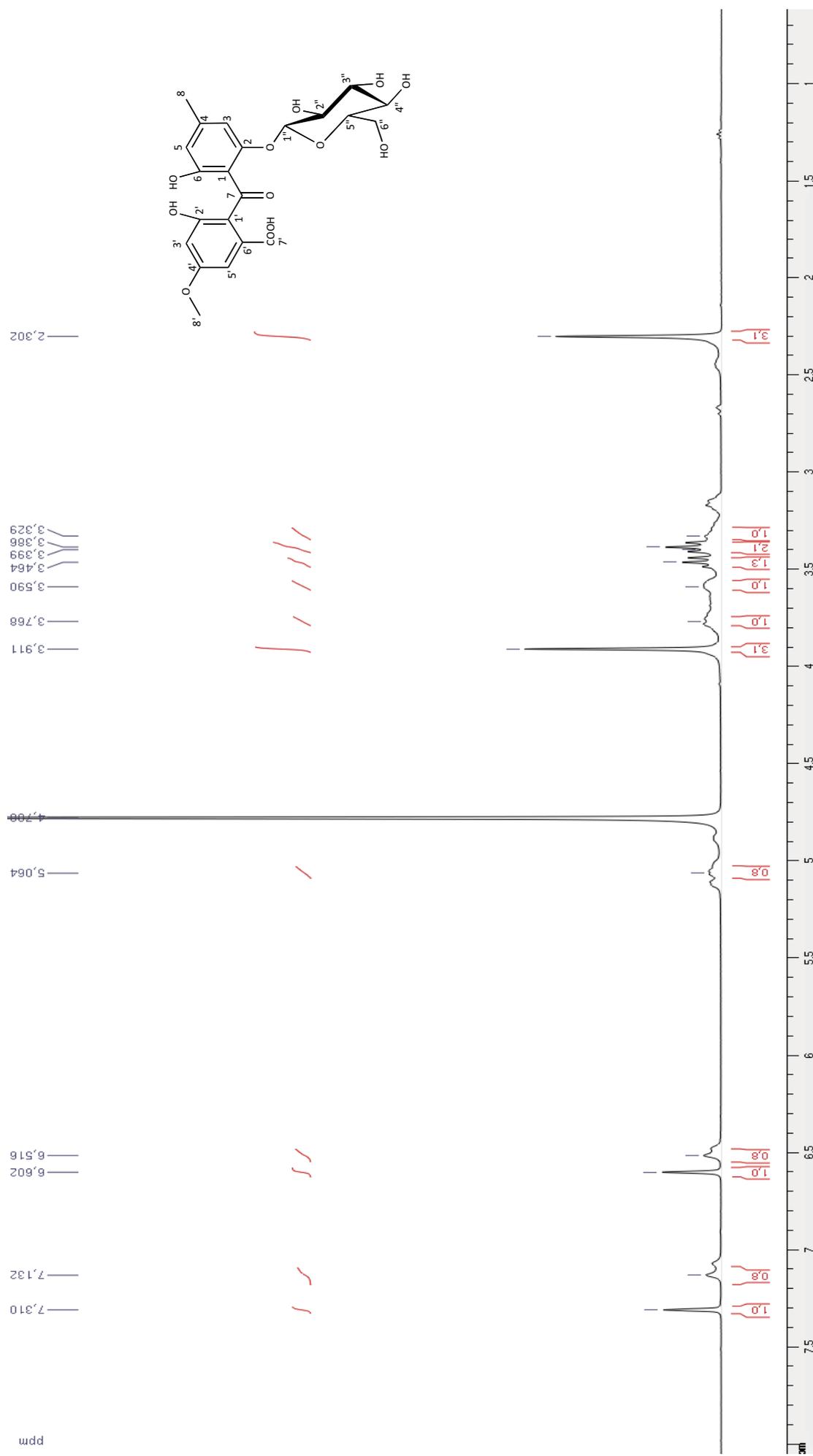


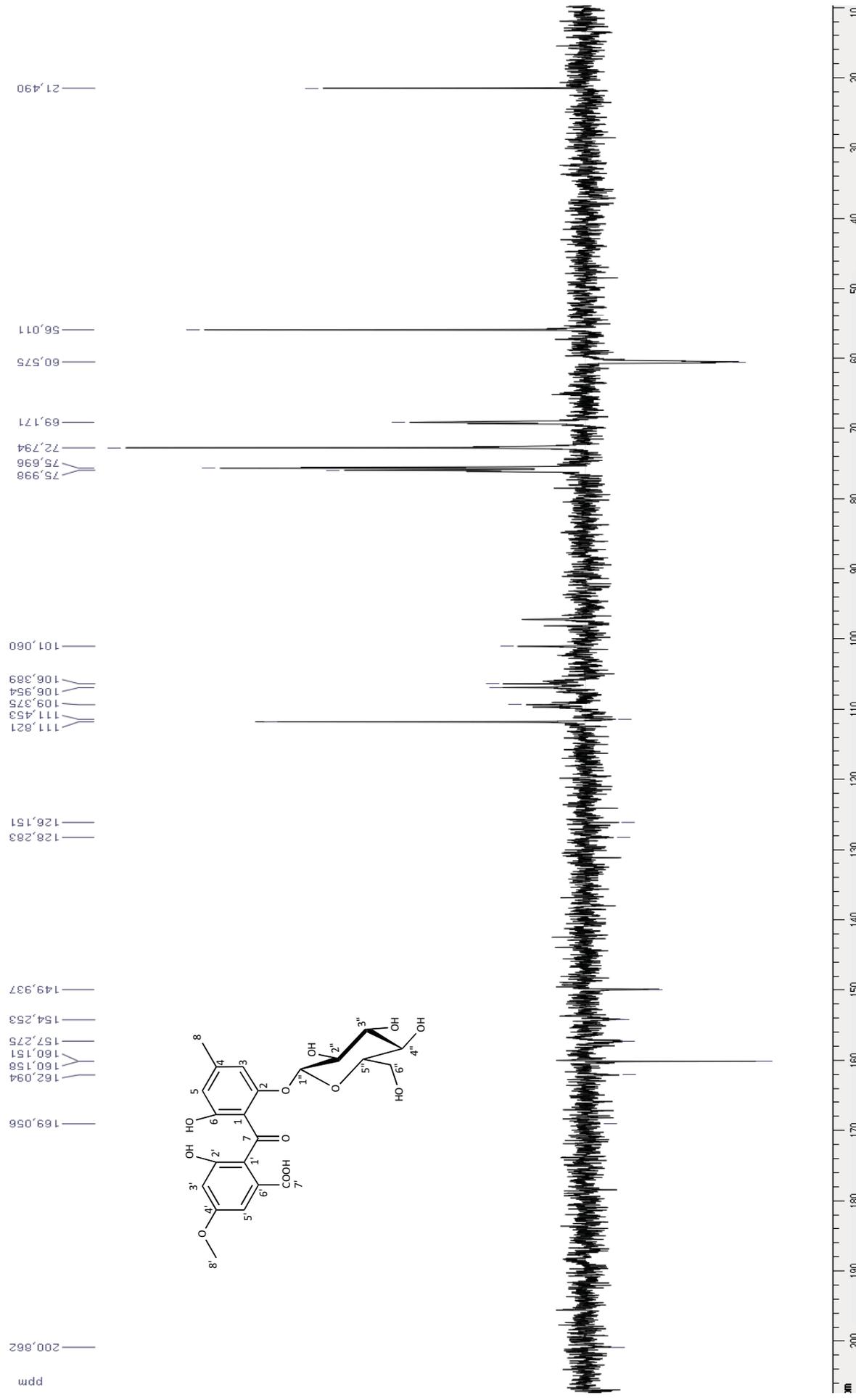


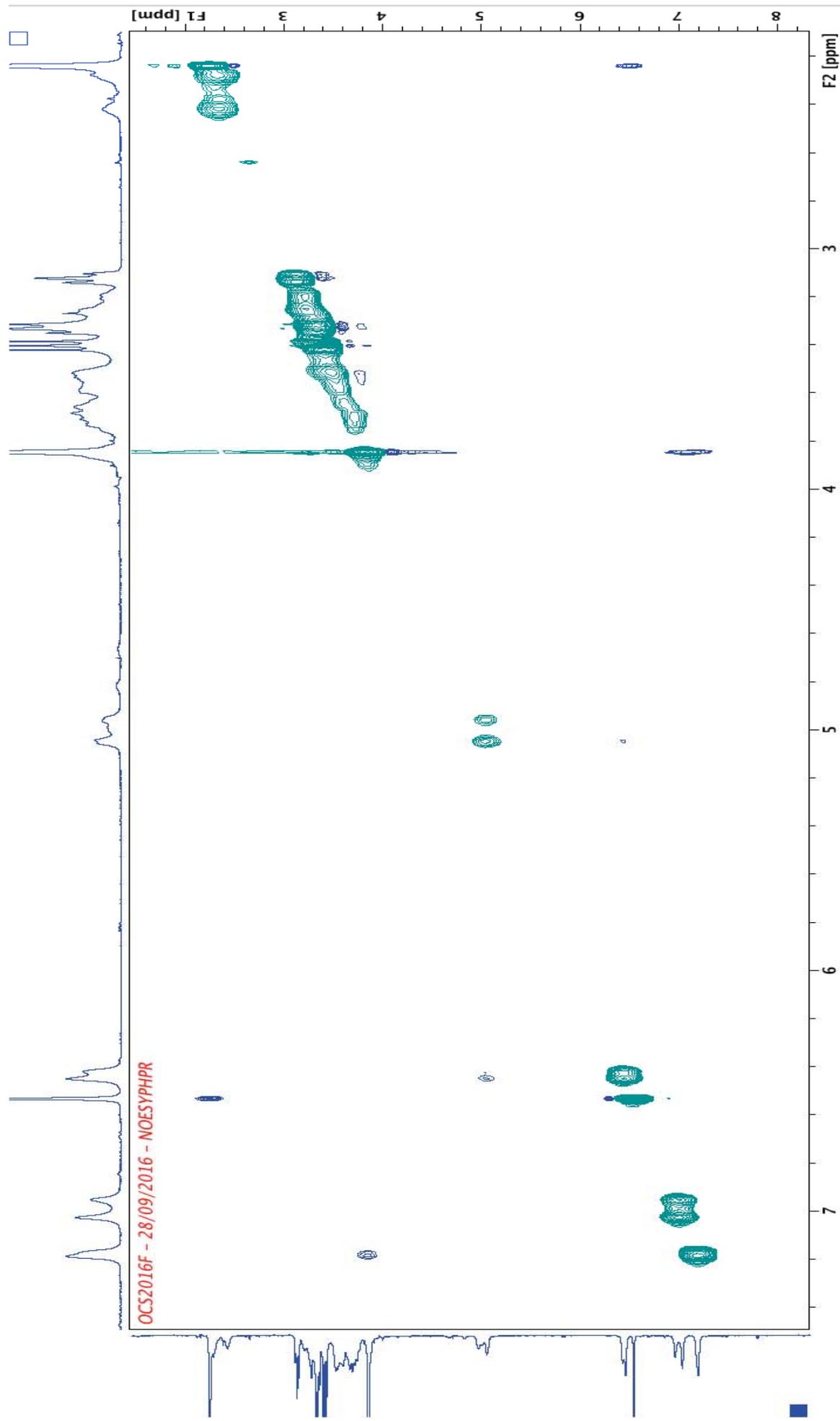
Spectre RMN NOESY (400 MHz, D₂O) du 1- α -L-lyxofuranosyluracile (26).

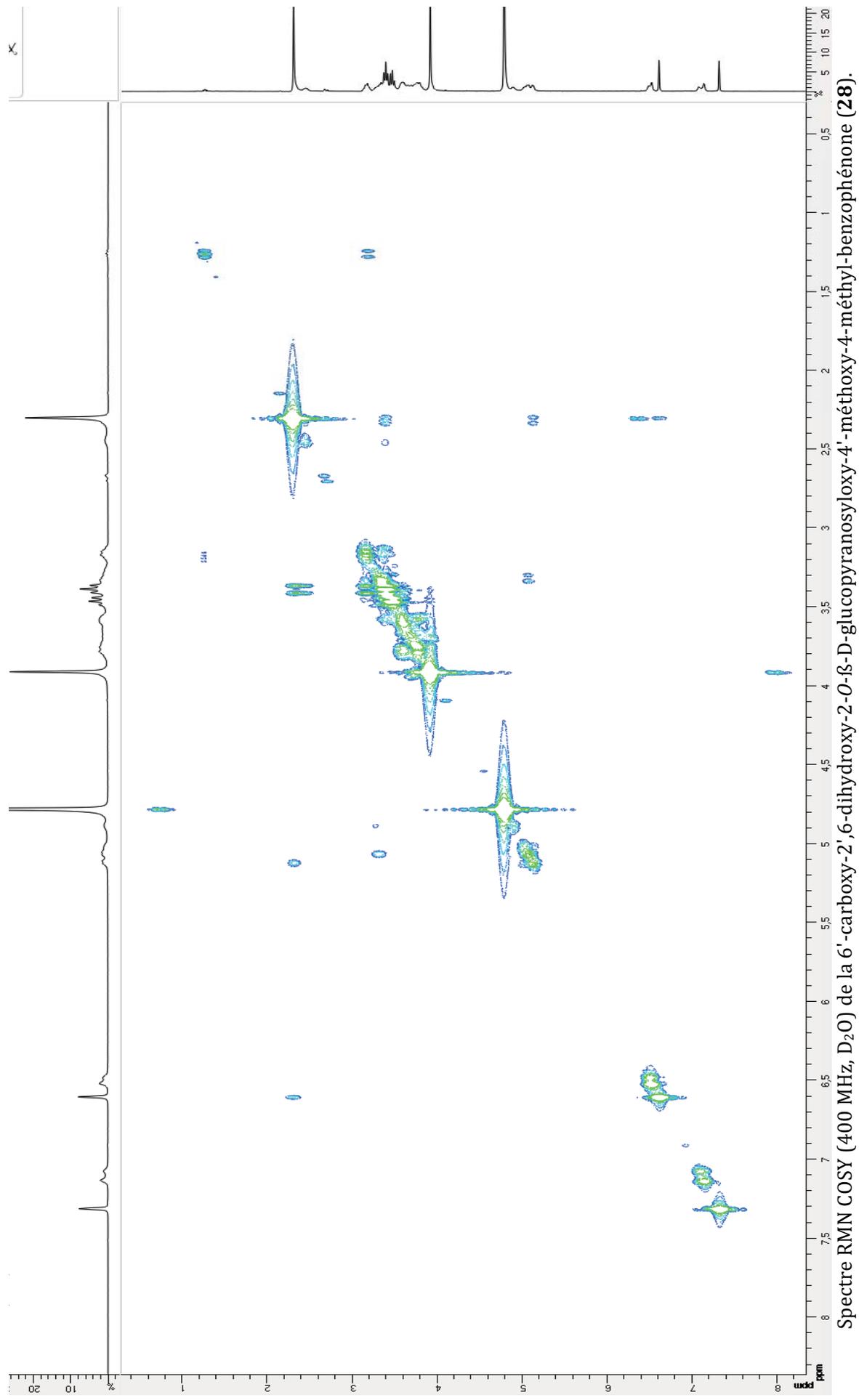


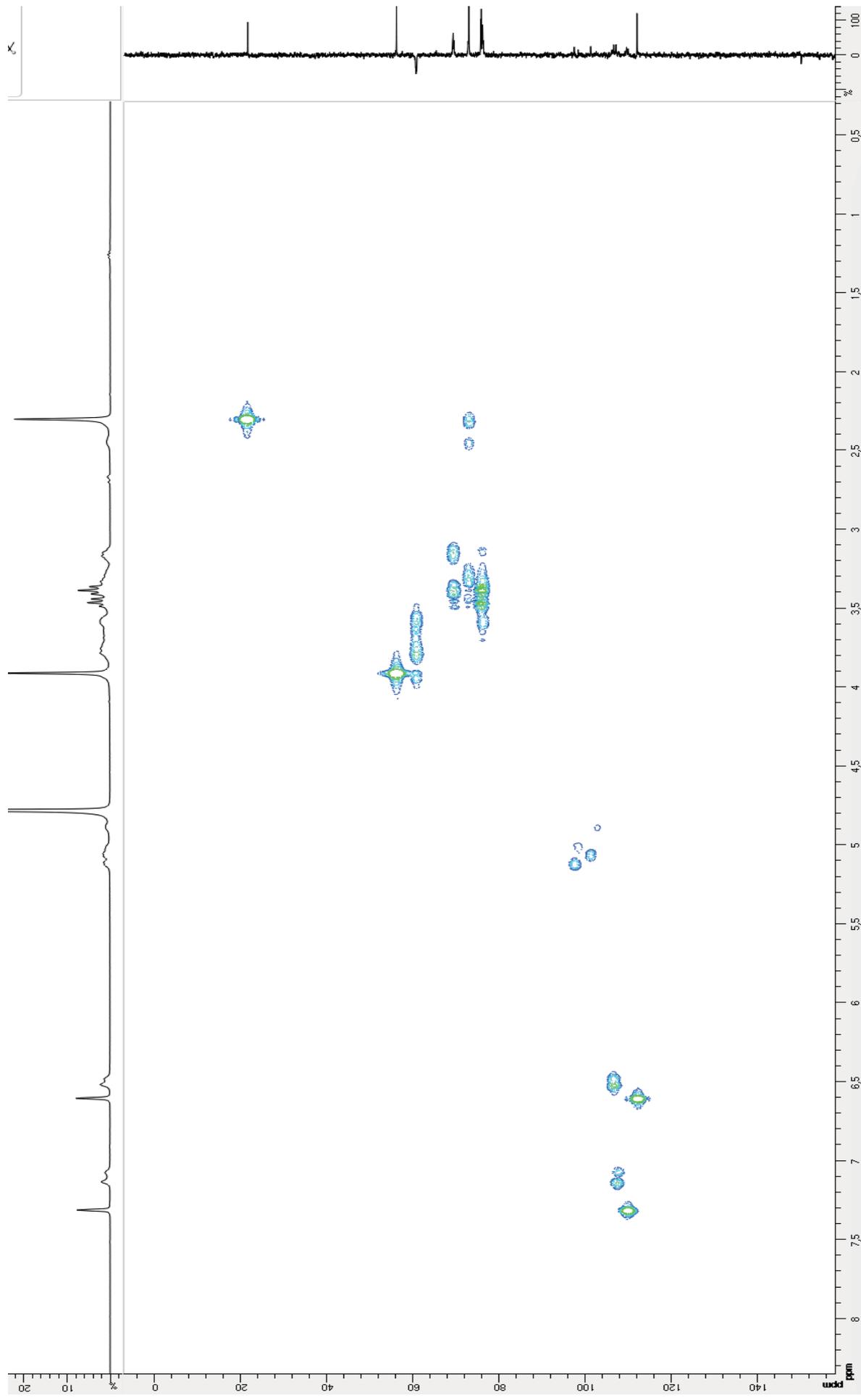
Spectre RMN ^{13}C JMOD (400 MHz, D_2O) de la 4',6'-dicarboxy-2',6'-dihydroxy-2-O-β-D-glu copyranosyloxy-benzophénone (27).

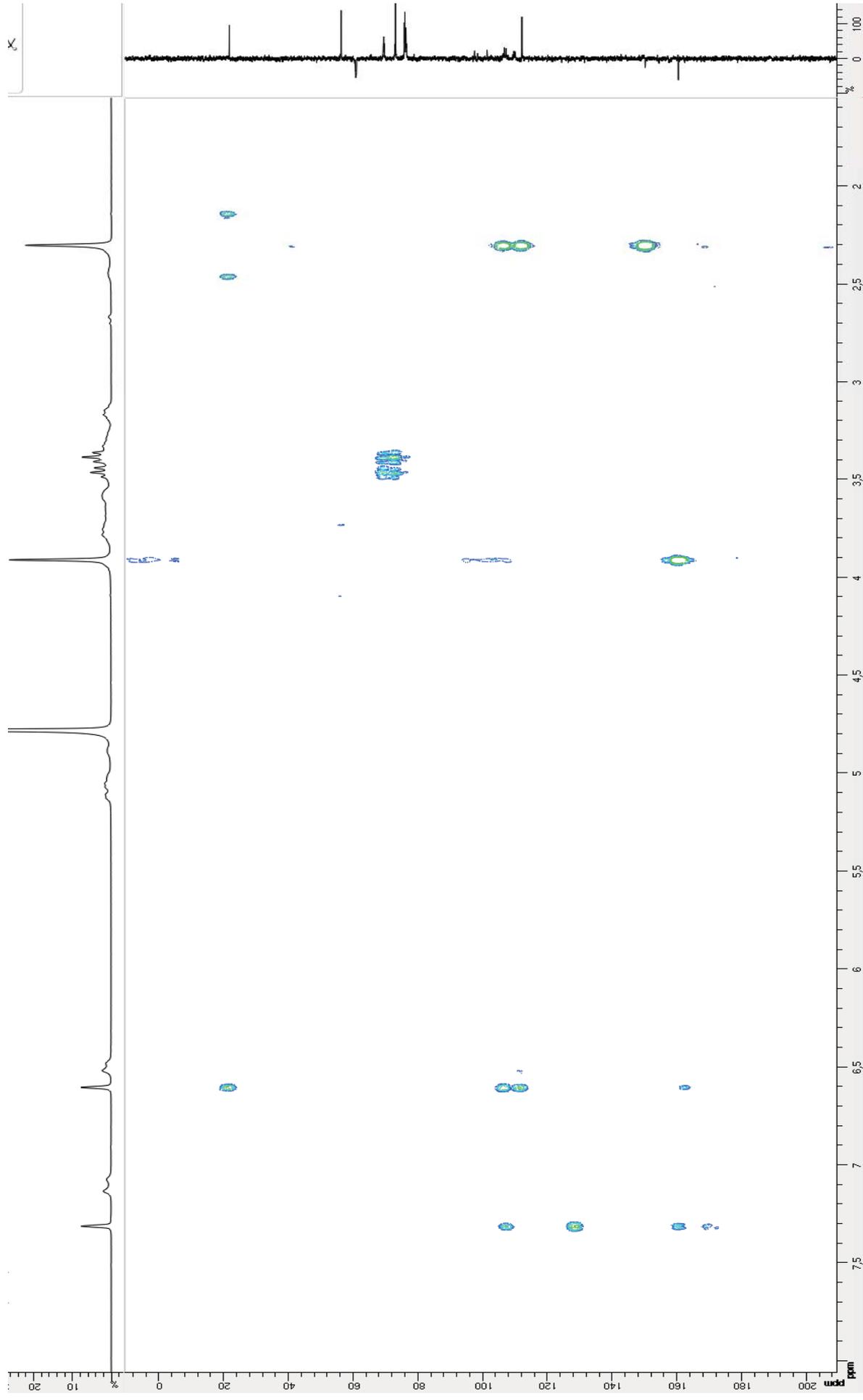
Spectre RMN ^1H (400 MHz, D_2O) de la 6'-carboxy-2',6'-dihydroxy-2-O- β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthoxy-4-méthyl-benzophénone (**28**).

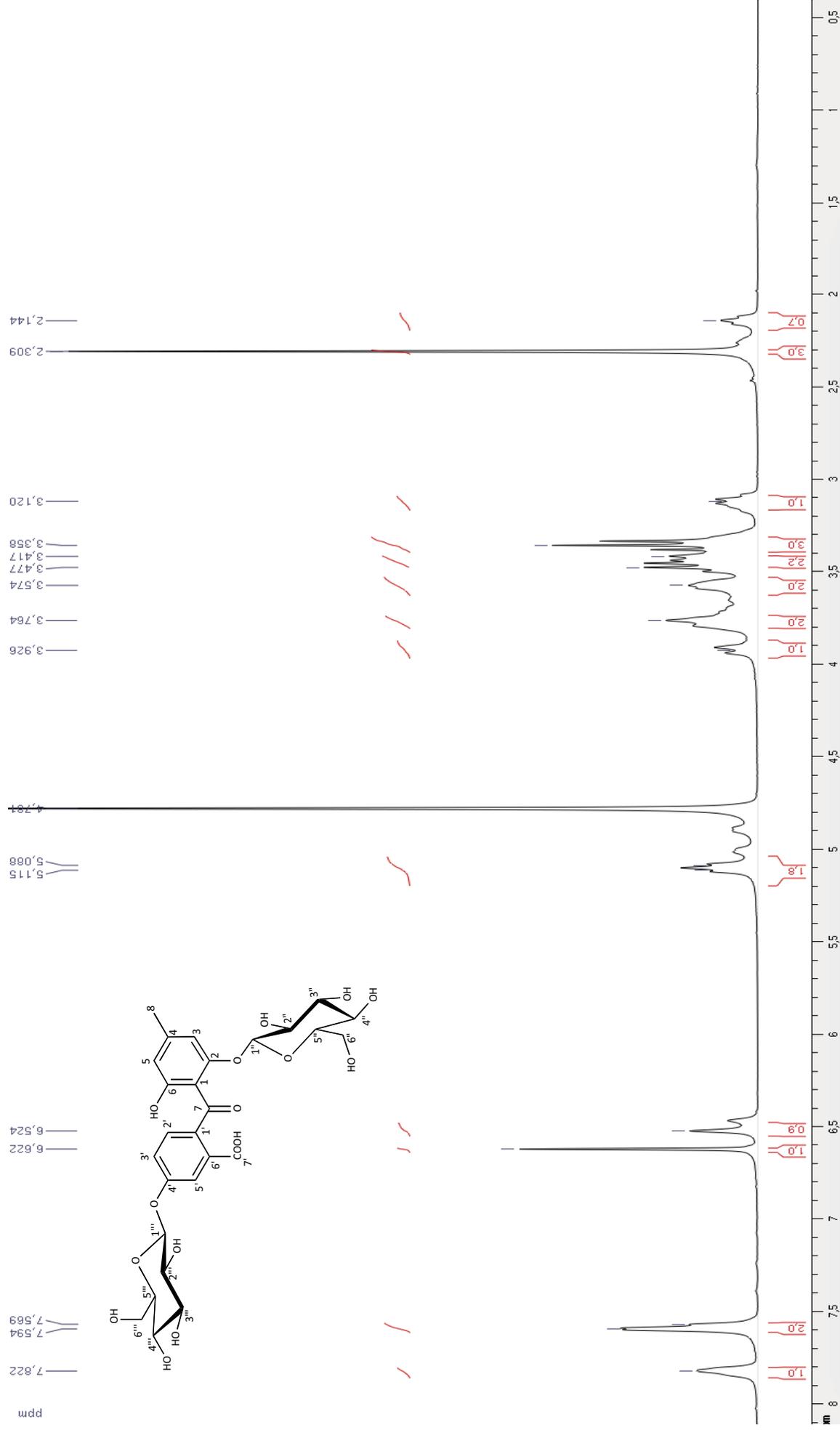
Spectre RMN ¹³C JMOD (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-2',6'-dihydroxy-2-O-β-D-glucopyranosyloxy-4'-méthoxy-4-méthyl-benzophénone (28).

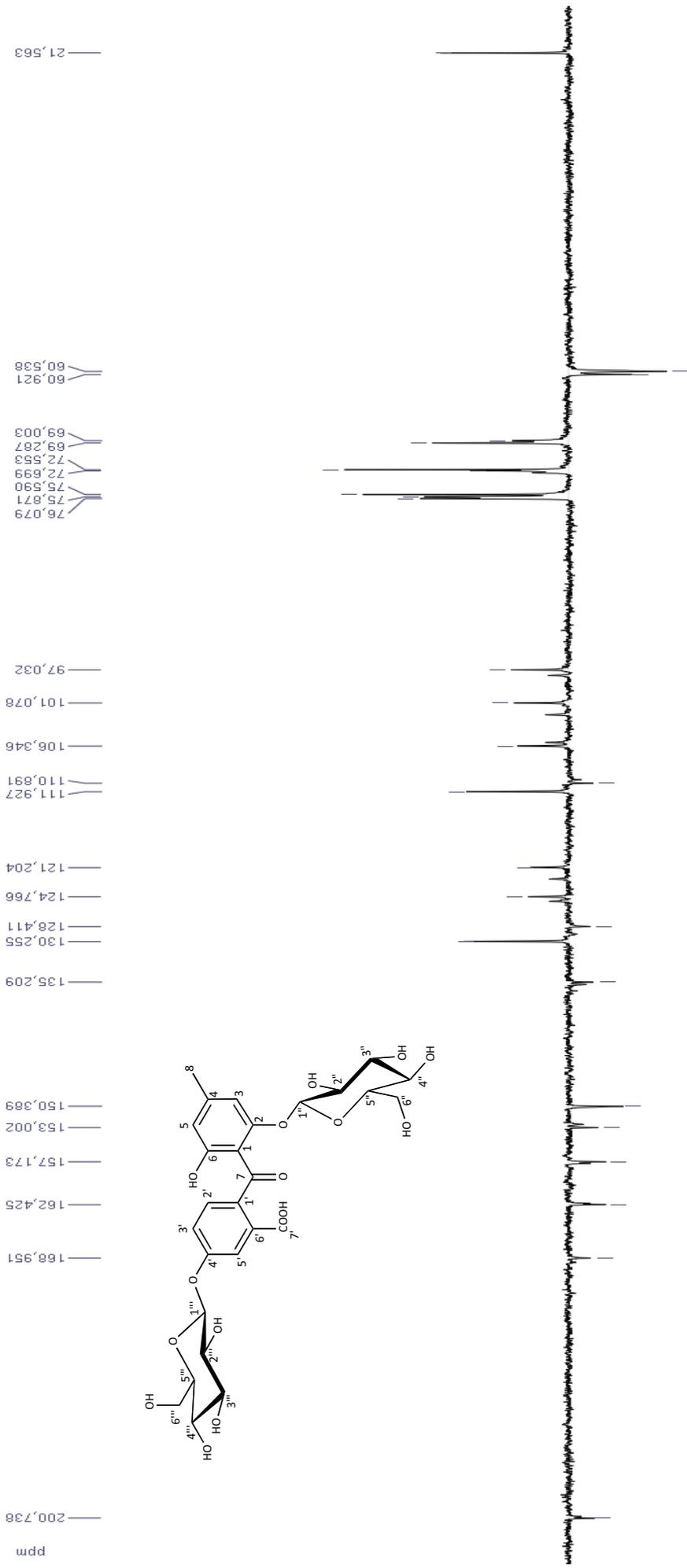
Spectre RMN NOESY (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-2',6'-dihydroxy-2-O-β-D-glucopyranosyloxy-4'-méthoxy-4-méthyl-benzophénone (**28**).

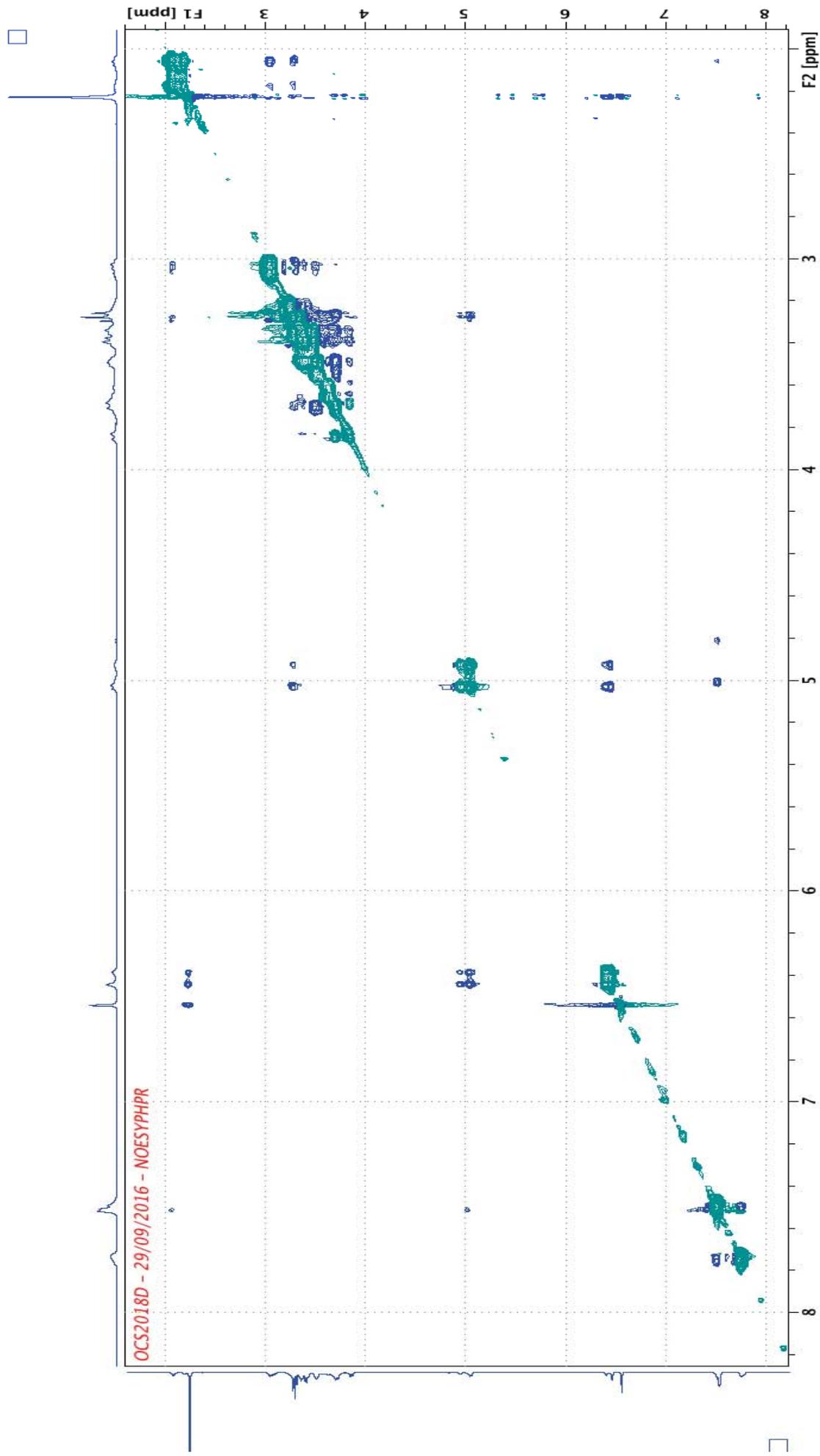


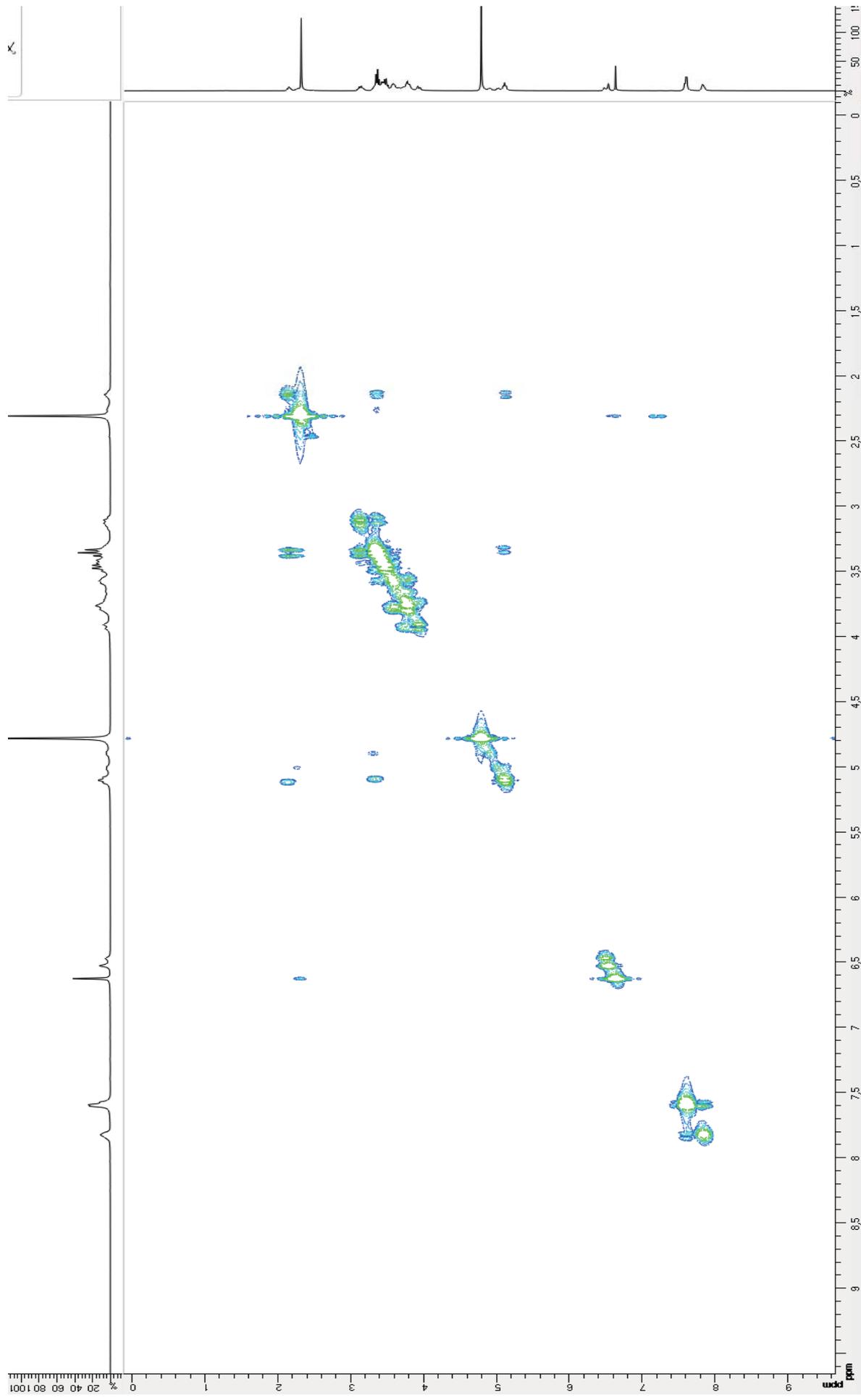


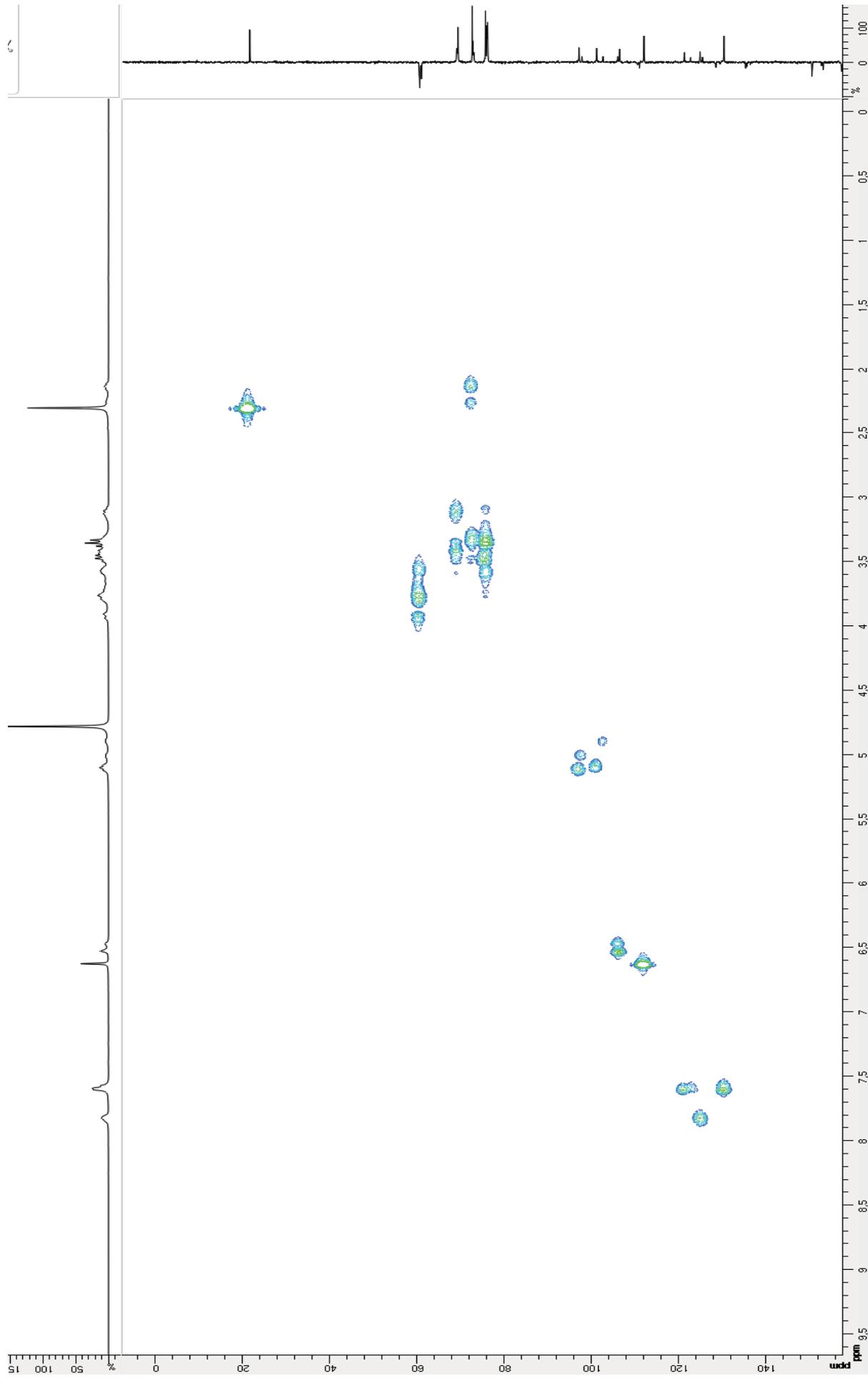
Spectre RMN HMBC (400 MHz, D_2O) de la 6'-carboxy-2',6'-dihydroxy-2-O- β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthoxy-4-méthyl-benzophénone (28).

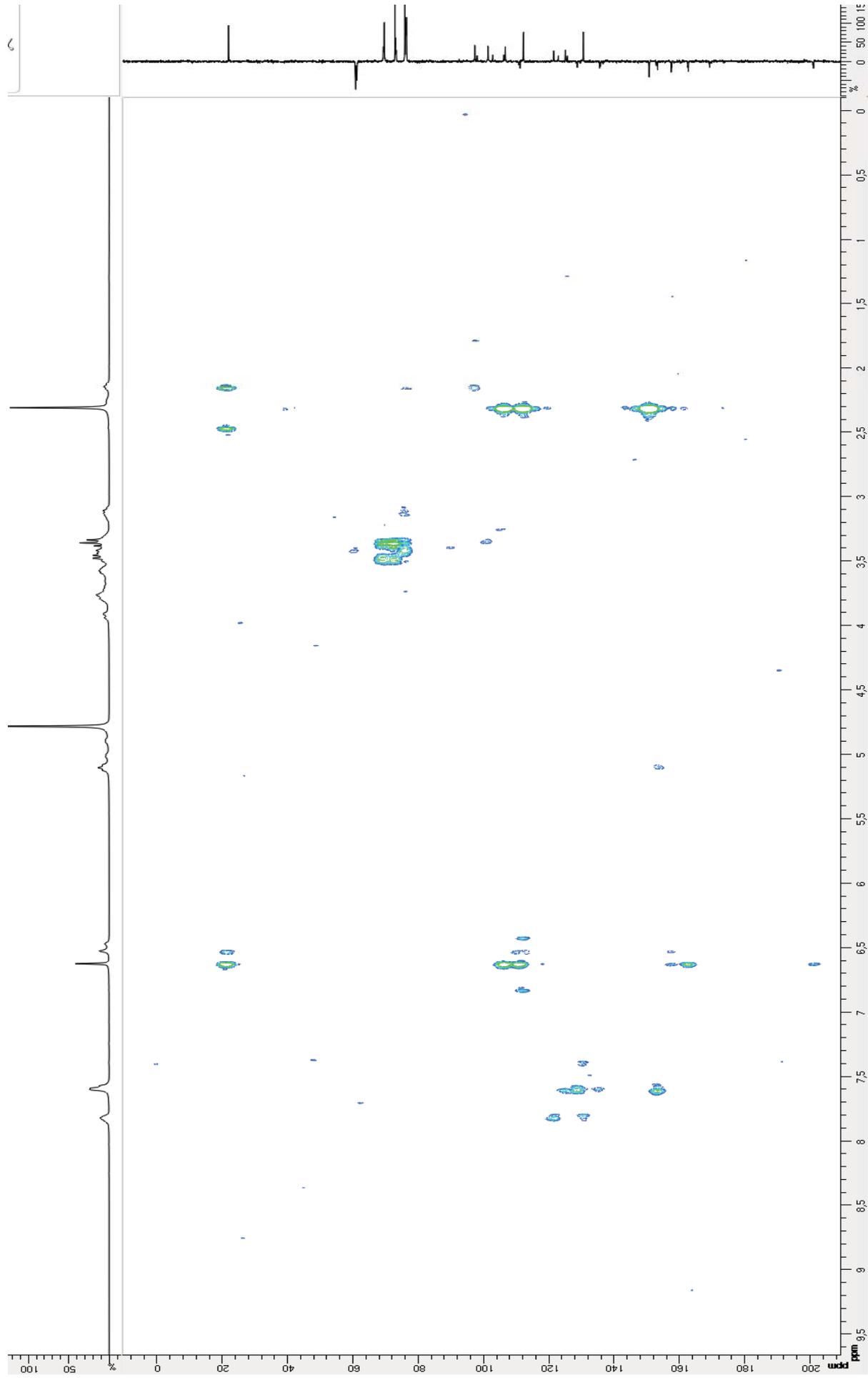
Spectre RMN ^1H (400 MHz, D_2O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di-O- β -D-glucopyranosyloxy-4-méthyl-benzophénone (29).

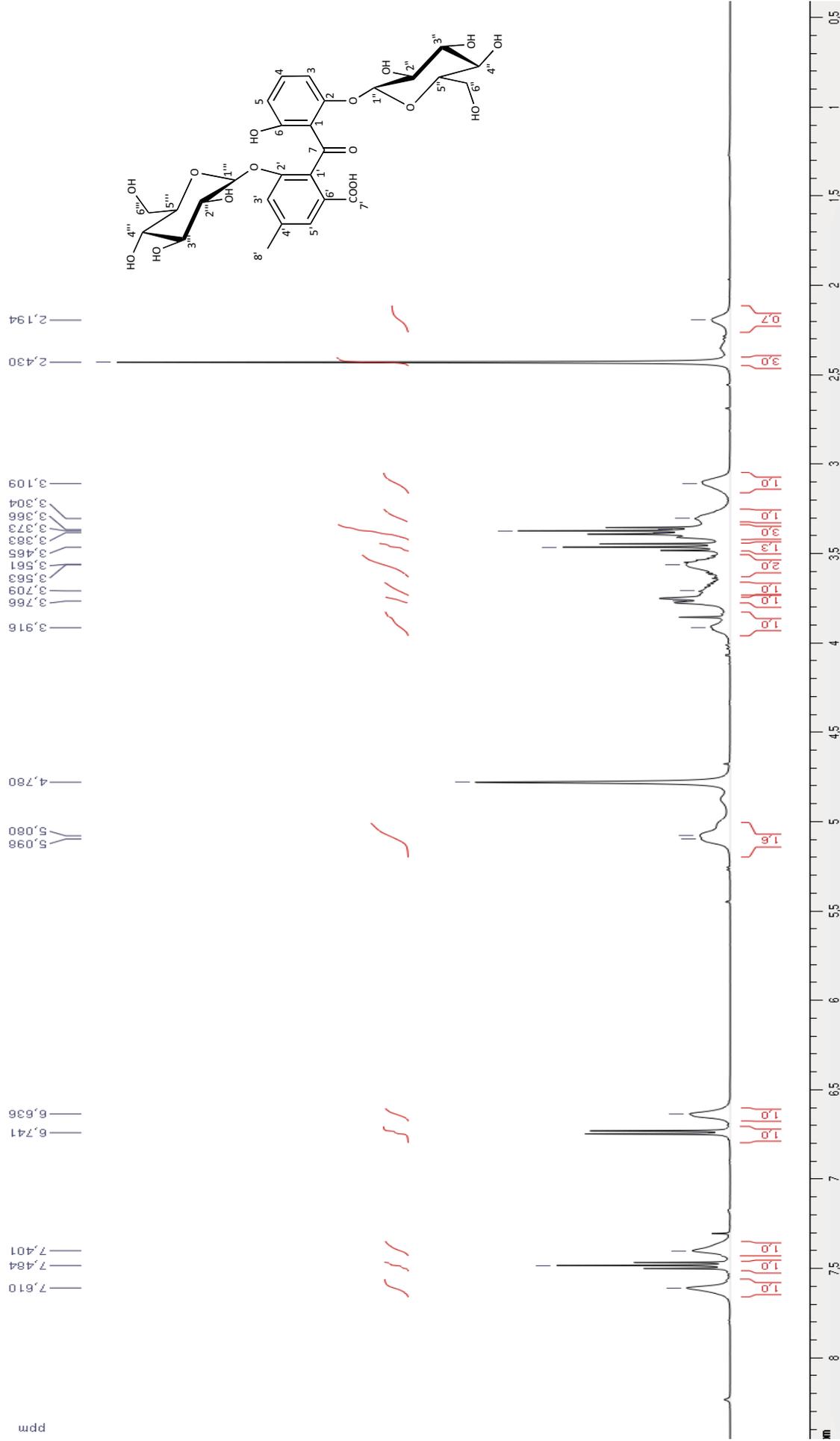
Spectre RMN ¹³C JMOD (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di-O-β-D-glucopyranosyloxy-4-méthyl-benzophénone (29).

Spectre RMN NOESY (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di- β -D-glucopyranosyloxy-4-méthyl-benzophénone (29).

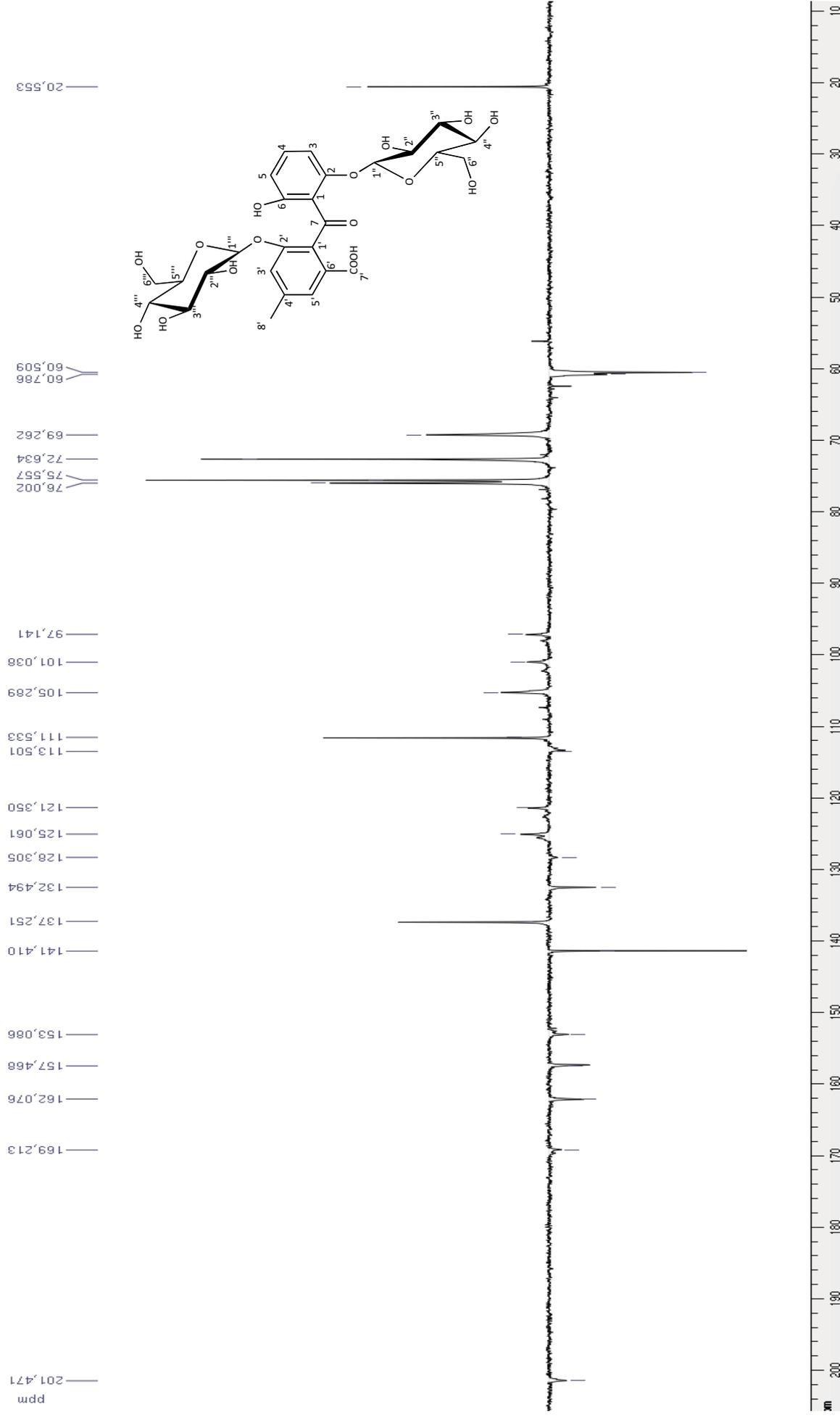
Spectre RMN COSY (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di-O-β-D-glucopyranosyloxy-4-méthyl-benzophénone (**29**).

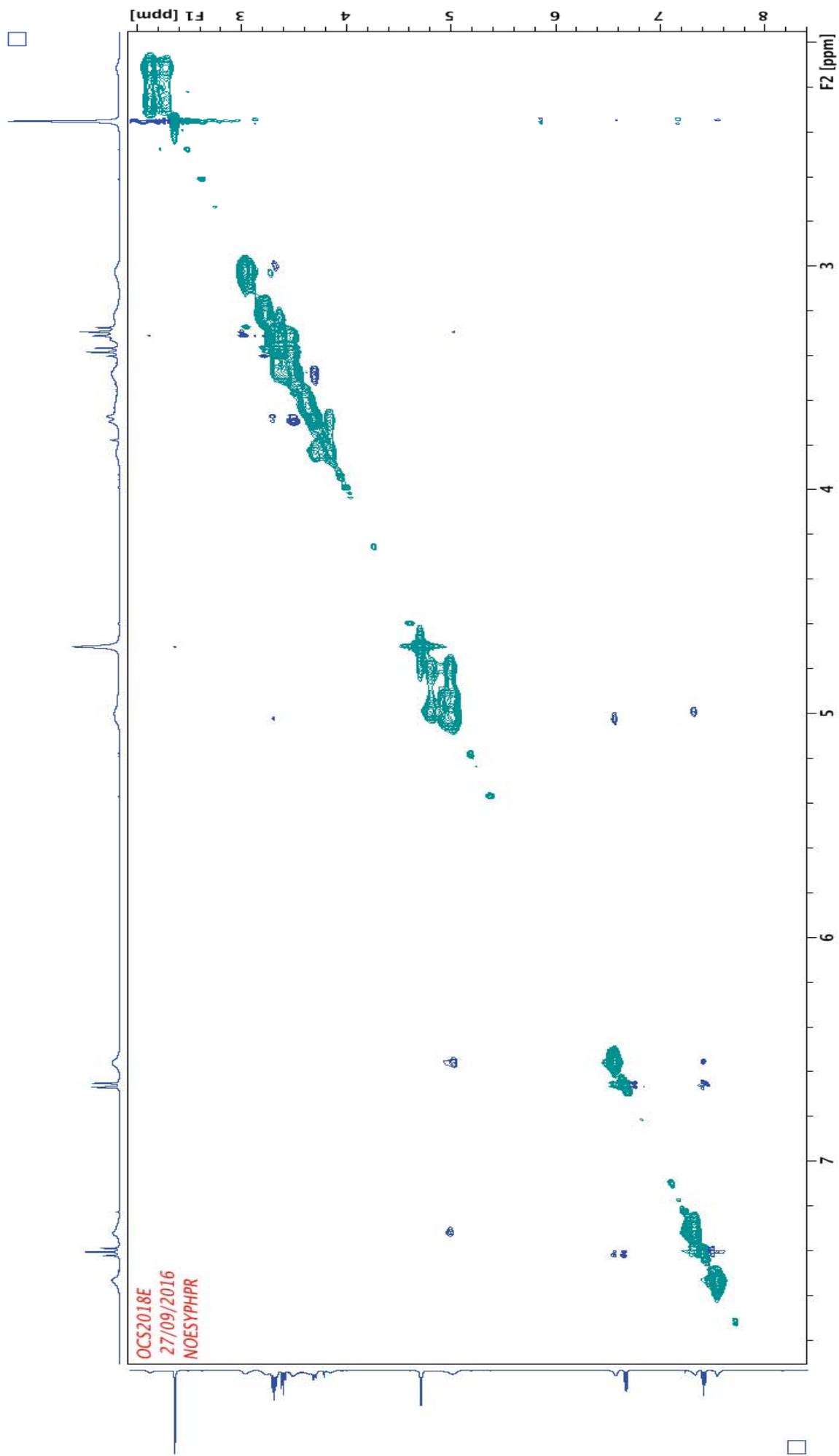
Spectre RMN HSQC (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di-O-β-D-glucopyranosyl-4-méthyl-benzophénone (29).

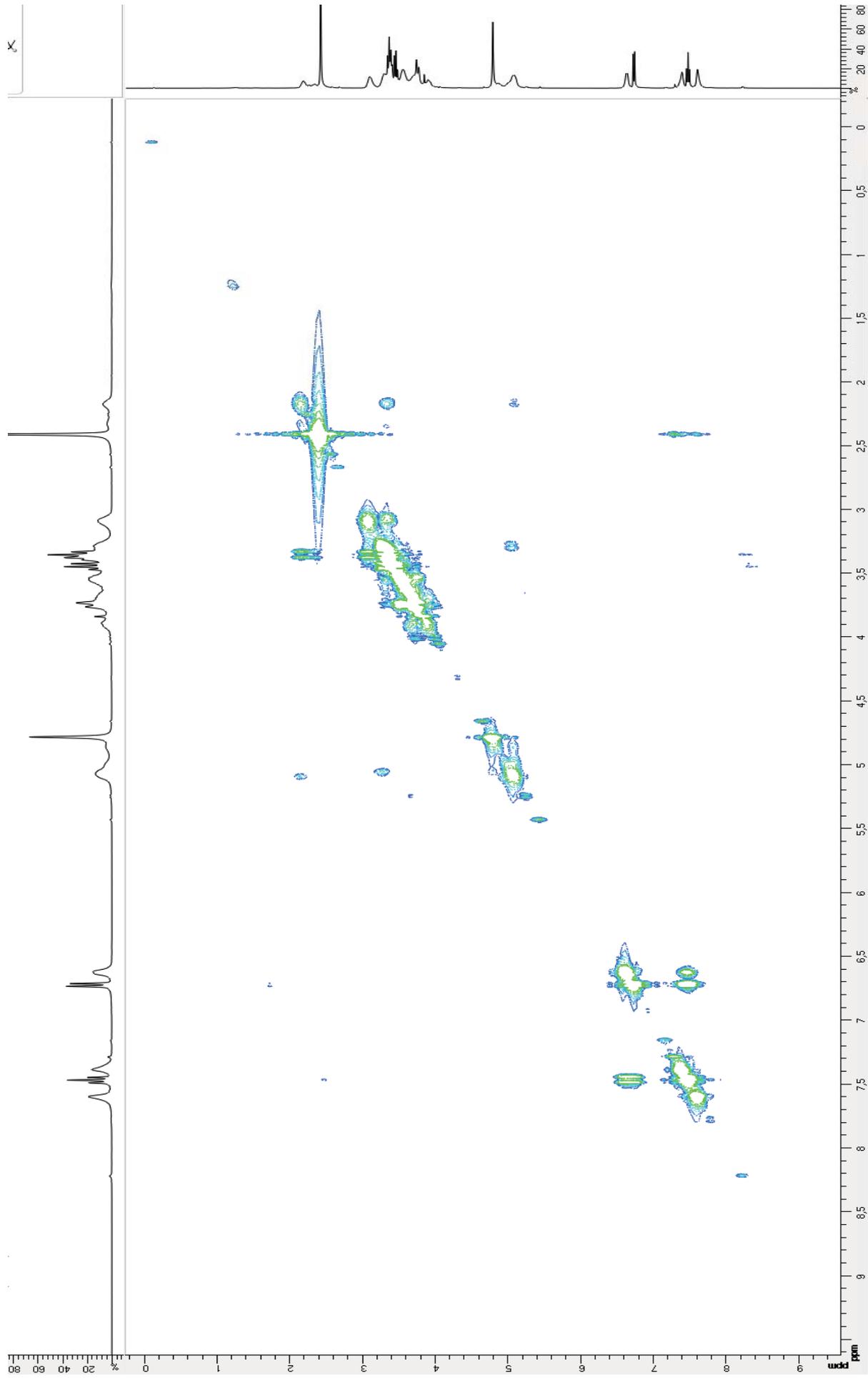
Spectre RMN HMBC (400 MHz, D_2O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,4'-di-O- β -D-glucopyranosyloxy-4-méthyl-benzophénone (29).

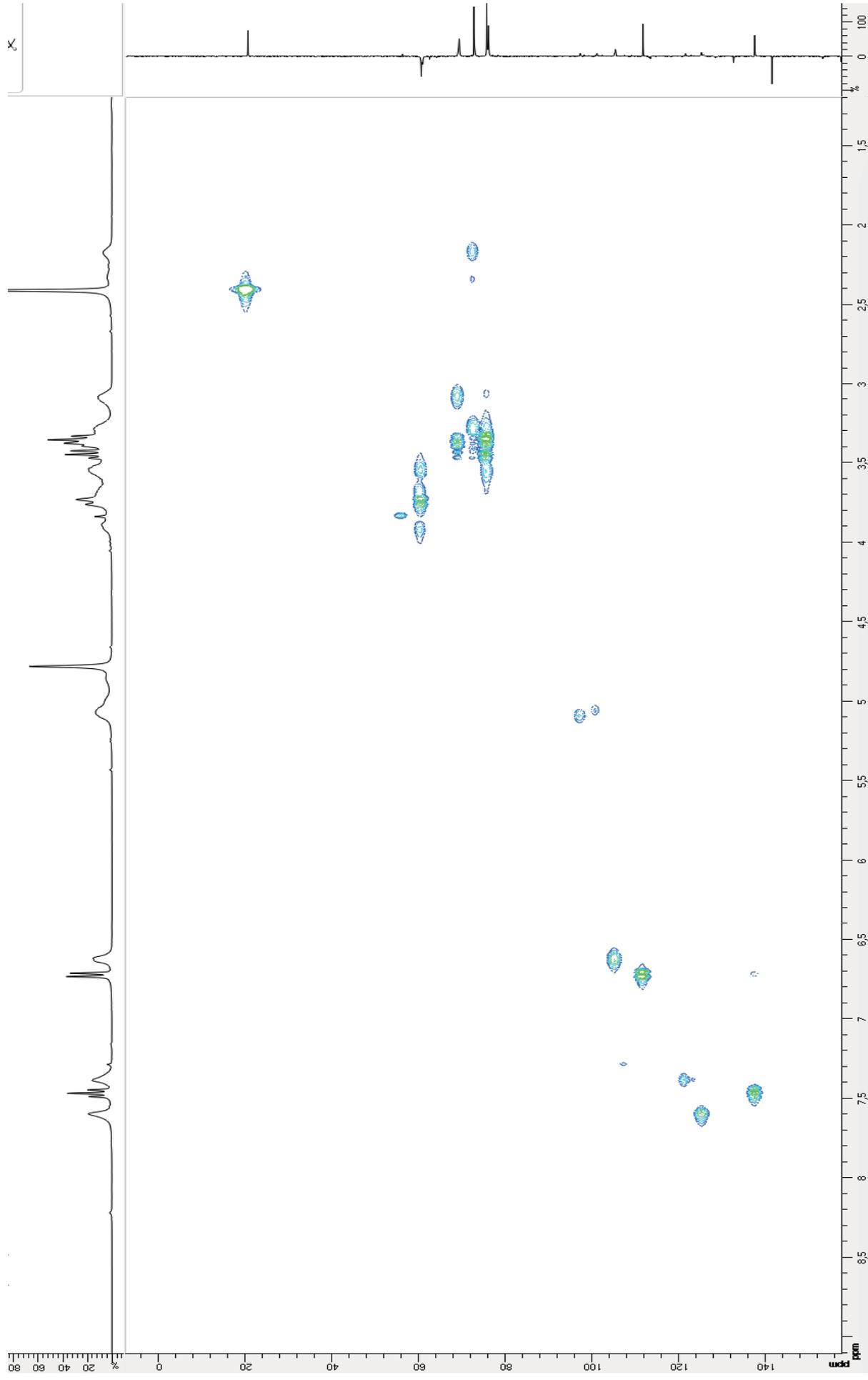


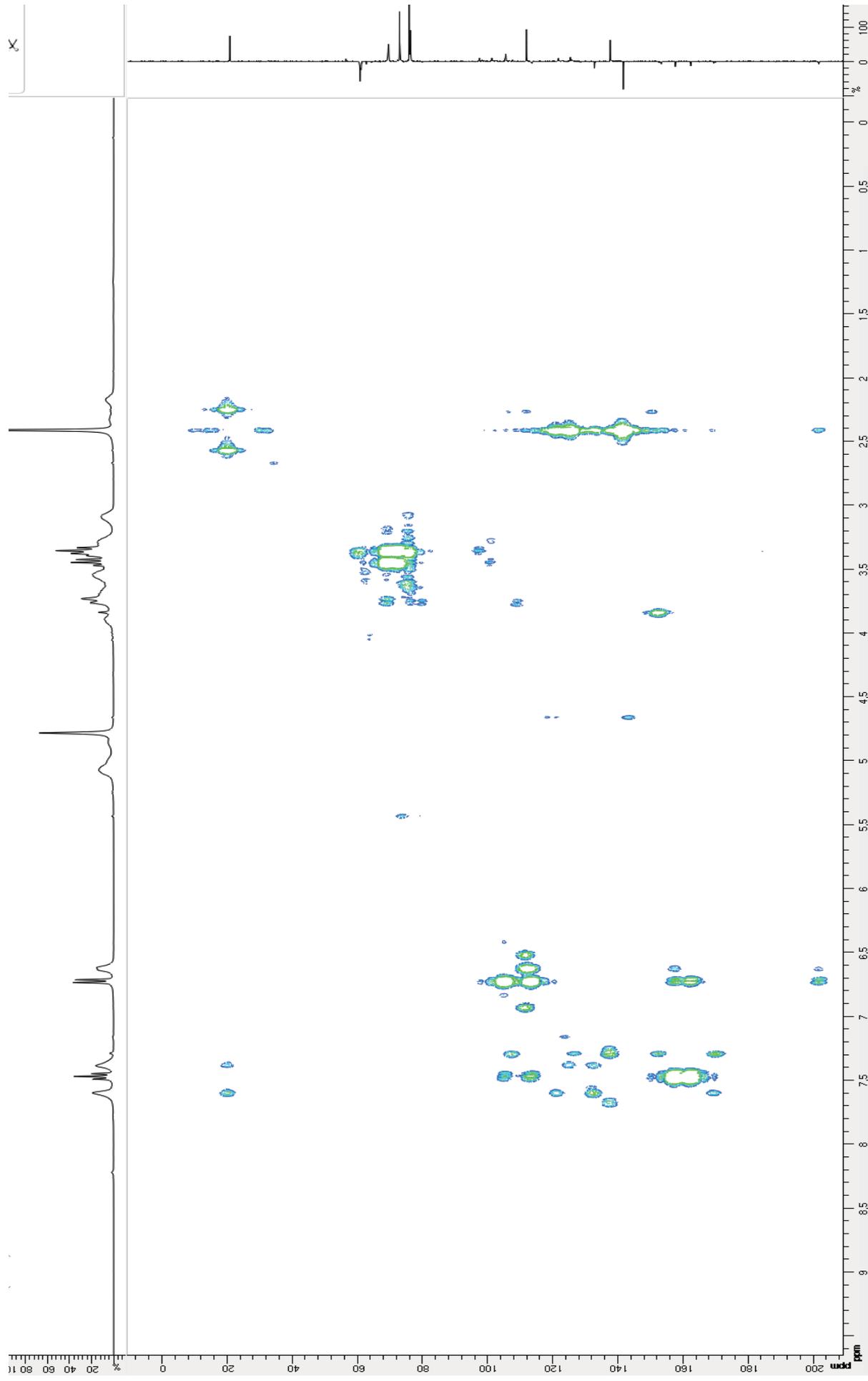
Spectre RMN ^1H (400 MHz, D_2O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di-O- β -D-glucopyranosyloxy-4'-méthyl-benzophénone (**30**).

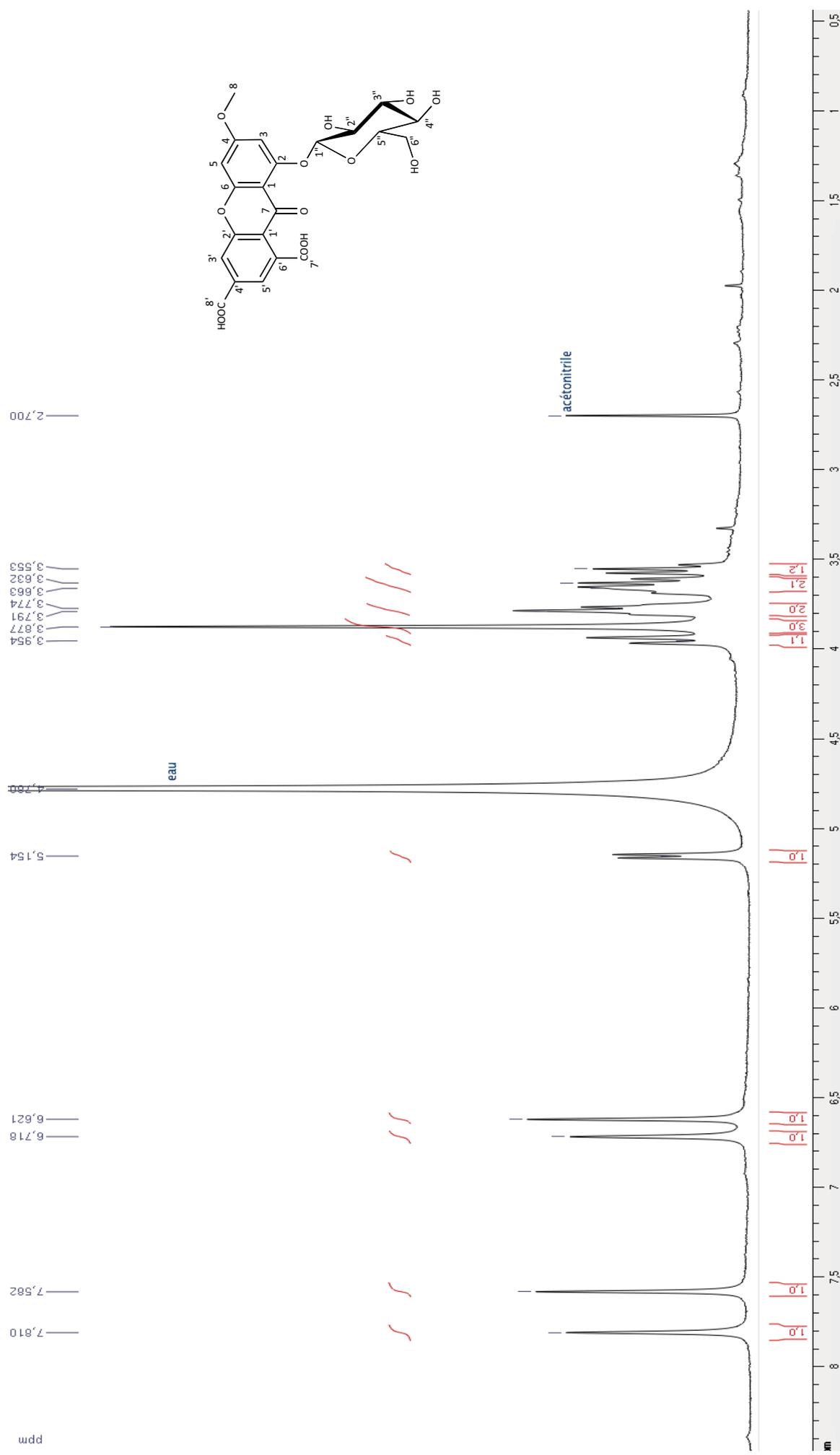
Spectre RMN ^{13}C JMOD (400 MHz, D_2O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di- β -D-glucopyranosyloxy-4'-methyl-benzophénone (**30**).

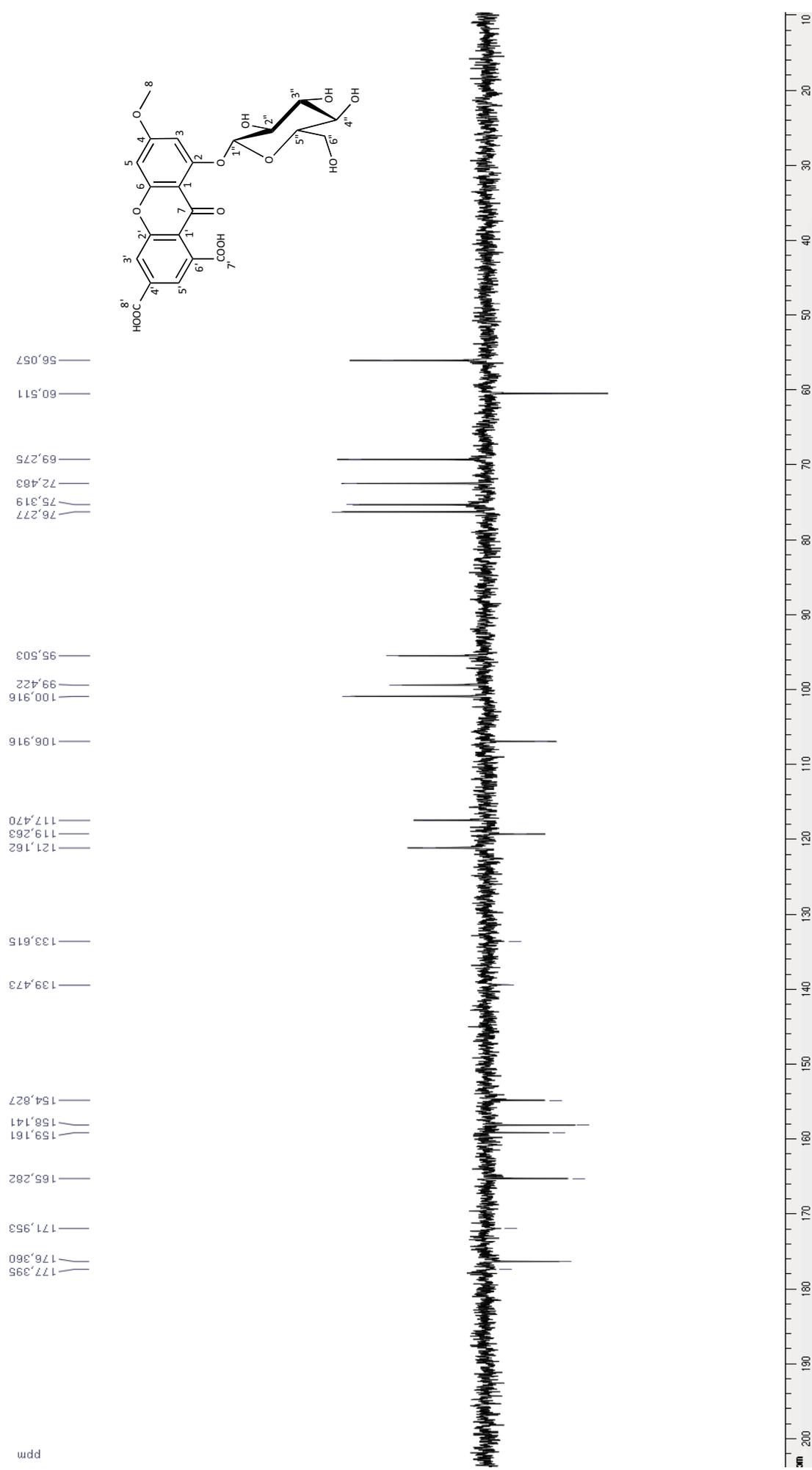
Spectre RMN NOESY (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di-O-β-D-glucopyranosyloxy-4'-méthyl-benzophénone (30).

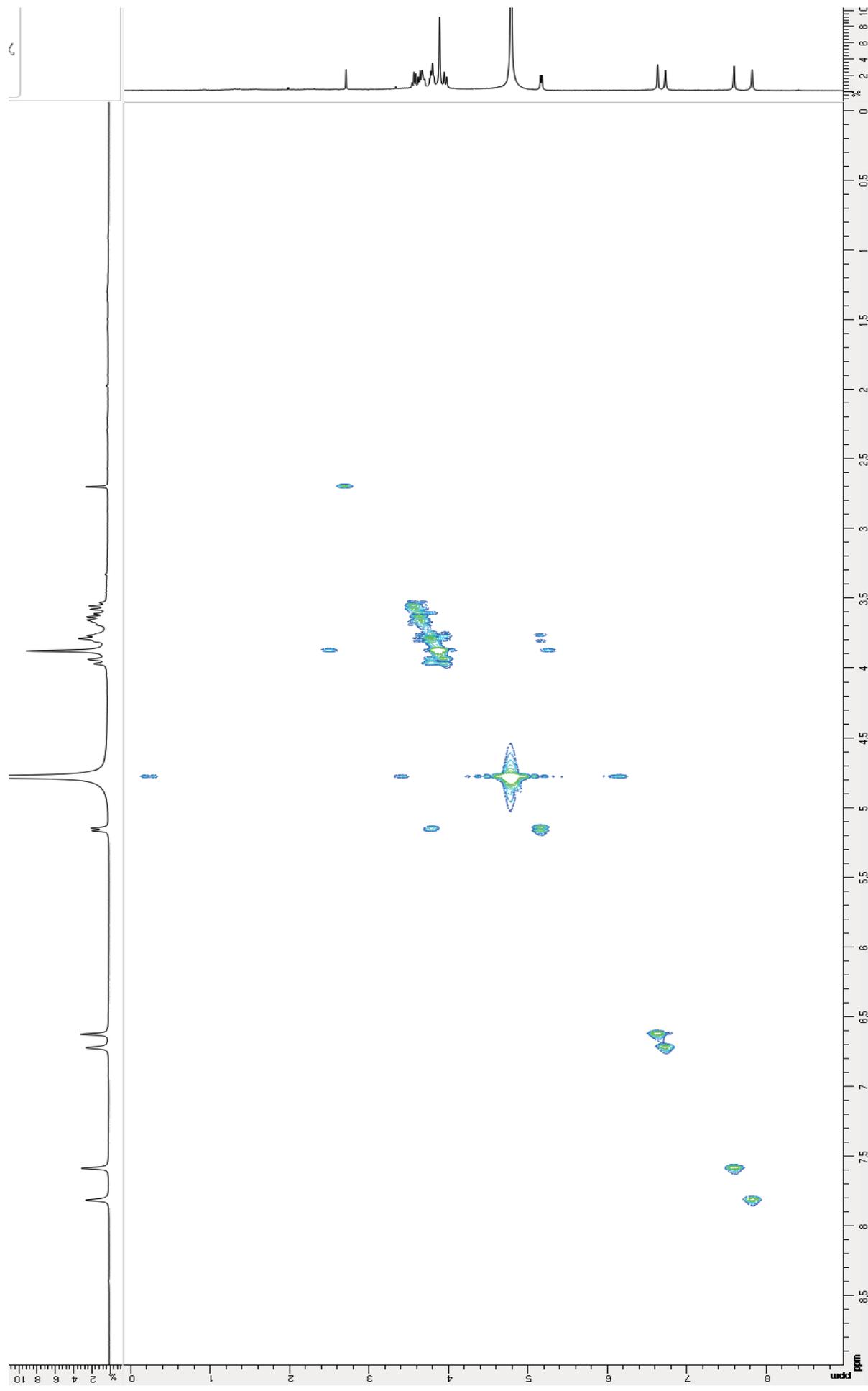
Spectre RMN COSY (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di-*O*-β-D-glucopyranosyloxy-4'-méthyl-benzophénone (**30**).

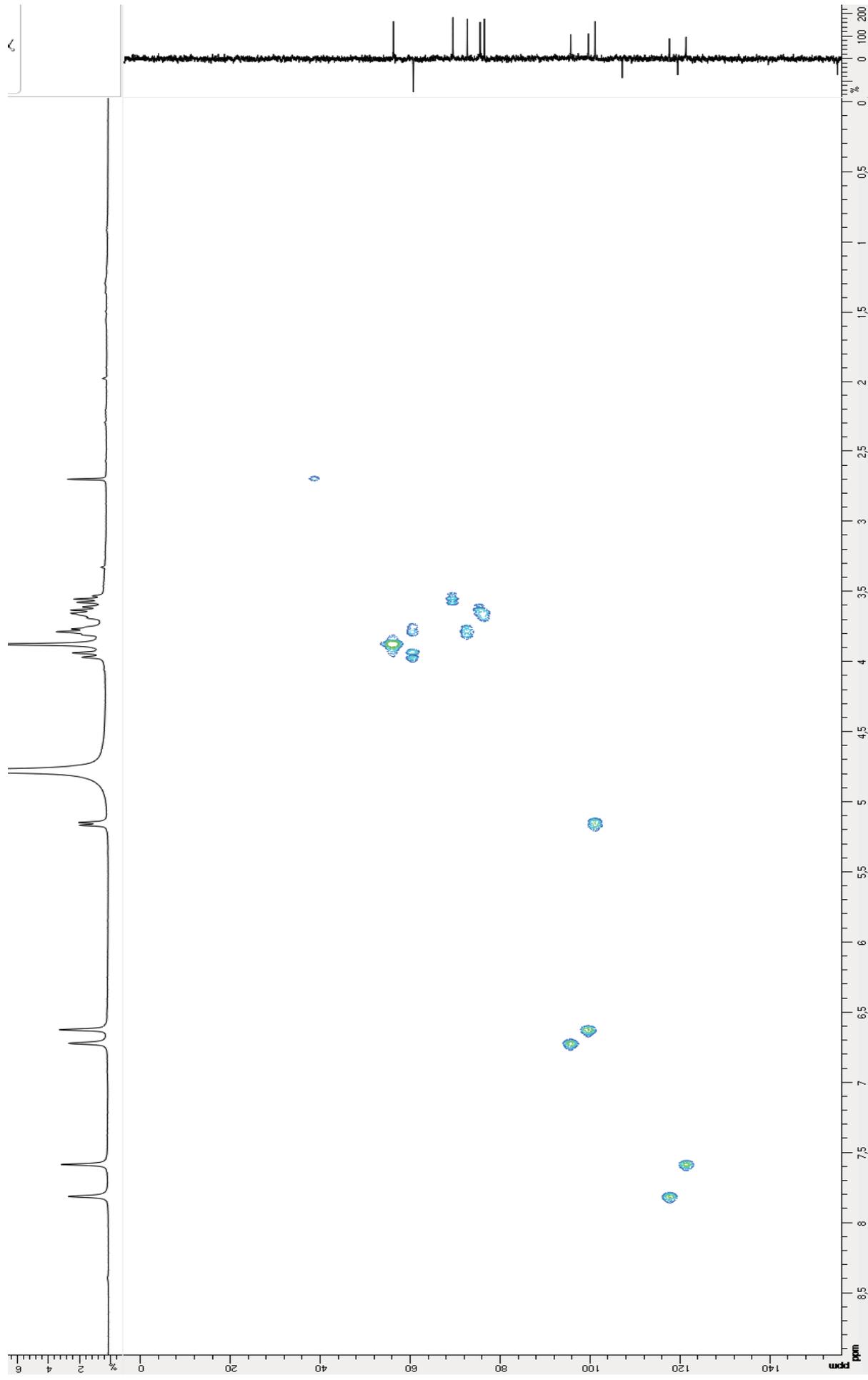
Spectre RMN HSQC (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-2,2'-di-O-β-D-glucopyranosyloxy-4'-méthyl-benzophénone (**30**).

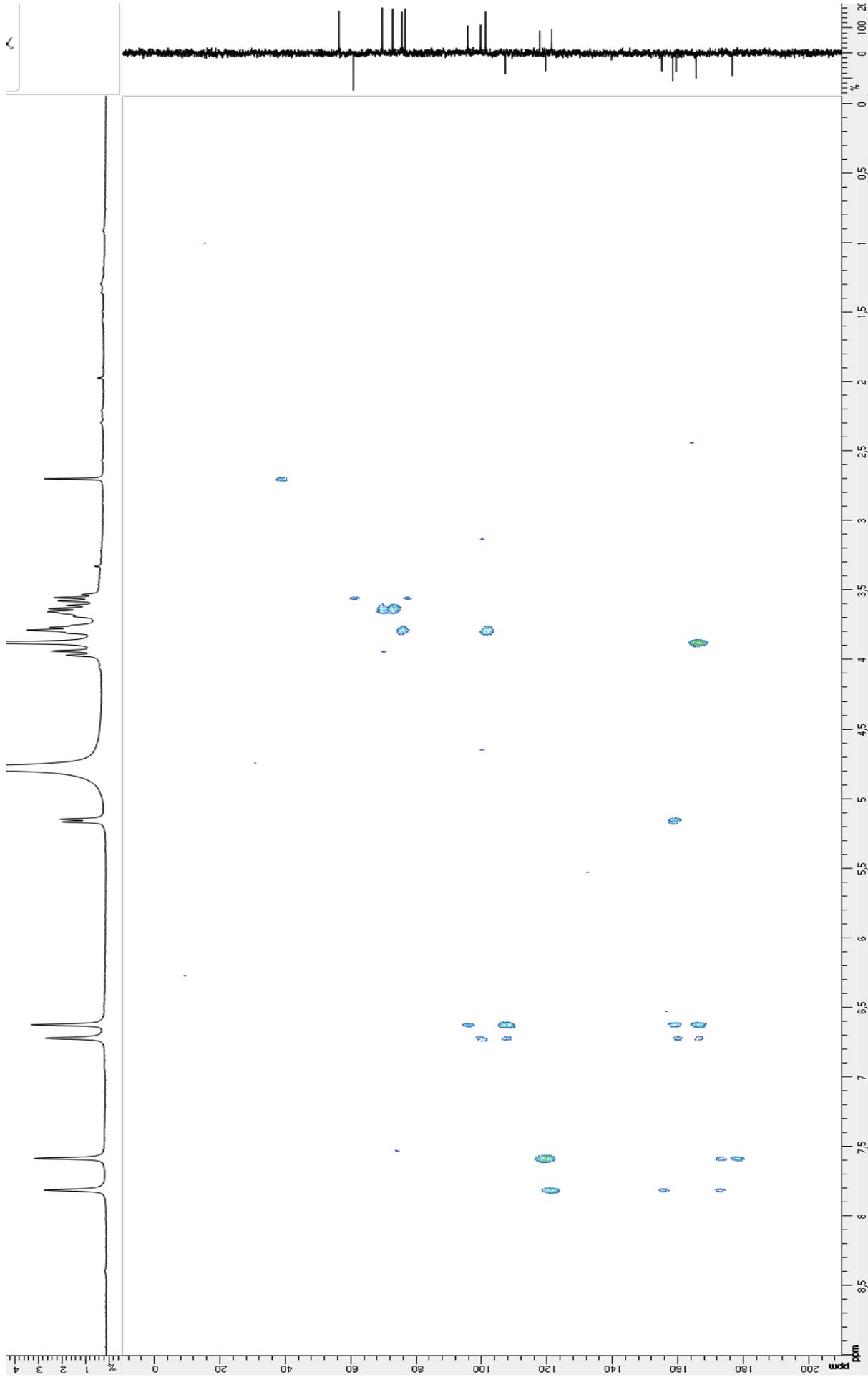
Spectre RMN HMBC (400 MHz, D₂O) de la 6'-carboxy-6-hydroxy-2,2'-di-O-β-D-glucopyranosyloxy-4'-méthyl-benzophénone (**30**).

Spectre RMN ¹H (400 MHz, D₂O) de la 4',6'-dicarboxy-4-méthoxy-2-O-β-D-glucopyranosyloxy-xanthone (31).

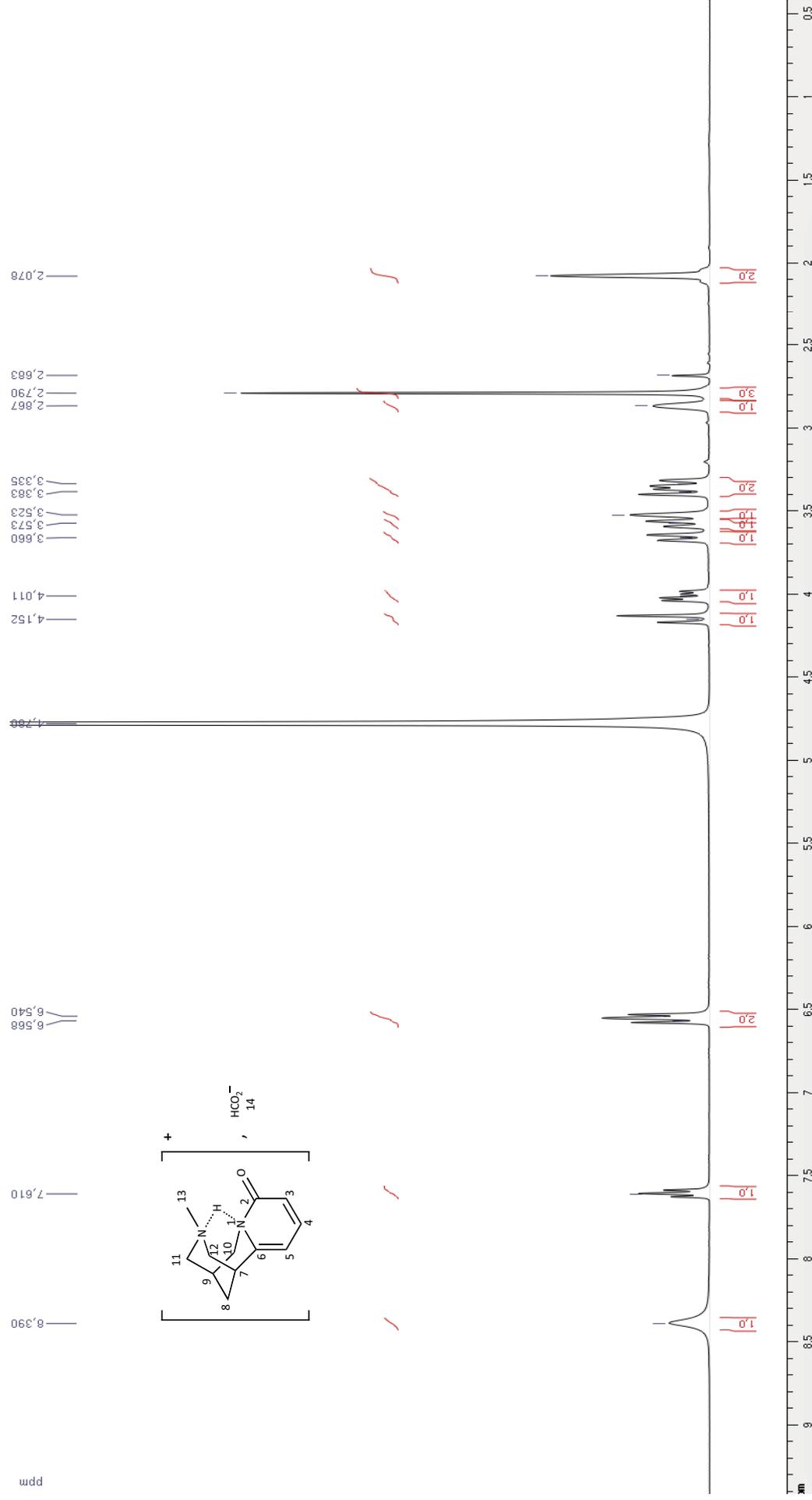
Spectre RMN ¹³C JMOD (400 MHz, D₂O) de la 4',6'-dicarboxy-2-O-β-D-glucopyranosyloxy-xanthone (31).

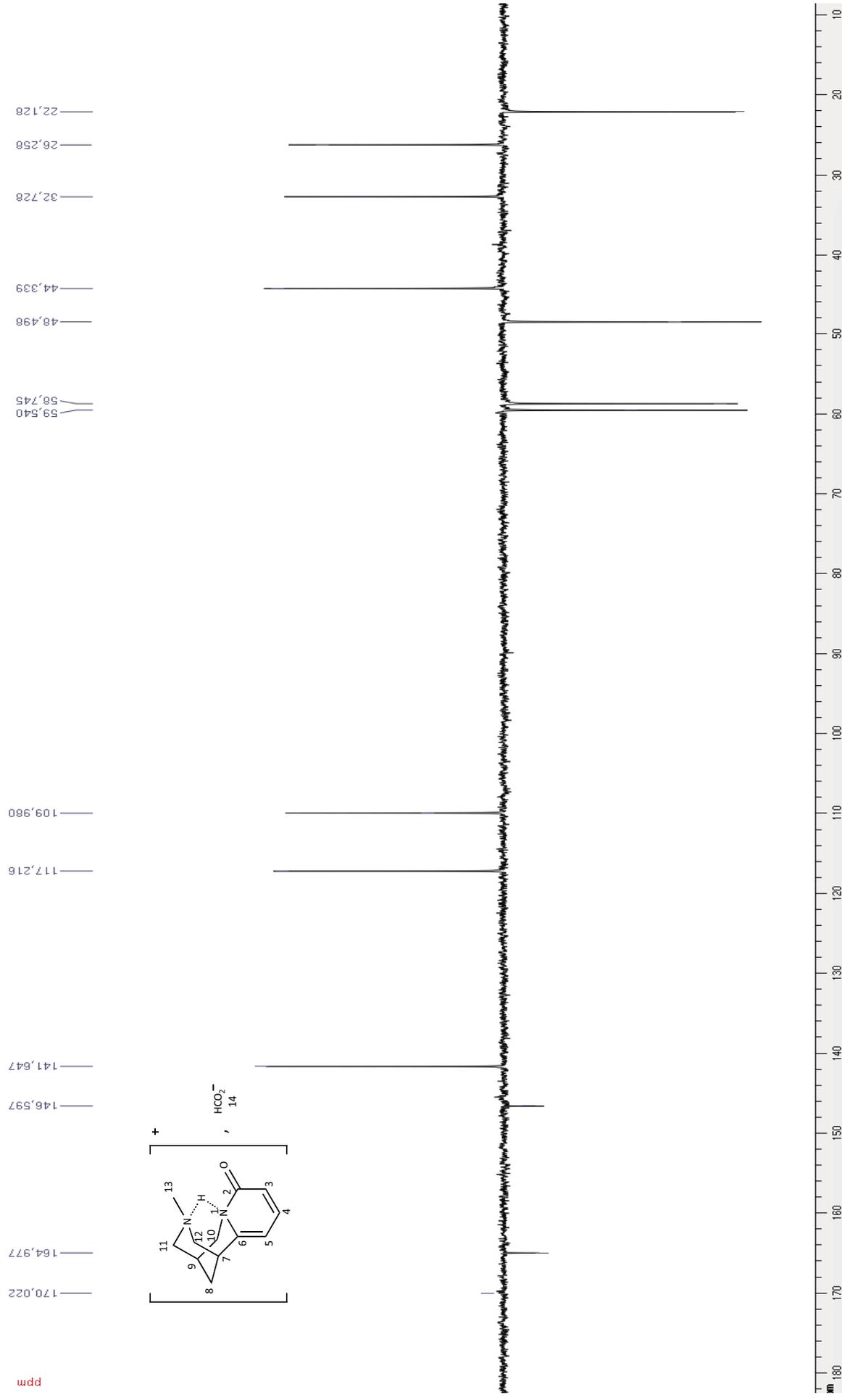
Spectre RMN COSY (400 MHz, D₂O) de la 4',6'-dicarboxy-4-méthoxy-2-O-β-D-glucopyranosyl-2-O (31).

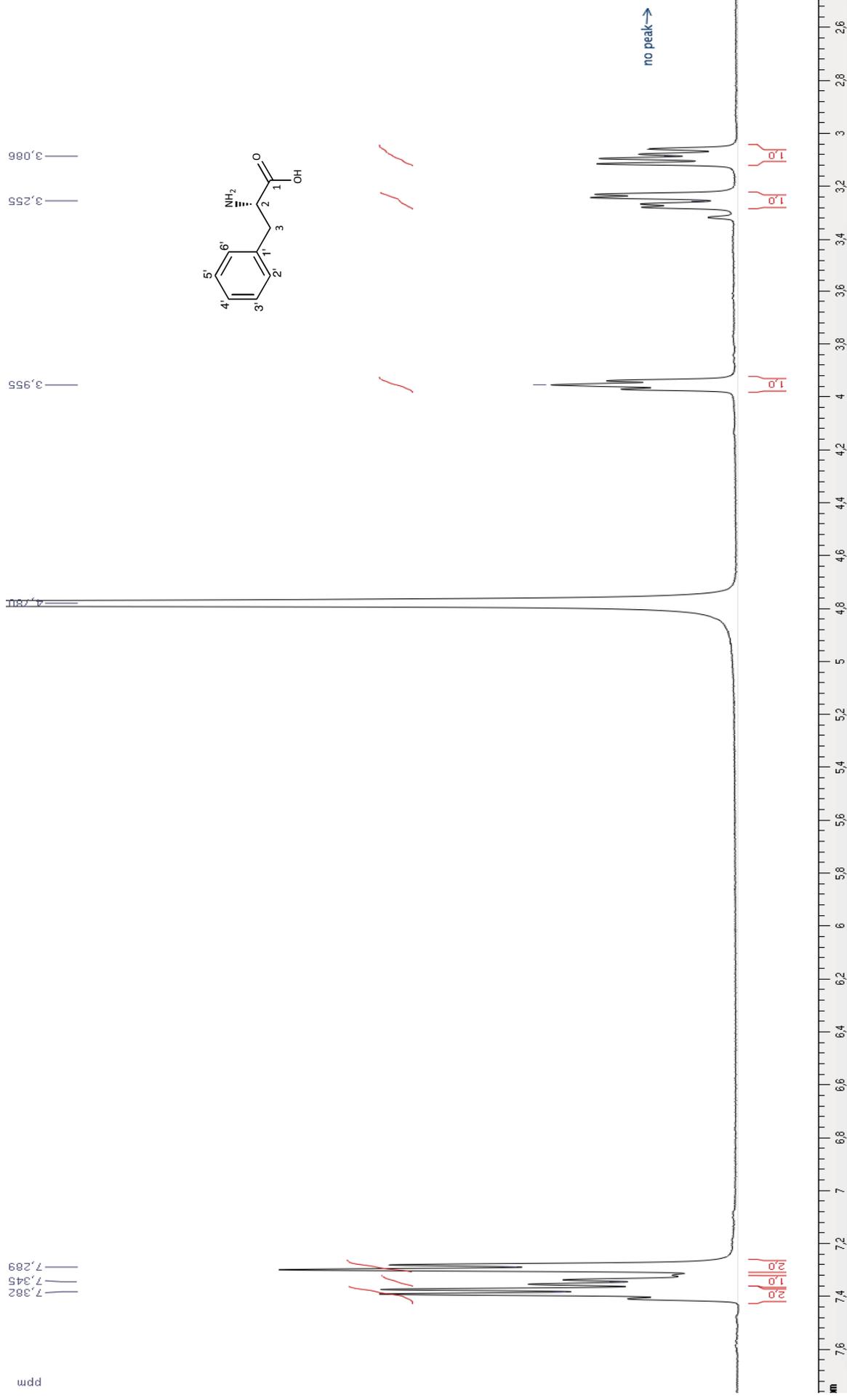
Spectre RMN HSQC (400 MHz, D₂O) de la 4'- β -D-glucopyranosyl-2-O-méthoxy-4-méthoxy-6,6'-dicarboxy-xanthone (**31**).

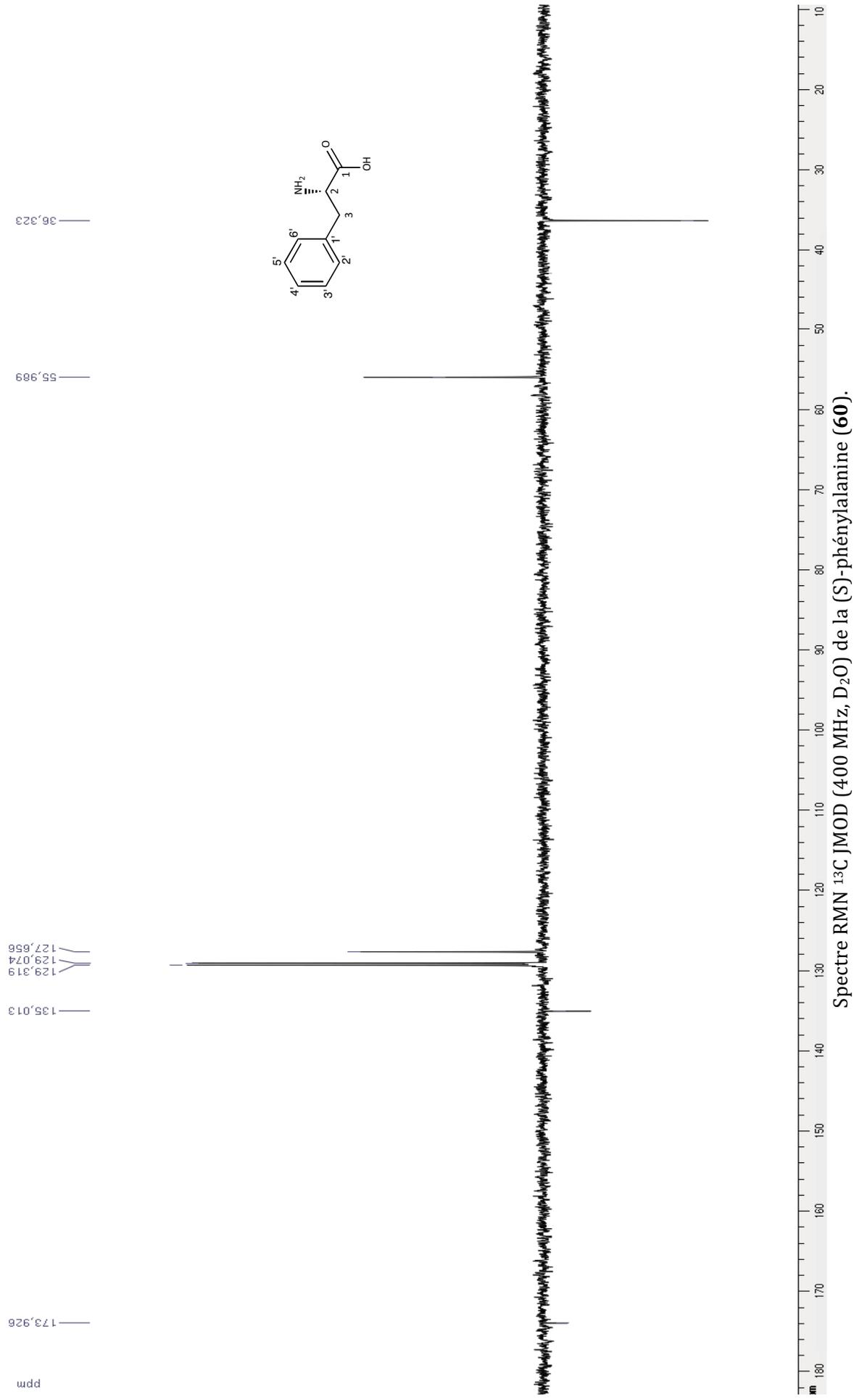
Spectre RMN HMQC (400 MHz, D_2O) de la 4'- β -D-glucopyranosyloxy-xanthone (31).

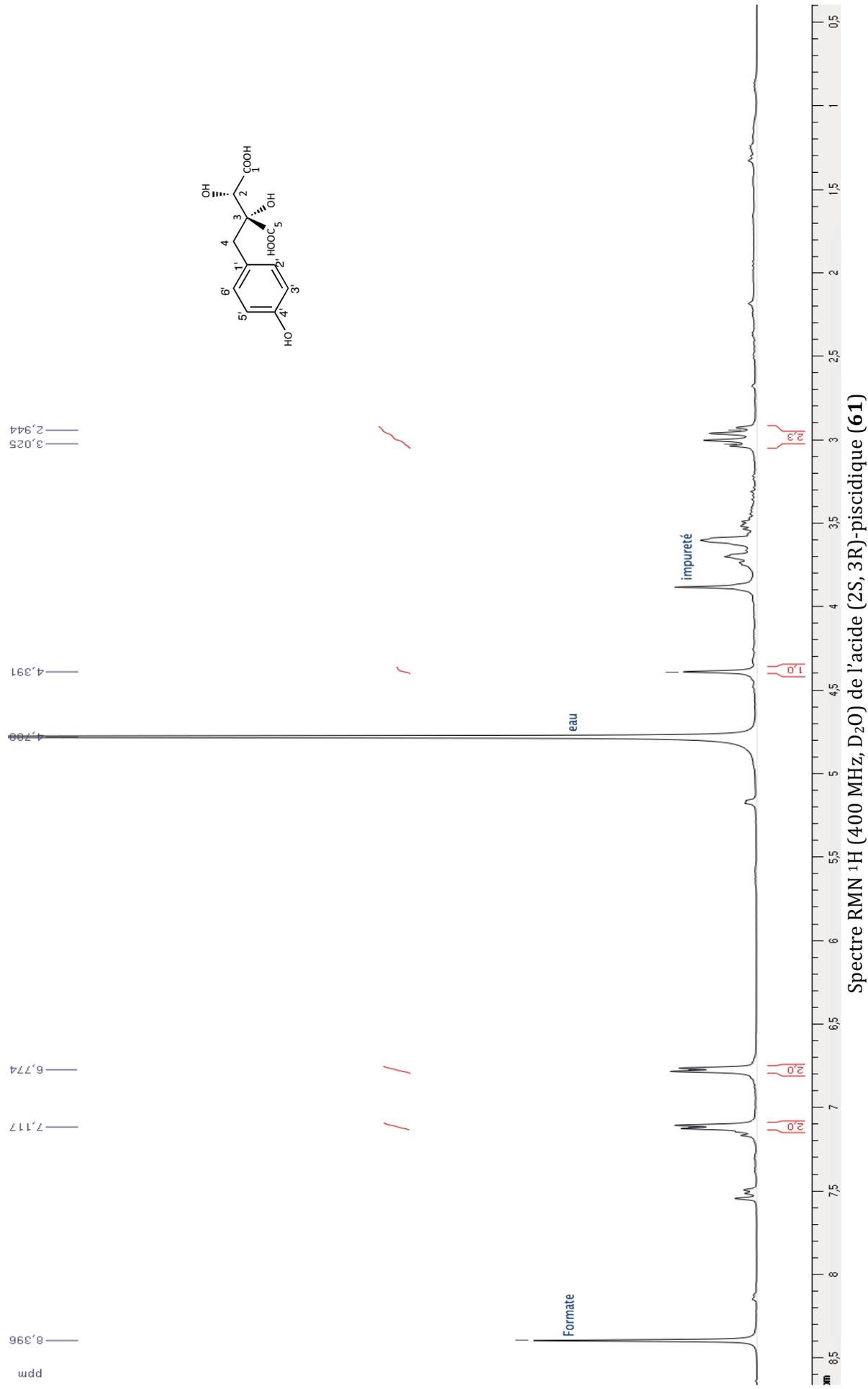
Annexe 7 : Spectres RMN des composés isolés de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen
 (III. 3. Elucidation structurale des composés isolés)

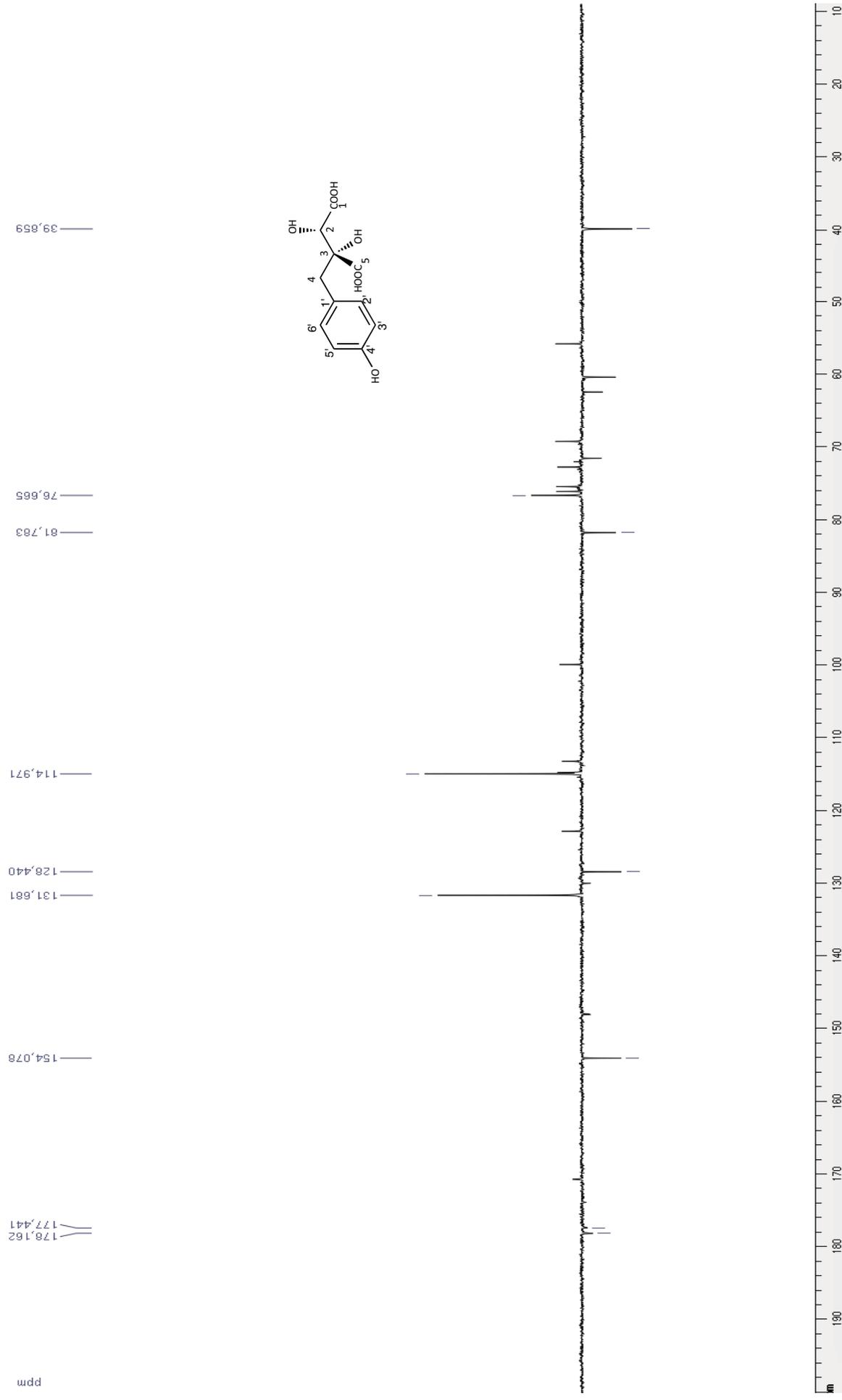


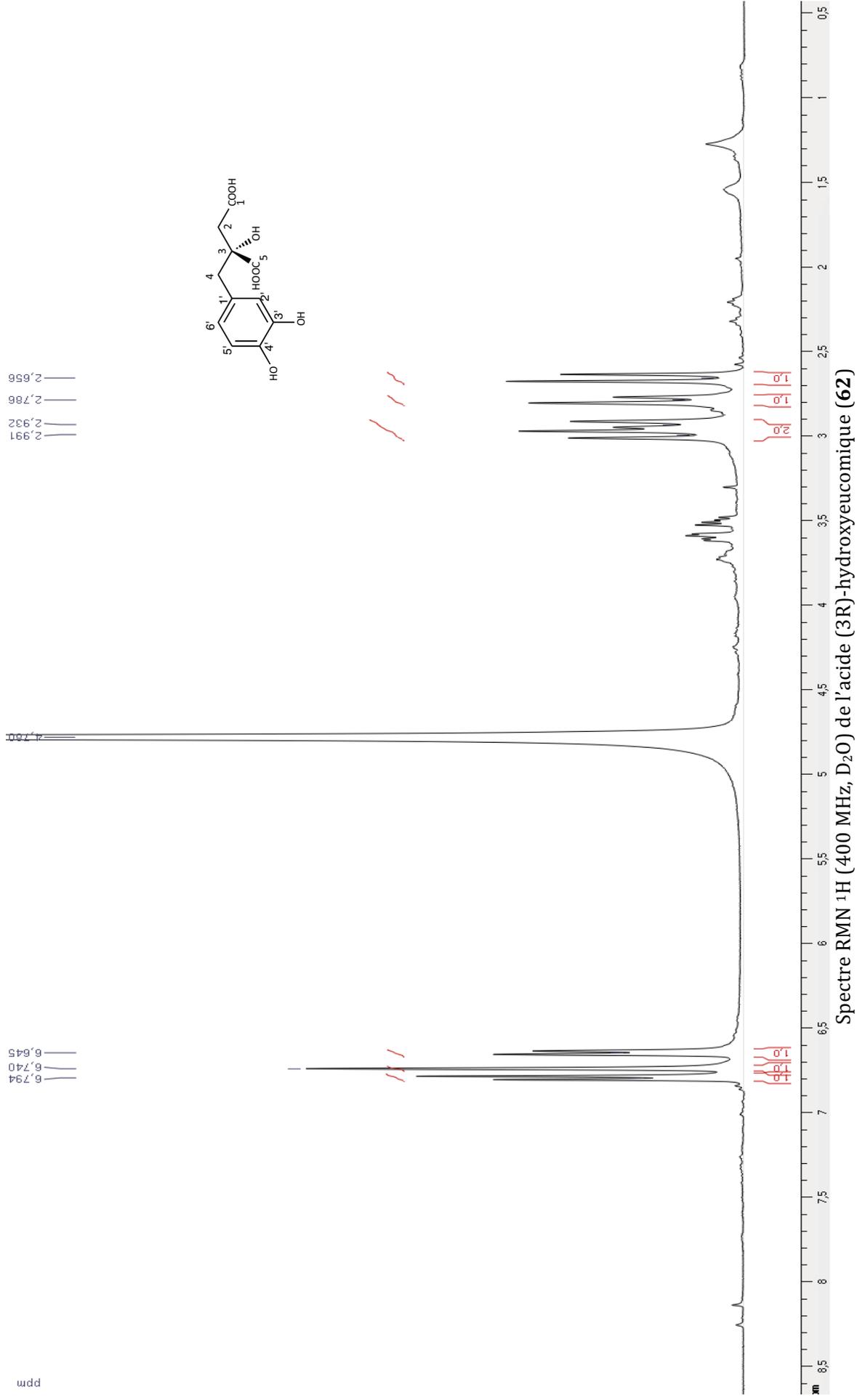


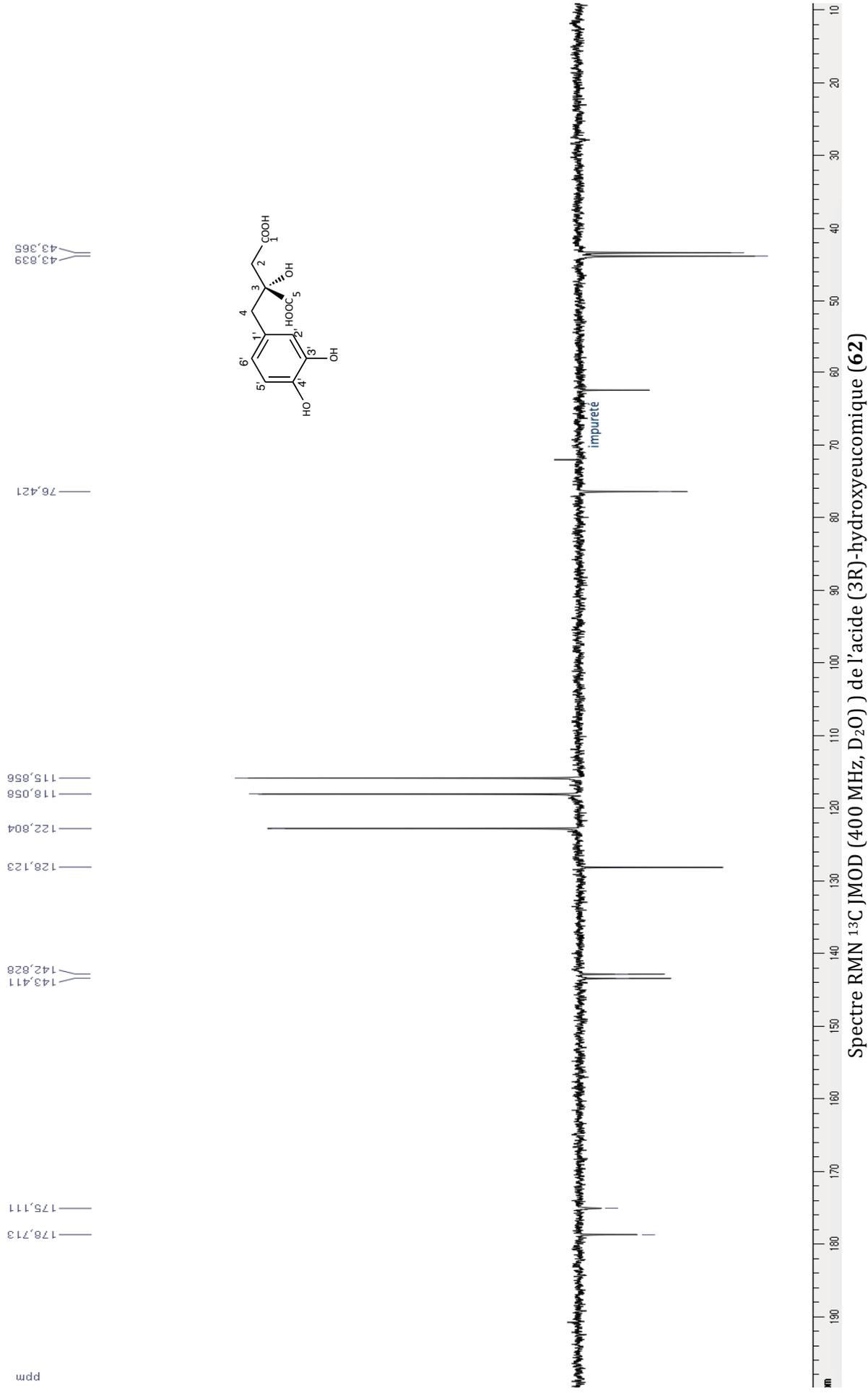
Spectre RMN ^1H (400 MHz, D_2O) de la (S)-phénylalanine (60).

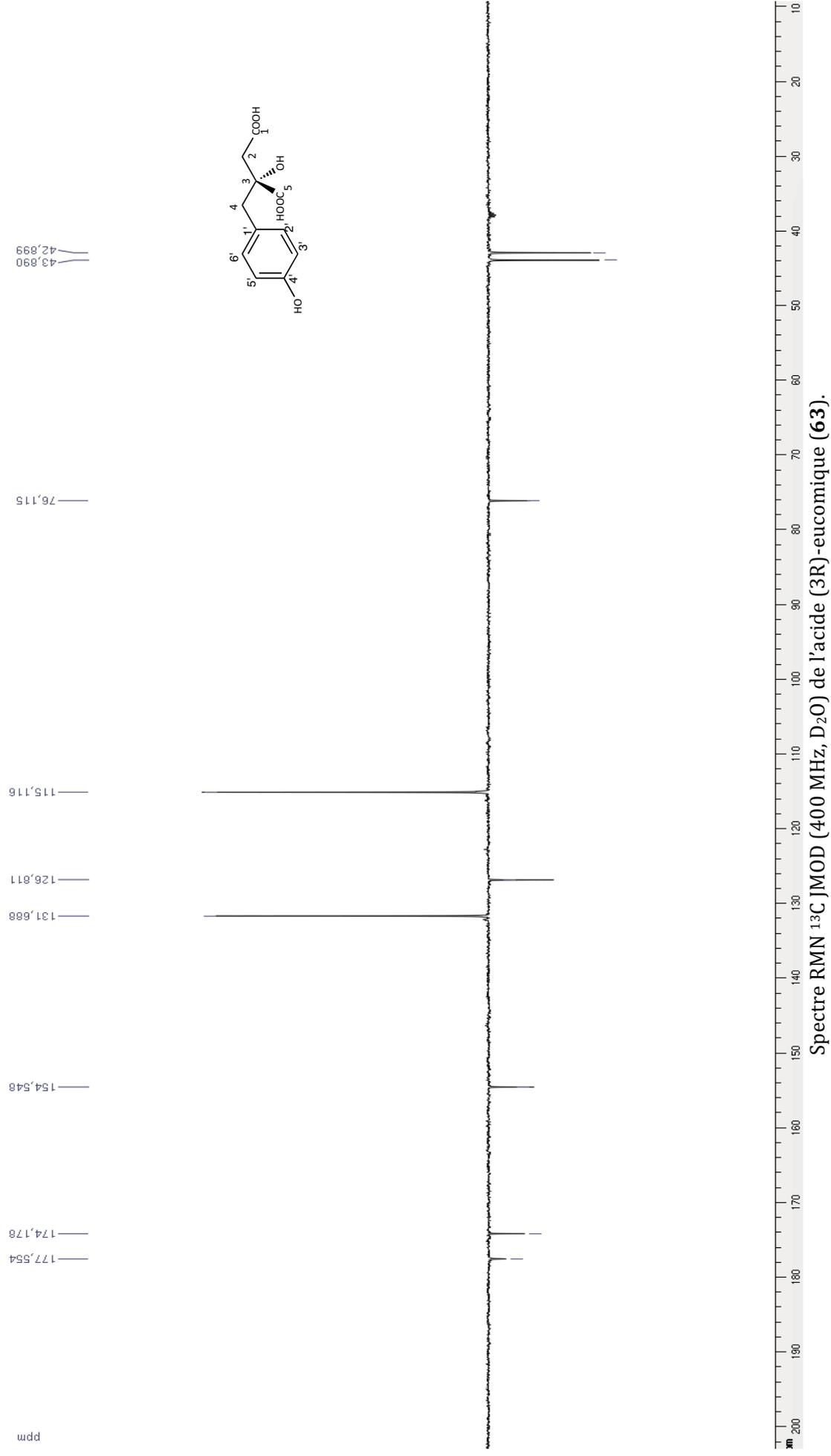


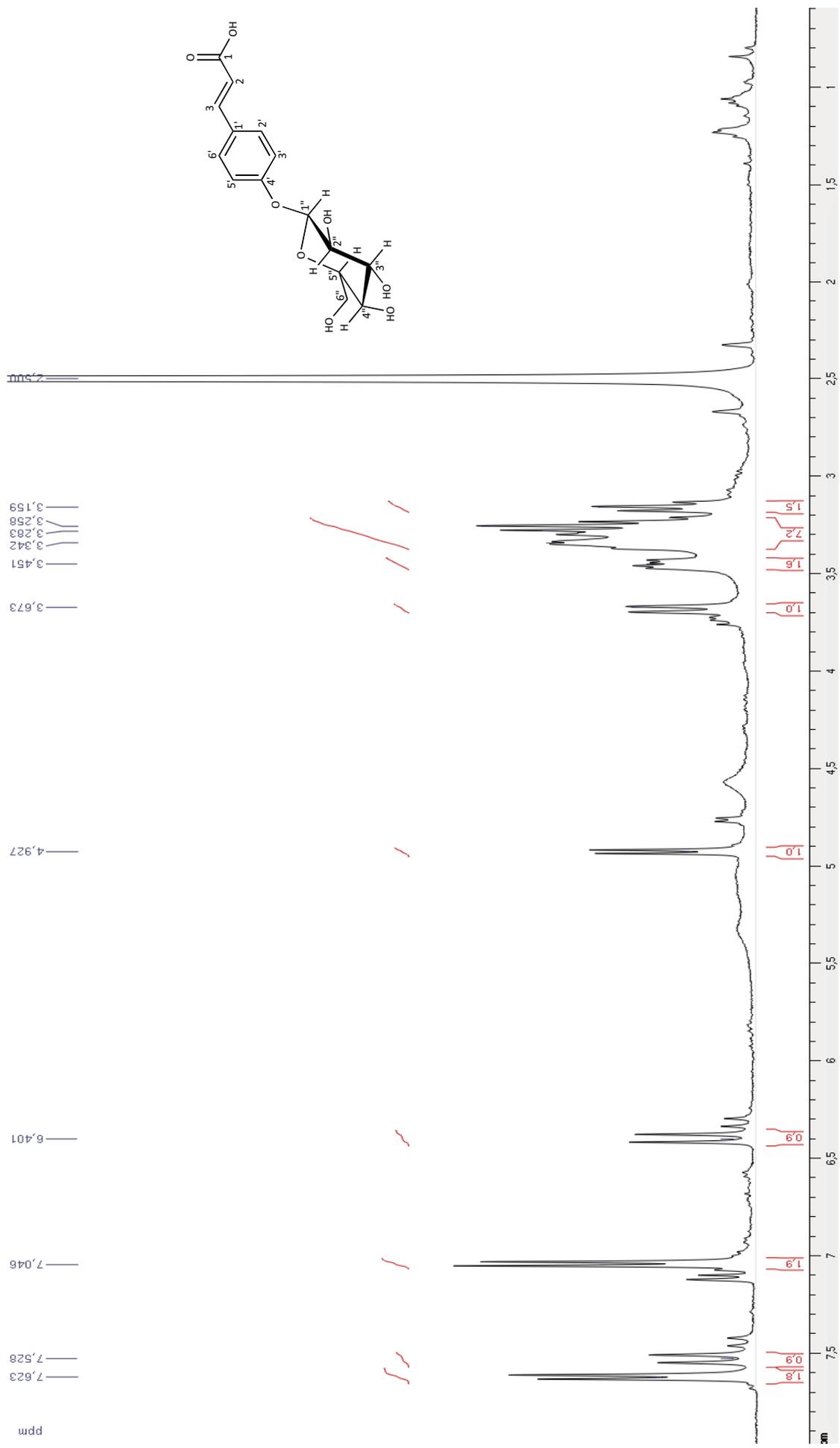


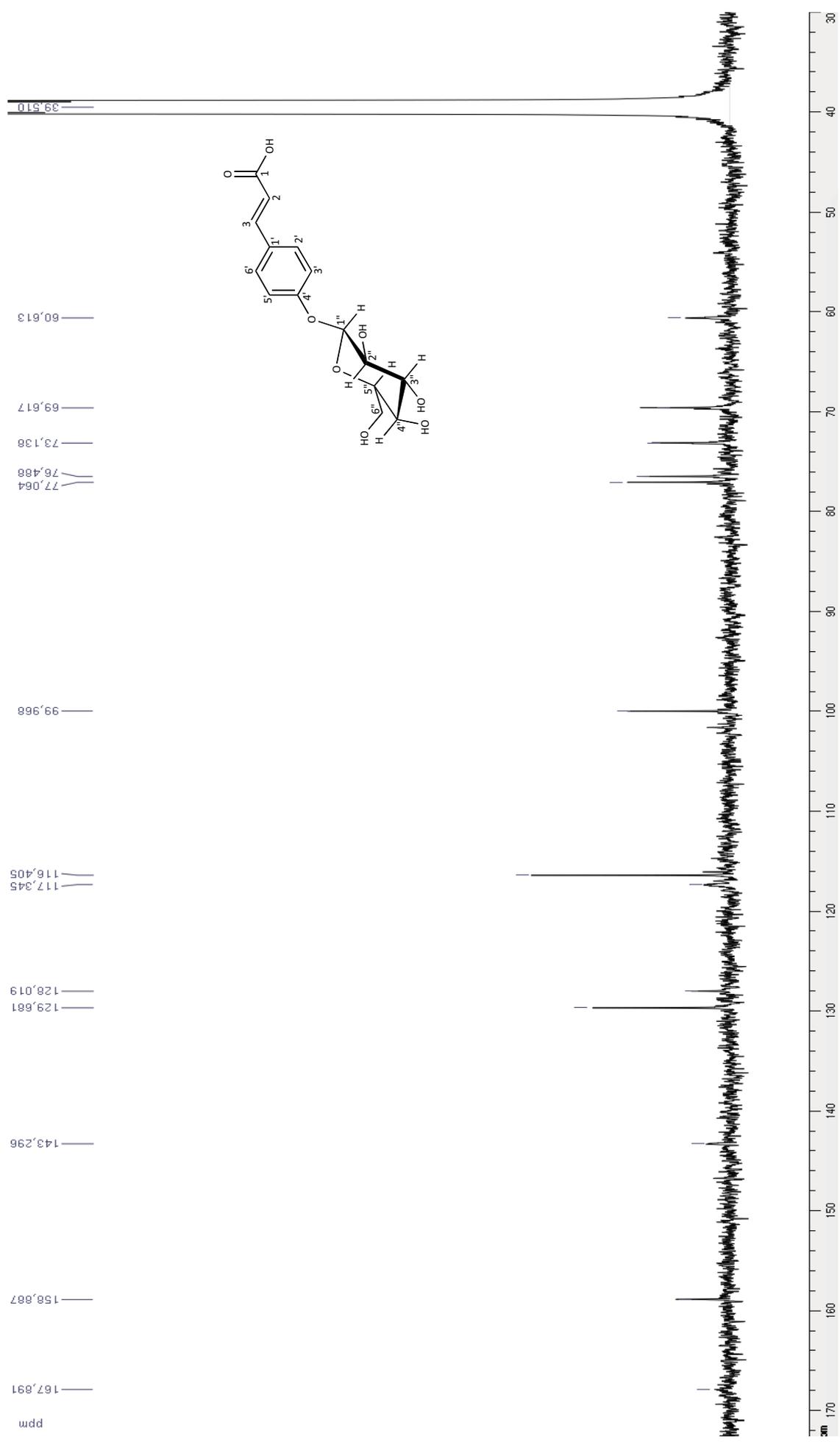


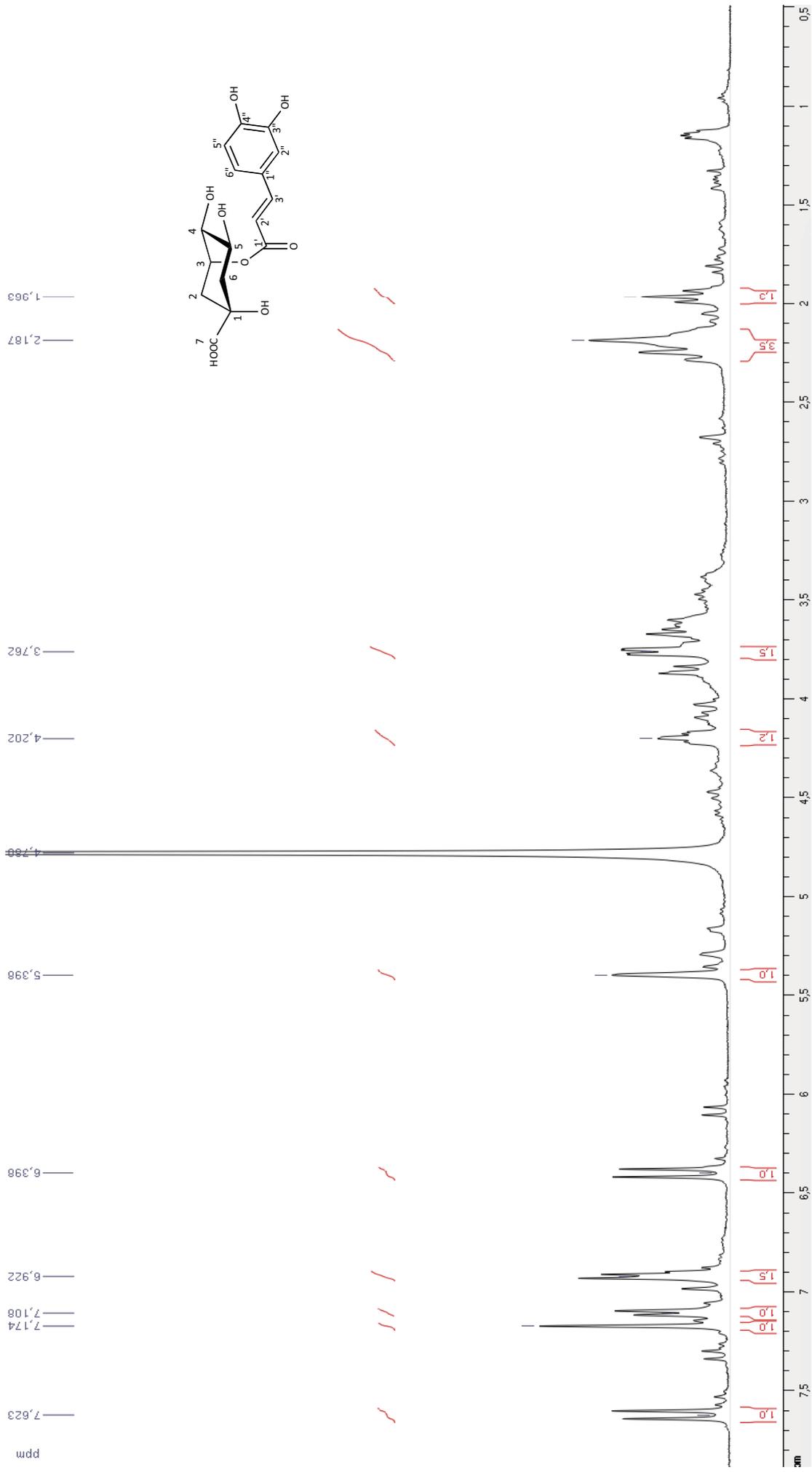


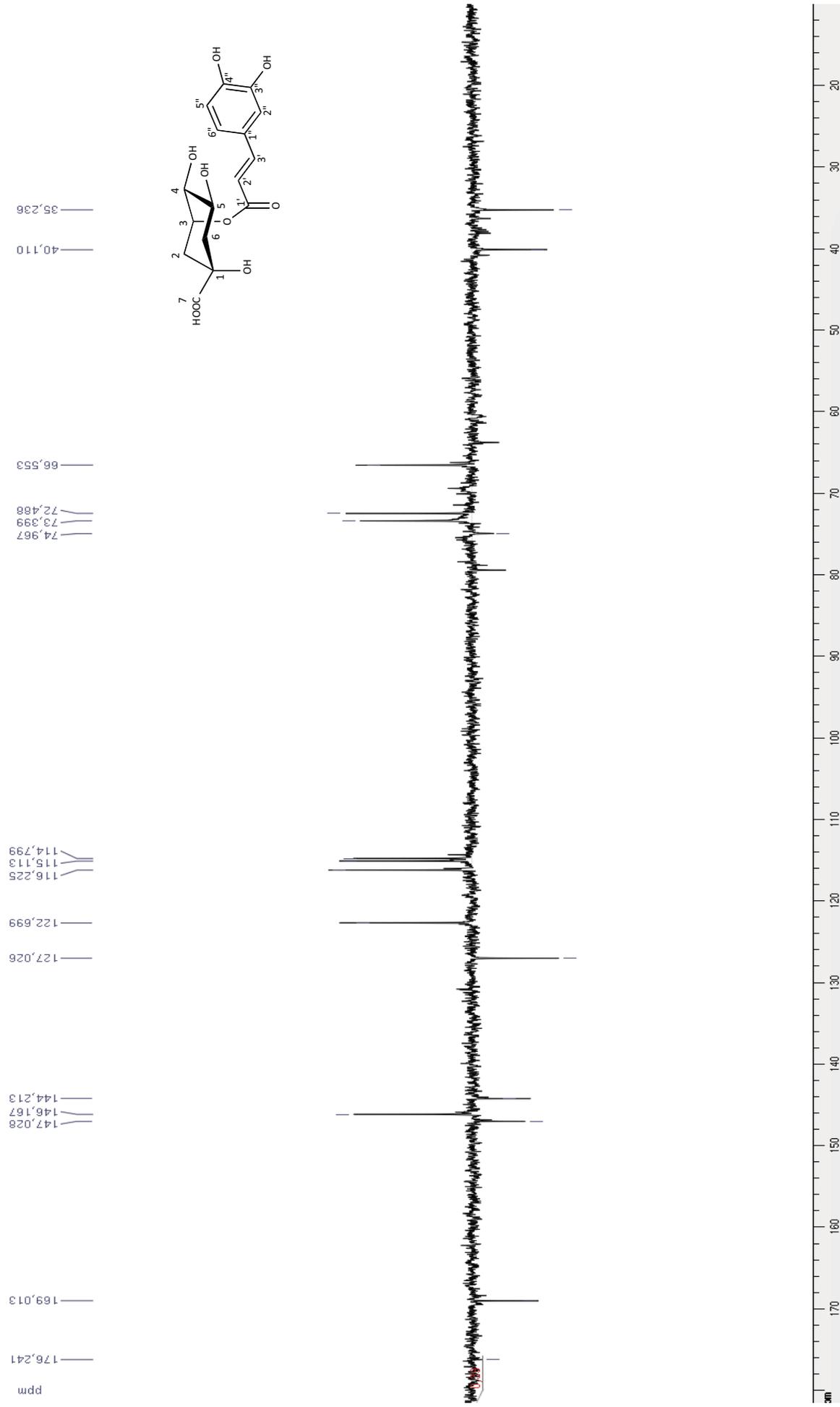


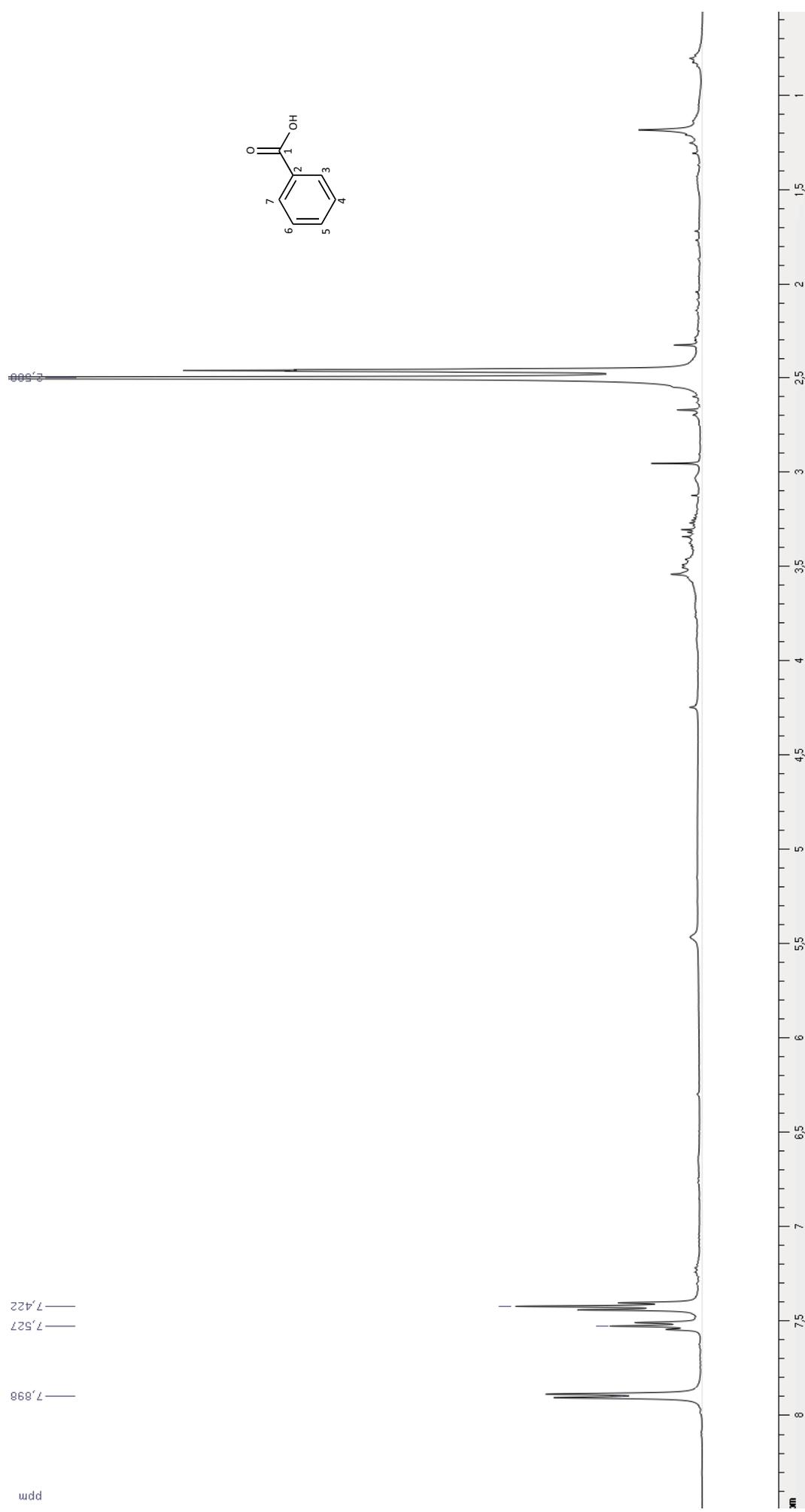


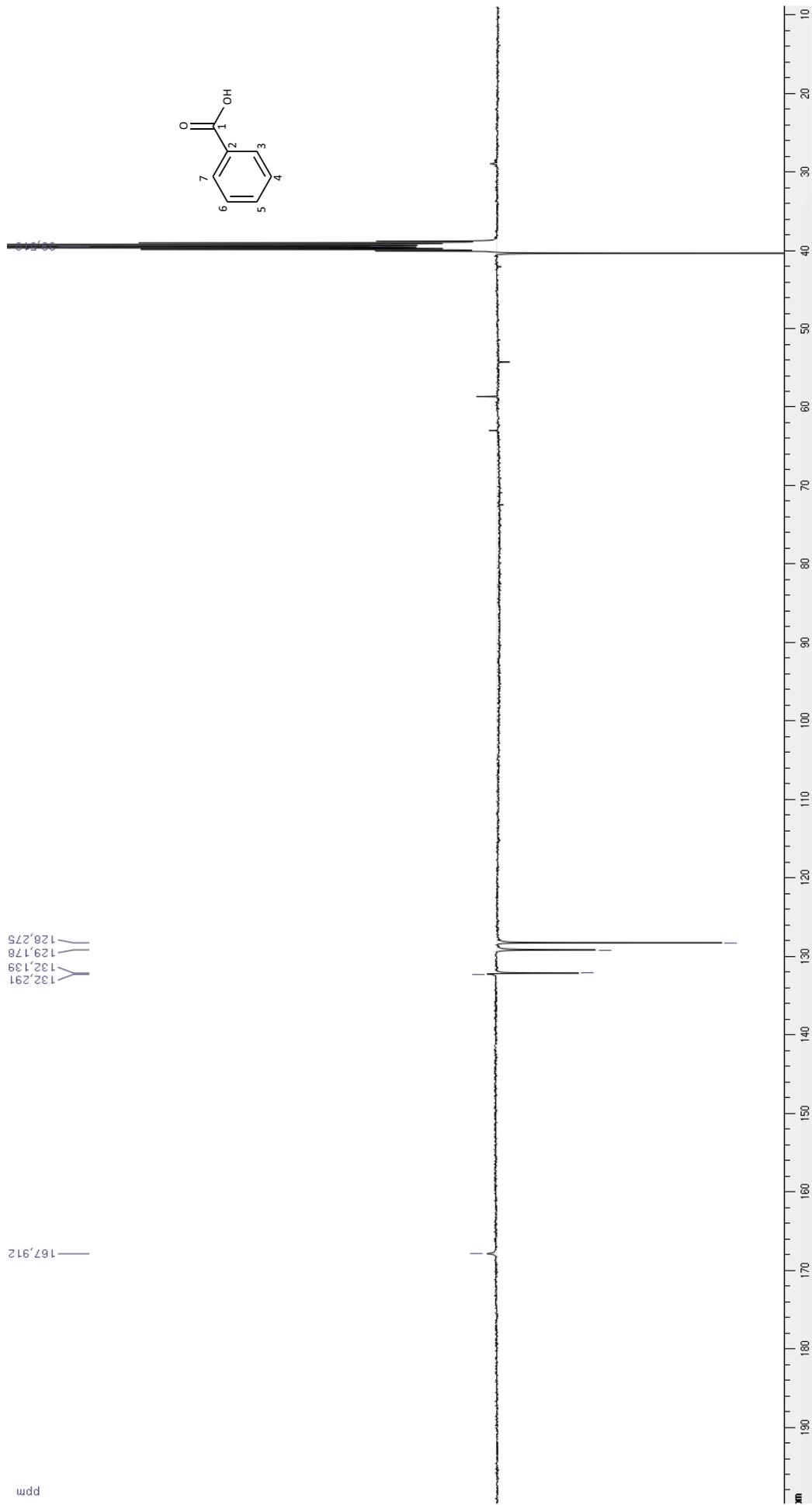
Spectre RMN ¹H (400 MHz, DMSO) de l'acide (E)-4-O-β-D-glucopyranosyl-p-coumarique (64).

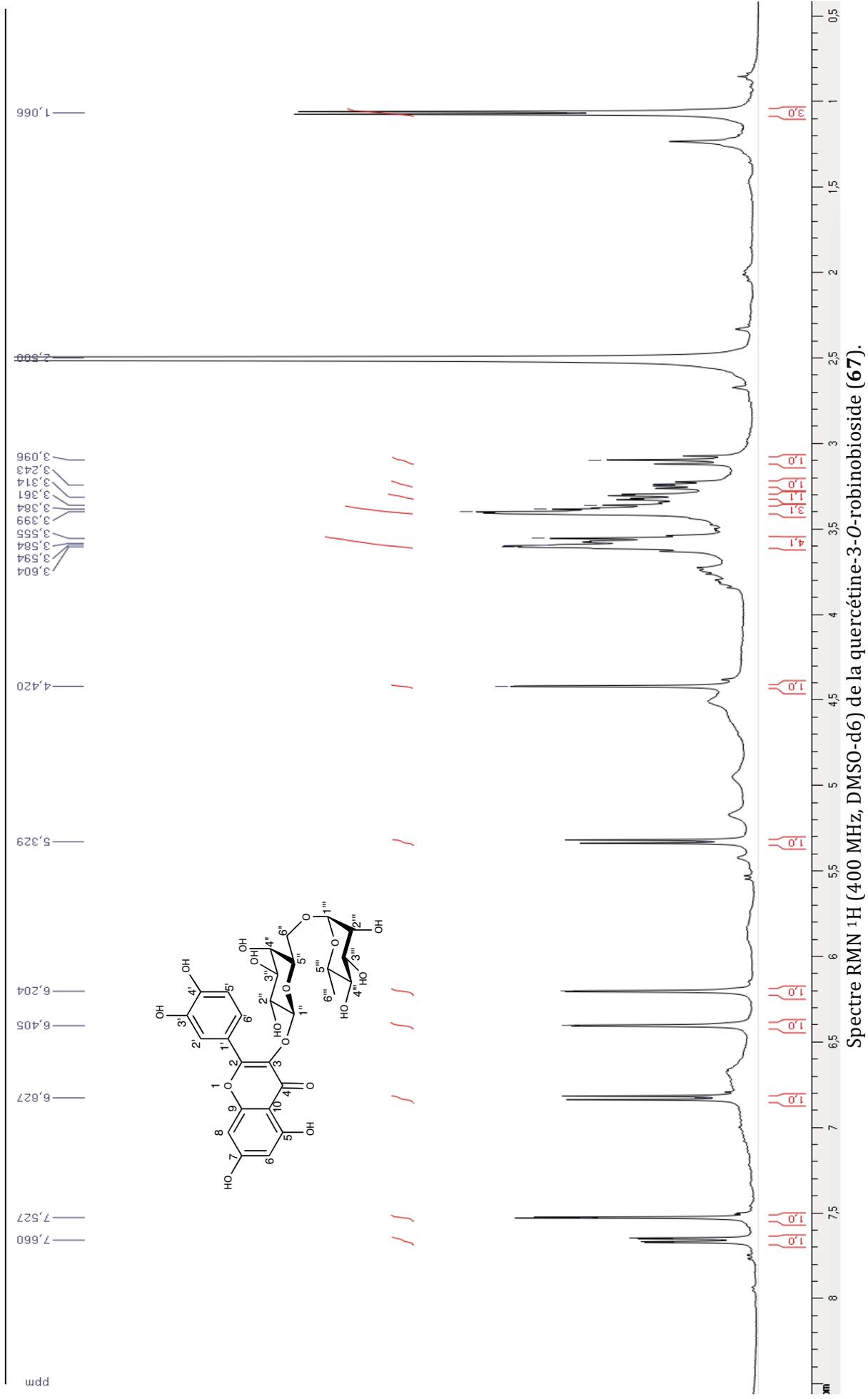


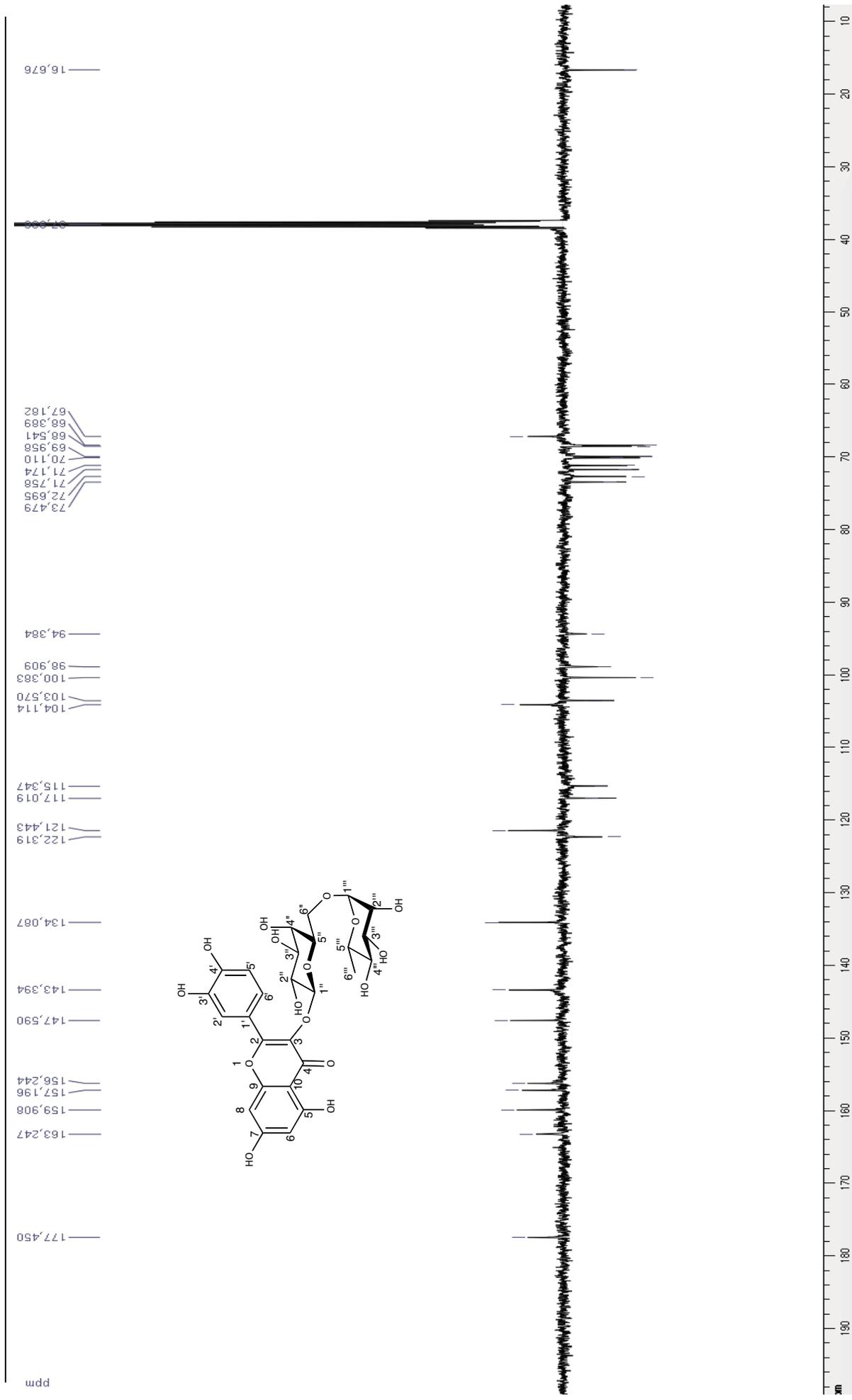
Spectre RMN ^1H (400 MHz, D_2O) de l'acide 3-*O*-(*E*)-caffeoylquinique (65).

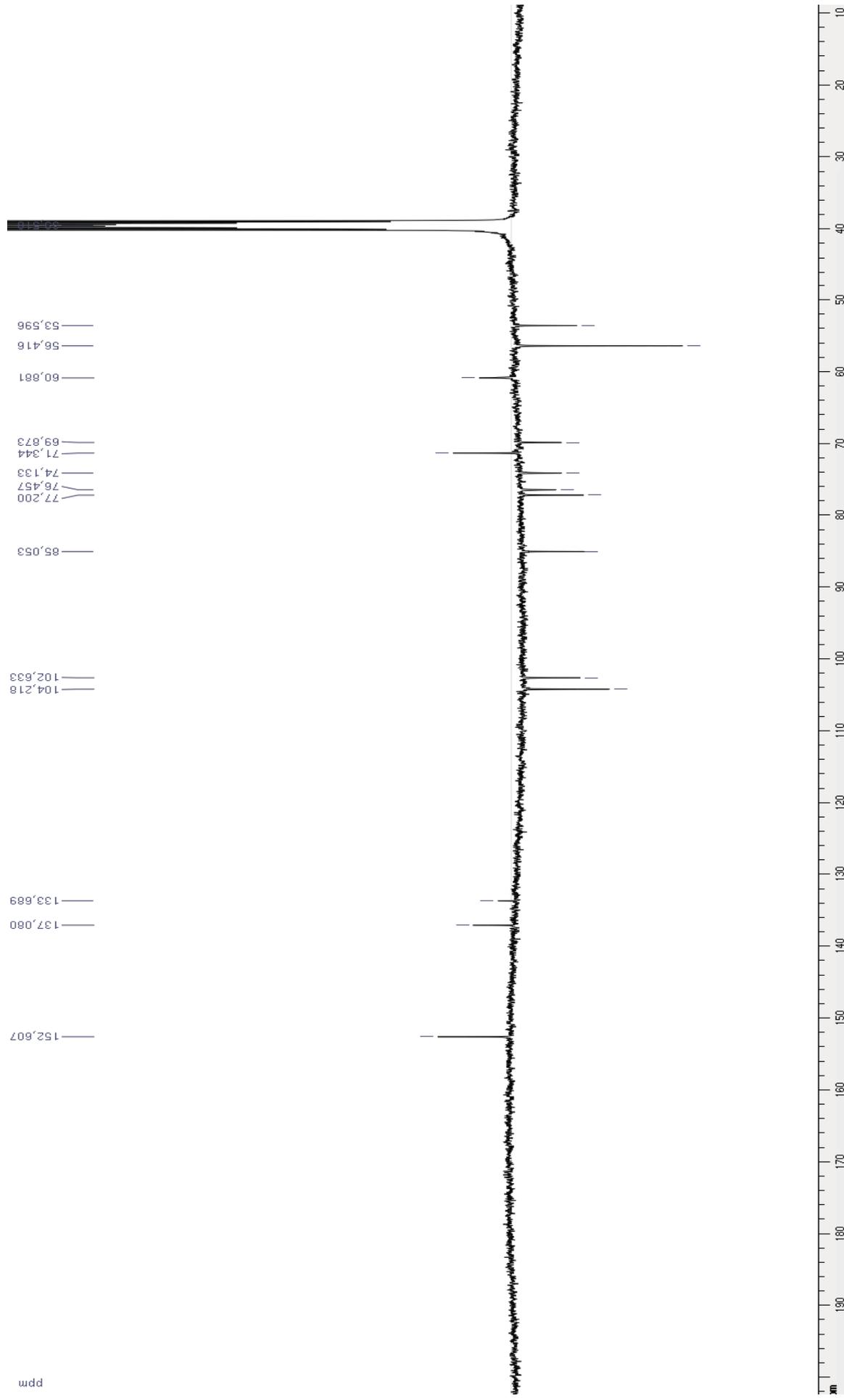
Spectre RMN ¹³C JMOD (400 MHz, D₂O) de l'acide 3-*O*-(*E*)-caféoylquinique (65).

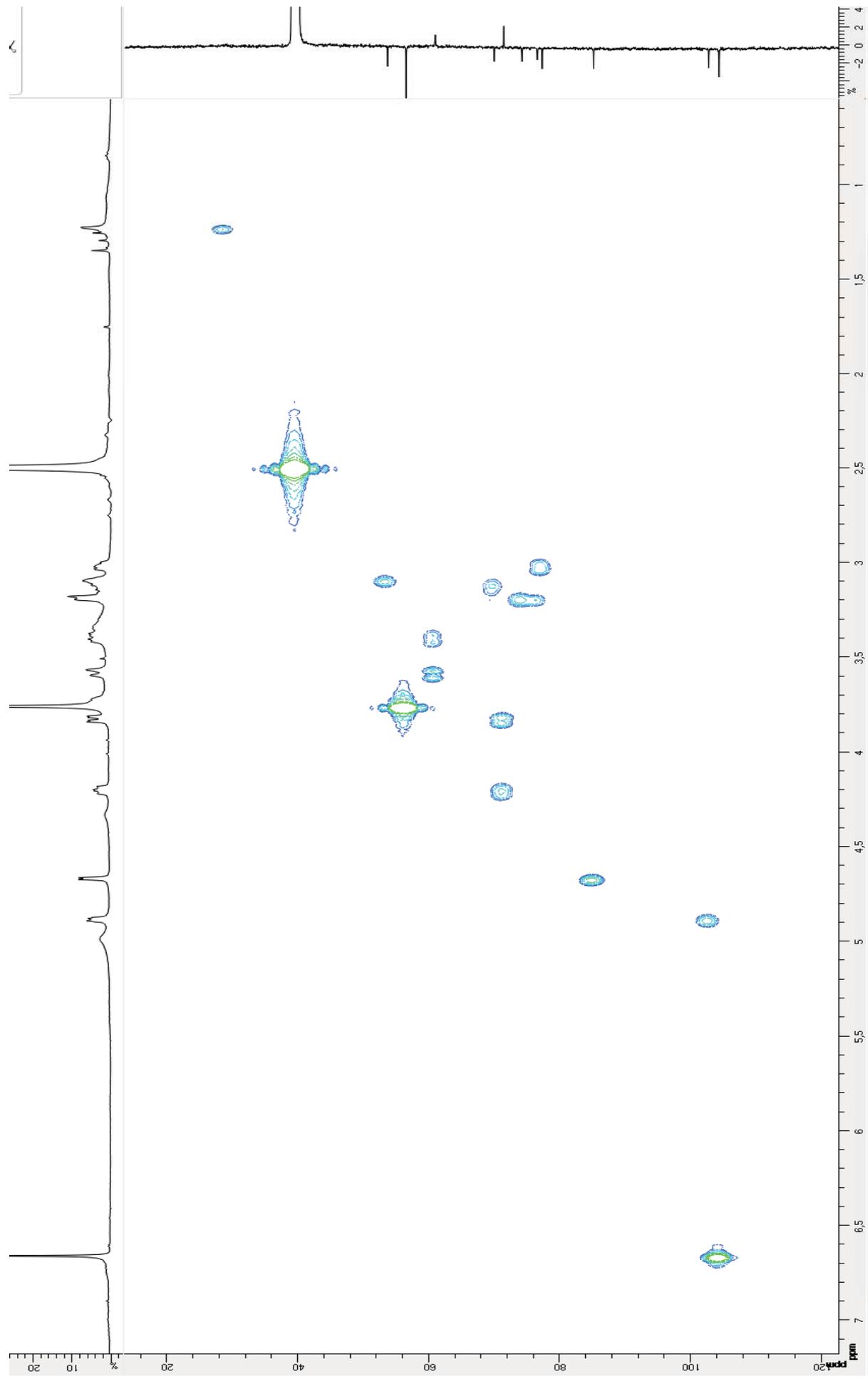
Spectre RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de l'acide benzoïque (**66**).

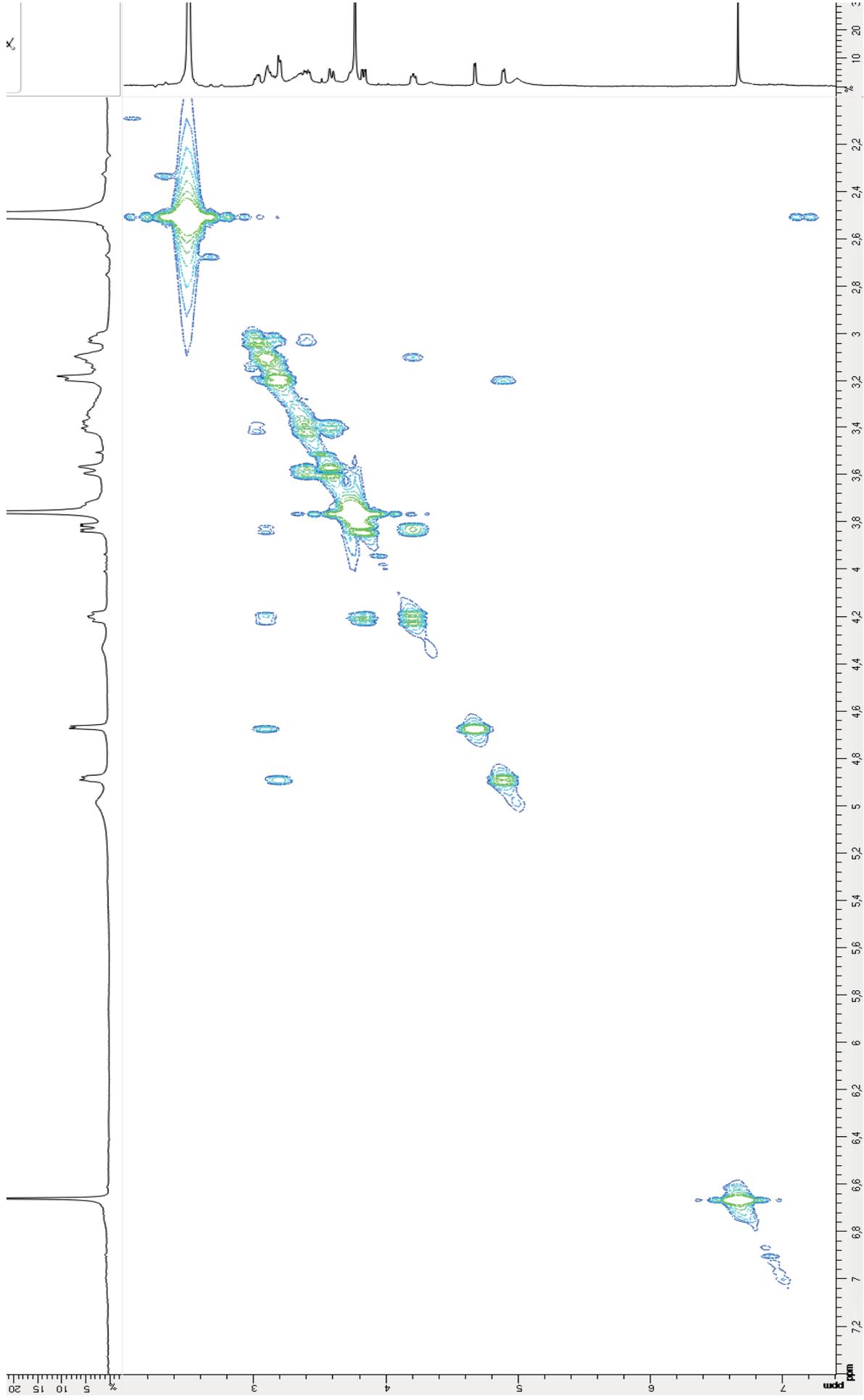


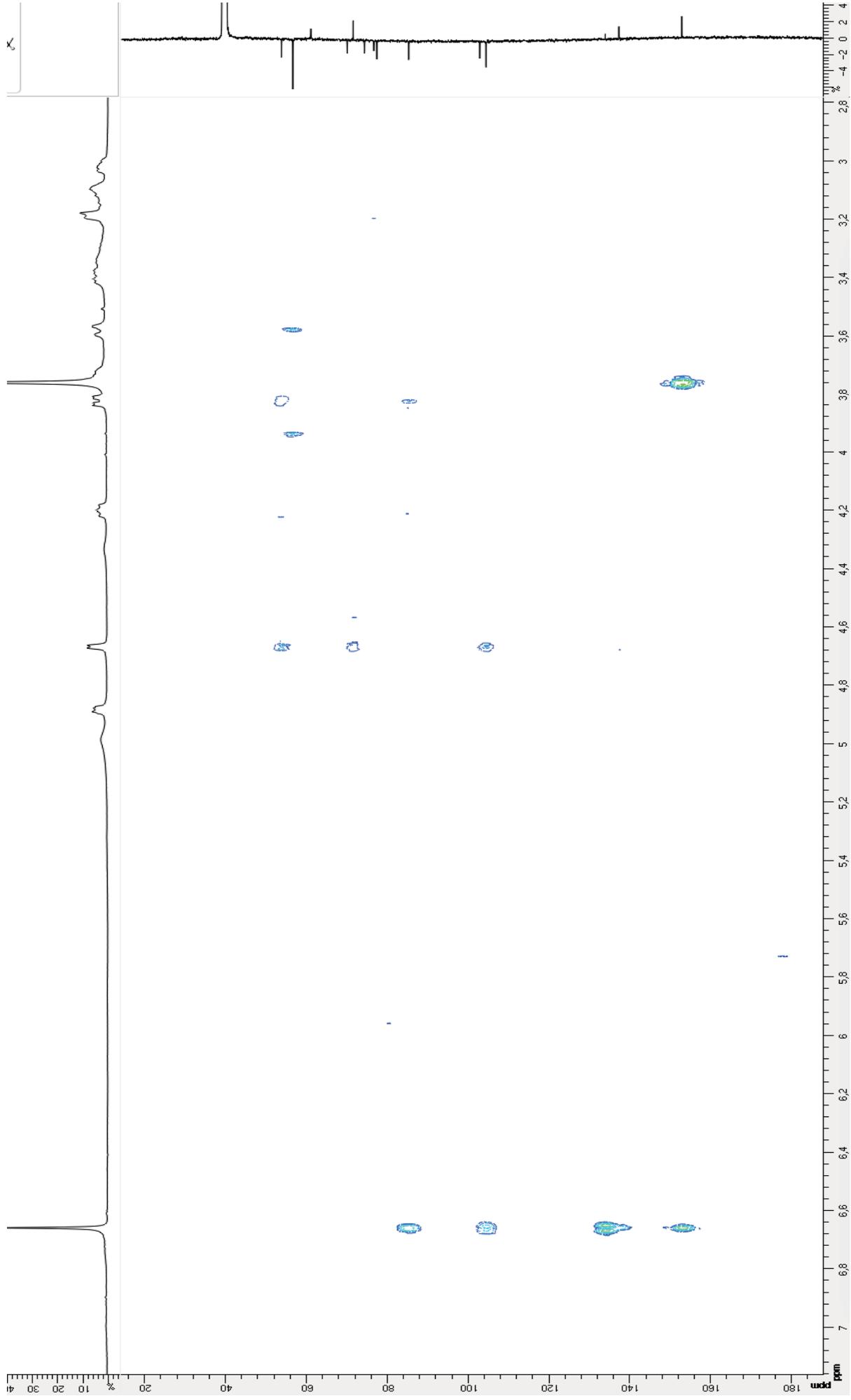


Spectre RMN ¹³C JMOD (400 MHz, DMSO-d₆) de la quercétine-3-O-robinobioside (67).

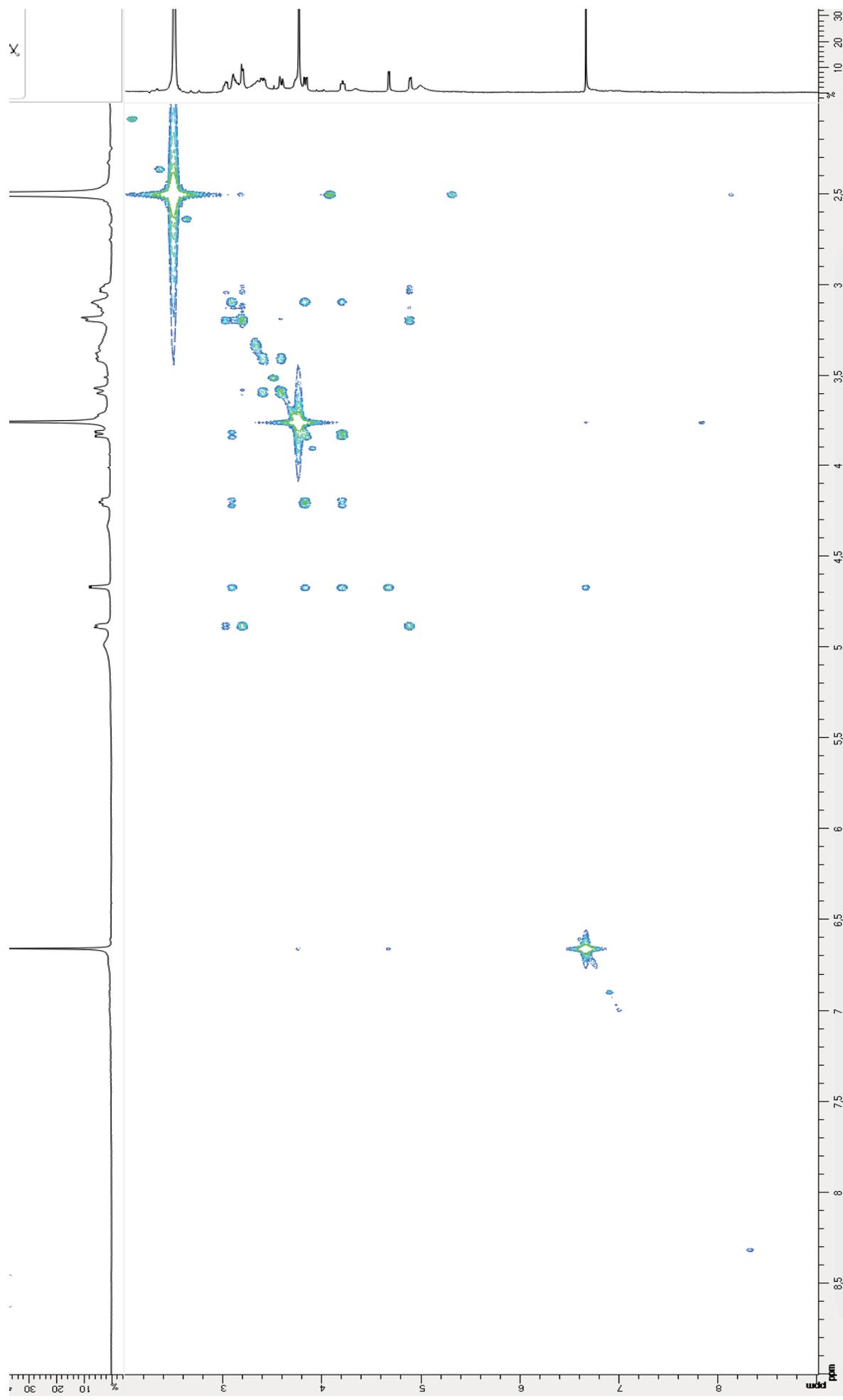


Spectre RMN HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) du composé **69**.

Spectre RMN COSY (400 MHz, DMSO-d₆) du composé **69**.



Spectre RMN HMB(400 MHz, DMSO-d6) du composé **69**.

Spectre RMN TOCSY (500 MHz, DMSO-d₆) du composé **69**.

Extraction of natural analgesic compounds from plants used in traditional medicine in Mali

The present work deals with the isolation of analgesic secondary metabolites from plants used in traditional medicine in Mali.

After conducting an ethnopharmacological study and comparing it with the literature, three plants were selected to be studied: *Cassia sieberiana* DC., *Vitex madiensis* Oliv. and *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen. The analgesic activity of their aqueous and methanolic extracts were screened. Results lead us to realise a bioguided partitioning on the methanolic extracts of *Cassia sieberiana* DC. and *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

Eight compounds were isolated from analgesic fractions of methanolic extract of *Cassia sieberiana* DC., among which four new compounds and three new stereoisomers were identified. Eleven compounds were isolated from analgesic fractions of methanolic extract of *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

This research work allowed us to deepen our knowledge about the chemical composition of *Cassia sieberiana* DC. and *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen and their potential analgesic activity.

Key words: natural substances, phytochemistry, analgesia, ethnopharmacology, *Cassia sieberiana*, *Pericopsis laxiflora*.

Extraction de substances naturelles antalgiques de plantes utilisées dans la pharmacopée traditionnelle au Mali

Le travail présenté dans ce manuscrit porte sur l'isolation de métabolites secondaires de plantes utilisées en médecine traditionnelle au Mali.

Après avoir réalisé une enquête ethnopharmacologique, mis en parallèle avec la littérature, trois plantes ont été sélectionnées pour être étudiées : *Cassia sieberiana* DC., *Vitex madiensis* Oliv. et *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen. L'activité analgésique des extraits aqueux et méthanoliques de ces plantes ont été évaluées. Les résultats nous ont mené à conduire un fractionnement bio-guidé des extraits méthanoliques de *Cassia sieberiana* DC. et de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

Huit composés ont été isolés à partir de fractions de l'extrait méthanolique de *Cassia sieberiana* DC., parmi lesquels quatre nouvelles molécules et trois nouveaux stéréoisomères ont été identifiés. Onze composés ont été isolés à partir de fractions de l'extrait méthanolique de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen.

Ce travail de recherche a permis d'approfondir nos connaissances sur la composition chimique de *Cassia sieberiana* DC. et de *Pericopsis laxiflora* (Benth.) Meeuwen et leur potentielle activité antalgique.

Mots-clés : substances naturelles, phytochimie, analgésie, ethnopharmacologie, *Cassia sieberiana*, *Pericopsis laxiflora*.