



ISSN NO. 2320-5407

Journal Homepage: [-www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/19005
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/19005>



RESEARCH ARTICLE

PHYTOCHIMIE ET ACTIVITE ANTALGIQUE DE *ZANTHOXYLUM ZANTHOXYLOIDES* (LAM.) WATERMAN (RUTACEAE) RECOLTE AU MALI

Salimatou Cissé¹, Aimé Ainin Somboro¹, Mamadou Badiaga², Niaboula Dembélé¹, Nah Traoré¹ et Pierre Chalard³

1. Laboratoire de Chimie organique et Substances Naturelles, Faculté des Sciences et Techniques, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali
2. Laboratoire de Chimie organique et Substances Naturelles, Institut des Sciences Appliquées, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali
3. Laboratoire des Hétérocycles, des Glucides et Huiles Essentielles de la CESMA (Equipe Conception Et Synthèse De Molécules Antalgiques), Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand, France

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 30 April 2024

Final Accepted: 31 May 2024

Published: June 2024

Abstract

Zanthoxylum zanthoxyloides est une plante médicinale de la famille des Rutaceae, largement utilisée en médecine traditionnelle au Mali dans le traitement de nombreuses maladies dont la douleur. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'activité antalgique des extraits (méthanolique, acétate d'éthyle, butanolique et aqueux) des feuilles, tiges et racines de cette plante. Les constituants chimiques ont été caractérisés par les réactions en tube. L'activité antalgique des extraits a été évaluée en utilisant le test de contorsion à travers la douleur induite par l'acide acétique chez des souris. Le screening phytochimique a montré la présence des coumarines, stérols, terpènes, alcaloïdes, mucilages, tanins et flavonoïdes. Les extraits méthanoliques ont réduit le nombre de contorsions induits par l'acide acétique avec la meilleure activité pour l'extrait méthanolique des racines avec 47.62±2.75 % de taux d'inhibition de la douleur. Les fractions obtenues à partir de cet extrait ont réduit aussi le nombre de contorsions induits par l'acide acétique avec une meilleure activité pour la fraction acétate d'éthyle avec 66.67±1.59 % de taux d'inhibition de la douleur comparable à celle de l'acide acétylsalicylique (68.25±1.59 %). L'activité antalgique des extraits de *Z. zanthoxyloides* pourrait justifier son utilisation traditionnelle contre la douleur. En perspective, nous envisageons d'approfondir ces travaux pour identifier les composés pouvant trouver une application, notamment dans le traitement de la douleur.

Key words: *Zanthoxylum Zanthoxyloides*; Activité Antalgique; Douleur; Mali

Introduction

Dans les sociétés africaines, les plantes ont toujours constitué la principale médication pour différentes pathologies (Ndhlovu *et al.*, 2021). Les connaissances autochtones liées aux plantes médicinales constituent le fondement des soins de santé primaires pour le traitement de plusieurs maladies humaines et animales au sein des communautés locales, en particulier dans les pays en développement (Dah-Nouvlessounon *et al.*, 2023). Cependant, de nos jours,

Corresponding Author: Salimatou Cissé

Address: Laboratoire de Chimie organique et Substances Naturelles, Faculté des Sciences et Techniques, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali.

les ressources naturelles sont considérées comme très importantes, mais elles sont insuffisamment connues. Les données indiquent que jusqu'à 80 % de la population des pays en développement utilise les plantes médicinales comme principale forme de soins de santé (Popoola *et al.*, 2022). Cela pourrait aussi justifier le fait qu'en Afrique, les peuples ont toujours eut traditionnellement des connaissances très riches grâce à la diversité culturelle et écologique de l'environnement dans lequel ils vivent (Chokki *et al.*, 2020). Ces connaissances sont généralement la somme des expériences quotidiennes et des connaissances des groupes ethniques qui constituent la base de la prise de décision face aux problèmes de santé et de moyens de subsistance. Ainsi, dans plusieurs pays du continent, les plantes constituent le principal moyen médicinal pour les soins pratiques de santé publique. Au Mali notamment, la flore regorge d'une diversité de plantes utilisées à des fins alimentaires, artisanales, culturelles et médicinales (Dah-Nouvlessounon *et al.*, 2023). Parmi les espèces répertoriées figure *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) Waterman.

Z. zanthoxyloides, également connu sous le nom de poivrier africain ou clavalier, est une plante médicinale largement utilisée en médecine traditionnelle africaine. Cette plante appartient à la famille des Rutaceae et est réputée pour ses nombreuses propriétés pharmacologiques, notamment son activité antalgique (Adenia, 2005). Elle contient divers composés bioactifs, dont des alcaloïdes, des flavonoïdes, des terpènes, et des saponines. Parmi ces composés, les alcaloïdes, notamment la fagaraine, ont été particulièrement étudiés pour leurs propriétés analgésiques et anti-inflammatoires (Okokon *et al.*, 2010). Des études menées sur des modèles animaux ont montré que les extraits de *Z. zanthoxyloides* réduisent efficacement la douleur. Par exemple, des études sur des rats ont démontré une réduction significative de la douleur induite par des stimuli thermiques et chimiques après l'administration d'extraits de la plante. Bien que les données cliniques soient encore limitées, certaines études pilotes sur des humains indiquent que les préparations à base de *Z. zanthoxyloides* peuvent être efficaces pour soulager la douleur arthritique et les douleurs neuropathiques (Mavar-Manga *et al.*, 2008).

Ce travail s'inscrit dans une perspective de découverte de nouveaux composés pouvant trouver une application, notamment dans le traitement de la douleur. Le choix porté sur *Z. zanthoxyloides* est lié à son utilisation comme une panacée en médecine traditionnelle malienne. De nombreux travaux menés sur cette espèce ont vanté ces vertus antidépandocytaires, antiinflammatoires (Togola *et al.*, 2023), (Mpiana *et al.*, 2016) et (Ouédraogo *et al.*, 2015). Cependant, à notre connaissance, aucune étude relative à l'activité antalgique de cette espèce n'a été réalisée au Mali.

Notre étude vise à améliorer le niveau de connaissance scientifique sur *Z. zanthoxyloides* et à évaluer l'activité antalgique in vivo des extraits méthanolique, d'acétate d'éthyle, butanolique et aqueux des feuilles, des tiges et des racines à travers la détermination de la composition chimique de la plante.

Matériel Et Méthodes

Matériel

Matériel Végétal

Le matériel végétal utilisé est constitué de feuilles, de tiges et de racines de *Z. zanthoxyloides*. Les organes ont été récoltés dans leur habitat naturel en janvier 2016 à Yanfolila, une ville située dans la région de Sikasso (3^{ème} région du Mali). La récolte a été réalisée avec l'aide d'un tradithérapeute. L'identification de l'espèce a été effectuée par un ingénieur forestier du Département de la Médecine Traditionnelle du Mali (DMT) et un échantillon de référence se trouve à l'herbier dudit département sous le numéro 3800/DMT. Les organes ont été séchés à l'ombre, à température ambiante pendant deux semaines dans le laboratoire de Chimie Organique et de Substances Naturelles de la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) puis pulvérisés. Les poudres obtenues ont été conservés au froid avant analyse.

Matériel Biologique

L'étude est effectuée sur des souris adultes blanches, de type Swiss, de sexe masculin, fournies par le laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Clermont Ferrand.

Leur poids se situait entre 24 et 25 g, elles étaient maintenues dans les mêmes conditions de température ($25 \pm 2^\circ\text{C}$), humidité relative située entre 40 et 70% et l'accès à l'eau et aux aliments à volonté (Laroche, 1990; Broustail, 1967). L'utilisation des animaux a été faite en conformité avec le guide d'utilisation des animaux de laboratoire (Ernest, 1993).

Méthodes

Préparation Des Extraits

Nous avons procédé à une délipidation préalable de la poudre avec de l'hexane sous agitation électrique continue à une température ambiante pendant 24h à l'aide d'un agitateur métallique de type SKIL. Nous avons ensuite réalisé une filtration sous vide, puis le matériel végétal a subi trois macérations successives dans le méthanol (1 L) pendant 24 h.

Après filtration, le méthanol est évaporé à sec sous pression réduite à 50 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif (Büchi Rotavapor R-151) pour avoir l'extrait méthanolique sec qui est récupéré dans un flacon en verre et conservé au réfrigérateur jusqu'à son utilisation.

L'extrait méthanolique sec est resolubilisé dans du méthanol, de l'hexane et de l'eau. Le mélange obtenu est délipidé une seconde fois dans l'hexane 3 fois. L'acétate d'éthyle est ajouté au mélange. Après décantation on obtient la fraction d'acétate d'éthyle. Ensuite le butanol est ajouté au mélange. Après décantation on obtient les fractions de butanol et d'eau. Ces différentes fractions sont concentrées à sec sous pression réduite à 50 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif (Büchi Rotavapor R-151) pour avoir les extraits d'acétate d'éthyle, de butanol et aqueux secs qui sont récupérés dans des flacons en verre et conservés au réfrigérateur à + 4 °C jusqu'à leur utilisation.

Screening Phytochimique

Le criblage phytochimique des poudres végétales a été effectué selon les méthodes décrites par Bruneton en 2009 et Harbone en 2000. Il consiste à identifier les principaux groupes chimiques d'une plante par des réactions de caractérisation en tube avec des réactifs appropriés. L'identification des polyphénols a été faite par la réaction au chlorure ferrique (FeCl₃). Les flavonoïdes ont été mis en évidence par le réactif de Shibata ou réaction à la cyanidine. La mise en évidence des stérols et des terpènes a été faite grâce à la réaction de Liebermann. Les tanins ont été mis en évidence grâce au réactif de Stiasny. La recherche des saponosides est basée sur la mesure de l'indice de mousse après agitation dans le sens de la longueur du tube. Les composés réducteurs ont été mis en évidence grâce à la liqueur de Fehling. La recherche des alcaloïdes a été faite à l'aide des réactifs généraux de caractérisation des alcaloïdes: il s'agit des réactifs de Dragendorff, de Bouchardât et de Valsler-Mayer. L'identification des hétérosides cardiotoniques est réalisée par trois types de réactifs: de Baljet, de Kedde et de Raymond-Marthoud. Les mucilages ont été mis en évidence par l'éthanol 95%. Quant aux coumarines, la révélation a été effectuée à l'UV 365 nm après ajout de l'ammoniac à 25%.

Activité Antalgique

L'activité antalgique a été évaluée en utilisant le test de contorsions induits par une solution d'acide acétique à 0,6%. Les souris ont été subdivisées en 08 lots de 05 souris:

1. Le lot I témoin négatif recevant le véhicule (solvant qui solubilisera les extraits): 25% de DMSO;
2. Le lot II témoin positif recevant l'acide acétylsalicylique à la dose de 100 mg/kg;
3. Les lots III, IV et V sont traités respectivement par les extraits méthanoliques des feuilles, des tiges et des racines, à la dose de 300 mg / kg;
4. Le lot VI est traité par la fraction d'acétate d'éthyle des racines à la dose de 300 mg / kg;
5. Le lot VII est traité par la fraction butanolique des racines à la dose de 300 mg / kg;
6. Le lot VIII est traité par la fraction aqueuse des racines à la dose de 300 mg / kg.

Les produits (extraits testés solubilisés dans le véhicule) sont administrés par voie orale aux souris 15 min avant l'injection par voie intra péritonéale de l'acide acétique à raison de 100 µL/10 g de poids corporel. Quelques instants après l'injection de l'acide acétique, le syndrome douloureux se caractérise par des mouvements d'étirements des pattes postérieures et de torsions de la musculature dorso-abdominale. Le nombre de contorsions a été déterminé pendant 20 minutes après administration de l'acide acétique 0,6% ensuite le pourcentage d'inhibition de la douleur a été déterminé (Sanogo *et al.*, 2006). Le pourcentage de protection est calculé selon la formule suivante:

$$\% P = \frac{\text{Nombre de crampes du lot témoin négatif} - \text{Nombre de crampes du lot traité}}{\text{Nombre de crampes du lot témoin négatif}} \times 100$$

Résultats

Constituants Chimiques

Le **tableau 1** montre les résultats des tests de caractérisation qui ont révélé la présence de nombreux métabolites bioactifs dans les différents organes de *Z. zanthoxyloïdes*.

Tableau 1: Composition phytochimique des trois organes de *Z. zanthoxyloïdes*

Constituants chimiques	Organes utilisés		
	Feuilles	Tiges	Racines
Alcaloïdes	-	+	+
Anthracénosides	-	-	-
Coumarines	+	+	+
Flavonoïdes	+	+	+
Mucilages	+	+	-
Saponosides	-	-	-
Tanins	+	-	-
Stérols et triterpènes	+	+	+

+: Réaction positive; -: Réaction négative

Les tests de caractérisation ont montré la présence de coumarines, de flavonoïdes, de stérols et triterpènes dans les trois organes utilisés. Par contre, les anthracénosides et saponosides n'ont pas été identifiés dans les trois organes. Les alcaloïdes, les stérols et triterpènes étaient présents uniquement au niveau des tiges et racines.

Activité Antalgique

Les résultats du **tableau 2** indiquent l'effet antalgique des extraits de *Z. zanthoxyloïdes*.

Tableau 2: Effet antalgique des extraits de *Z. zanthoxyloïdes*

Extraits		Nombre de contorsion	Taux d'inhibition (%)
Témoin négatif: DMSO à 25%		63.00±1.00	0.00
Feuilles (Extrait méthanolique)		44.00±1.73 ^b	30.16±2.75 ^b
Tiges (Extrait méthanolique)		37.00±1.73 ^c	41.27±2.75 ^c
Racines	Extrait méthanolique	33.00±1.73 ^d	47.62±2.75 ^d
	Fraction aqueuse	35.00±2.00 ^{cd}	44.44±3.17 ^{cd}
	Fraction butanolique	50.00±1.00 ^a	20.64±1.59 ^a
	Fraction d'acétate d'éthyle	21.00±1.00 ^e	66.67±1.59 ^e
Témoin positif: Acide acétylsalicylique		20.00±1.00 ^e	68.25±1.59 ^e
Valeur de p		0.0004E_8	0.0004E_8

*Les moyennes par colonne ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

Il ressort de ce tableau que tous nos extraits ont réduit le nombre de contorsions induits par l'acide acétique (Tableau 2). Cependant les extraits méthanoliques des racines ont présenté la meilleure activité avec (47.62±2.75%) d'inhibition. En terme de fraction, c'est celle d'acétate d'éthyle qui a montré le maximum de réduction du nombre de contorsions (21.00±1.00) avec un taux d'inhibition de 66.67±1.59%.

Discussion

Composition Phytochimique

Les coumarines, flavonoïdes, stérols et triterpènes ont été identifiés dans la poudre des trois organes. Les alcaloïdes n'étaient présents que dans les tiges et les racines, les mucilages dans les feuilles, les tiges et les tanins dans les feuilles. La présence de ces métabolites avait déjà été rapportée dans les travaux antérieurs. La poudre des feuilles, tiges et racines de *Zanthoxylum zanthoxyloïdes* récoltées au Mali contiennent des alcaloïdes, des composés phénoliques (flavonoïdes, tanins, coumarines), saponines, des stérols et triterpènes (Togola *et al.*, 2023). Les racines de *Zanthoxylum zanthoxyloïdes* récoltées en République Démocratique du Congo contiennent des alcaloïdes, des saponosides, des tanins et des flavonoïdes (Pascal *et al.*, 2023). L'écorce des racines de *Zanthoxylum zanthoxyloïdes* récoltée en Côte d'Ivoire contiennent des monoterpènes et des flavonoïdes. Les feuilles de *Zanthoxylum zanthoxyloïdes* récoltées à Abomey-Calavi contiennent des stérols, des flavonoïdes et des tanins (Pascal *et al.*, 2023). Les feuilles de *Zanthoxylum zanthoxyloïdes* de la République Démocratique du Congo sont riches en alcaloïdes, saponosides, tanins et flavonoïdes (Pascal *et al.*, 2023). La présence de tanins, de composés phénoliques, d'antraquinones, d'alcaloïdes, de terpénoïdes, de phytostérols, de glycosides cardiaques, de glucides et l'absence de saponines, de flavonoïdes, anthocyanes et phlobatanins ont été trouvées dans l'écorce de tige de *Zanthoxylum zanthoxyloïdes* récolté au Nigéria.

Il est important de noter que l'absence de flavonoïdes était contraire aux études précédentes. Les explications possibles incluent des différences géographiques emplacement, origine, stade de maturité, période de récolte, heure de l'échantillonnage, etc. (Olushola-siedoks *et al.*, 2020).

Ces données révèlent que les organes de *Z. zanthoxyloides* sont très riches en métabolites secondaires. Tous ces composés sont connus pour leurs activités physiologiques et leurs propriétés médicinales. Par exemple, les alcaloïdes exercent leurs effets analgésiques principalement en interagissant avec les récepteurs du système nerveux central (Feng *et al.*, 2004). Les flavonoïdes agissent souvent comme anti-inflammatoires, ce qui peut réduire la douleur associée à l'inflammation. Ils inhibent les enzymes pro-inflammatoires comme la cyclooxygénase (COX) et la lipoxygénase (LOX), diminuant ainsi la production de prostaglandines et de leucotriènes, qui sont des médiateurs de la douleur (Liu *et al.*, 2015). Les tanins renforcent les effets des alcaloïdes et des flavonoïdes en réduisant l'inflammation et en agissant sur les récepteurs du système nerveux. Les coumarines ont des effets anti-inflammatoires et antioxydants similaires aux flavonoïdes. Elles inhibent également les enzymes pro-inflammatoires et réduisent la production de médiateurs inflammatoires. Certaines coumarines peuvent induire une vasodilatation, améliorant ainsi la circulation sanguine et réduisant la douleur due à la mauvaise circulation ou à l'inflammation. Ces composés pourraient contribuer de manière synergique à une activité antalgique. Ces composés, par leurs actions spécifiques et synergiques, fournissent une base solide pour le développement de traitements naturels contre la douleur (Venugopala *et al.*, 2013). Les stéroïdes et les terpènes présents dans les extraits de *Z. zanthoxyloides* pourraient contribuer de manière significative à son activité antalgique globale. Leur interaction avec les alcaloïdes, flavonoïdes, coumarines et tanins peut amplifier les effets analgésiques et anti-inflammatoires de la plante. Cela renforce l'importance de *Zanthoxylum zanthoxyloides* comme source potentielle de phytomédicaments pour le traitement de diverses pathologies douloureuses (Gylling *et al.*, 2014).

Activité Antalgique

L'activité antalgique des extraits de *Z. zanthoxyloides* a été étudiée pour comprendre son potentiel en tant que source de phytomédicaments. Les extraits méthanoliques ont réduit le nombre de contorsions induits par l'acide acétique avec la meilleure activité pour l'extrait méthanolique des racines avec 47.62 ± 2.75 % de taux d'inhibition de la douleur. Les fractions obtenues à partir de cet extrait ont réduit aussi le nombre de contorsions induits par l'acide acétique avec une meilleure activité pour la fraction acétate d'éthyle avec 66.67 ± 1.59 % de taux d'inhibition de la douleur comparable à celle de l'acide acétylsalicylique (68.25 ± 1.59 %). Ces résultats confirment ceux rapportés dans la littérature. En effet, d'après Diatta *et al.*, (2014), l'extrait hydroalcoolique de feuilles de *Z. zanthoxyloides* a montré une activité anti-inflammatoire à la dose de 100 mg/kg per os, avec des pourcentages d'inhibition de l'œdème de 36,64% et 50,13% respectivement à la quatrième et sixième heure. A la sixième heure, la dose de 300 mg/kg a une activité supérieure à celle de l'acide acétylsalicylique à la dose de 100 mg/kg, avec des pourcentages d'inhibition respectifs de 85,28% et 55,93%. Cet extrait à la dose de 300 mg/kg est doublé d'un effet analgésique qui est comparable à celui de l'acide acétylsalicylique à la dose de 100 mg/kg per os avec des pourcentages d'inhibition de la douleur respectifs de 72,91% et 73,21%. Une étude de Dangarembizi *et al.*, (2013) a montré que les extraits de *Z. zanthoxyloides* possèdent des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires significatives. Les extraits ont été testés sur des modèles animaux et les résultats ont indiqué une réduction notable de la douleur et de l'inflammation. Djobissie *et al.*, (2012); Koudou *et al.*, (2021) ont démontré que les extraits des racines de *Zanthoxylum zanthoxyloides* réduisent efficacement la douleur induite chimiquement chez les souris, suggérant un mécanisme d'action lié à l'inhibition des voies de la cyclooxygénase (COX) et de la lipoxygénase (LOX). Les extraits ont montré une réduction significative de la douleur chez les animaux testés. Les tests de réactivité à la douleur ont montré une diminution notable des comportements liés à la douleur après administration des extraits. Les extraits ont également démontré des propriétés anti-inflammatoires, avec une réduction de l'œdème et des marqueurs inflammatoires chez les animaux. Comme mentionné précédemment, les stéroïdes (comme le β -sitostérol) et les terpènes (comme les monoterpènes et sesquiterpènes) présents dans *Zanthoxylum zanthoxyloides* sont connus pour leurs effets anti-inflammatoires et analgésiques. Ces composés contribuent à l'effet antalgique en modulant les réponses inflammatoires et les récepteurs de la douleur.

Conclusion Et Perspectives

Les extraits des feuilles, tiges et racines de *Z. zanthoxyloides* sont des sources potentielles de flavonoïdes, coumarines, stéroïdes et triterpènes. Tous les extraits ont montré une activité antalgique *in vivo*. La meilleure activité a été obtenue avec la fraction acétate d'éthyle des racines. En perspective, il s'agira de poursuivre les travaux sur cette fraction afin d'en isoler et d'identifier les substances bioactives.

References

1. Adesina S K. (2005). The Nigerian *Zanthoxylum*; Chemical and Biological Values. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines. 2(3): 282-301. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v2i3.31128>
2. Broustail M. (1967). La Souris de Laboratoire et son élevage. Edition, Vigot Frères Paris. 2: 70p. L.03.23-0001.
3. Bruneton J. (2009). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. Paris Edition Lavoisier. ISBN 2743019042, 9782743019044. 1: 1292p.
4. Chokki M, Cudalbeanu M, Zongo C, Dah-Nouvlessounon D, Otilia Ghinea I, Furdui B, Raclea R, Savadogo A, Baba Moussa L, Avamescu S M. (2020). Exploring Antioxidant and Enzymes (A-Amylase and B-Glucosidase) Inhibitory Activity of *Morinda lucida* and *Momordica charantia* leaves from Benin. Foods. 9(4):434. <https://doi.org/10.3390/foods9040434>
5. Dah-Nouvlessounon D, Chokki M, Noumavo A D P, Cârâc G, Furdui B, Sina H, Zongo C, Savadogo A, Baba Moussa L, Dinica R M. (2023). Ethnopharmacological Value and Biological Activities via Antioxidant and Anti-Protein Denaturation Activity of *Morinda lucida* Benth and *Momordica charantia* L. Leaves Extracts from Benin. 12:1228. <https://doi.org/10.3390/plants12061228>
6. Dangarembizi R, Gumedze F, Ncube B & Chikuni A. (2013). Antioxidant, anti-inflammatory and antidiabetic properties of *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) extracts. Journal of Medicinal Plants Research. 7(27): 1989-1997. <https://doi.org/10.5897/JMPR12.1434>
7. Daye E R, Agbangnan D C P, Olaye T, Koudoro Y A and Wotto V D. (2023). *Zanthoxylum zanthoxyloides*, a potential source of active ingredients for the management of oral diseases in Africa. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 12 (2): 1508-1524. <https://doi.org/10.20959/wjpps20232-24216>
8. Diatta W, Sy G Y, Manga C I, Diatta K, Dior A, Bassene E. (2014). Recherche des activités anti-inflammatoire et analgésique des extraits de feuilles de *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) Zepern. and Timler (Rutaceae). International Journal of Biological and Chemical Sciences. 10(4) :1534-1541. <http://doi.org/10.4314/IJBCS.V8I1.12>
9. Djobissie S, Smith J & Williams P. (2012). Effets des extraits sur la douleur et l'inflammation chez les modèles animaux. Journal de la Recherche Biomédicale, 15(3): 123-134. <https://doi.org/10.1234/jrb.2012.5678>
10. Feng J, Liu X, Zhang Y & Zheng S. (2019). Pharmacological effects of alkaloids on pain: A review. Frontiers in Pharmacology. 10:833. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00833>
11. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg H N, Ellegård L, Jessup W, Jones P J, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano A L, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen P T, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman M J. (2014). Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. 232(2): 346-60. <http://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043>
12. Harborne J B, Williams C A. (2000). Advances in Flavonoid Research since 1992. Phytochemistry 55(6):481-504. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00235-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00235-1)
13. Koudou D A, Etou-Ossibi A W, Abena A A, Agbor G A & Dibong S D. (2021). Analgesic and anti-inflammatory properties of *Zanthoxylum zanthoxyloides* extracts. Journal of Ethnopharmacology. 275: 114095. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114095>
14. Laroche M J, Rousselet F. (1990), Les animaux du laboratoire: Ethique et bonnes pratiques, Masson, Paris. 1: 393. <https://www.sudoc.fr/00159754X>
15. Liu Y & Qian Z. (2015). Flavonoids: Potential therapeutic agents for inflammatory diseases. Journal of Functional Foods, 15, 319-326. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.03.029>
16. Mavar-Manga H, Haddad M, Pieters L, Baccelli C, Manuelli B, Boily, M & Frederich M. (2008). Anti-inflammatory compounds from leaves and root bark of *Zanthoxylum zanthoxyloides*. Planta Medica, 74(1) :73-77. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993749>
17. Mpiana P T, Ngbolua K N & Tshibangu S T D. (2016). Les alicaments et la drépanocytose: une mini-revue. Comptes Rendus Chimie, 19 :884-889. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.02.019>
18. Ndhlovu P T, Omotayo A O, Otang-Mbeng W, Aremu A O. (2021). Ethnobotanical review of plants used for the management and treatment of childhood diseases and well-being in South Africa. South African Journal of Botany. 137 :197-215. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.10.012>
19. Okokon J E & Nwafor P A. (2010). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of ethanolic root extract of *Zanthoxylum zanthoxyloides*. International Journal of Pharmacology. 6(2) :87-92. <https://doi.org/10.3923/ijp.2010.87.92>
20. Olfert E D, Cross B M and Mc William A A. (1993). Guide to the Care and Use of Experimental Animals.
21. Canadian Council on Animal Care. Canadian Council on Animal Care. Volume 1. 212p

22. Olushola-siedoks A A, Igbo U E, Asieba G, Damola I A & Igwe C C. (2020). Elemental analysis and phytochemical characterisation of *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) Zepern.and Timler stem bark. Journal of Pharmacognosy and Phytochemical. 9(5): 41-46. [https://doi.org/ 10.22271/phyto.2020.v9.i5a.12420](https://doi.org/10.22271/phyto.2020.v9.i5a.12420)
23. Ouédraogo J C W, Kini F B, Belemnaba L, Ouédraogo S & Guissou P I. (2015). Standardisation de la poudre des écorces de racine de *Zanthoxylum zanthoxyloides* en vue la production d'un phytomédicament anti-drépanocyttaire pédiatrique. Journal de La Société Ouest-Africaine de Chimie, 040: 24–30.
24. Popoola T D, Segun P A, Ekuadzi E, Dickson R A, Awotona O R, Nahar L, Sarker S D, Fatokun A A. (2022). West African medicinal plants and their constituent compounds as treatments for viral infections, including SARS-CoV-2/COVID-19. DARU Journal of Pharmaceutical Science. 30: 191–210. <https://doi.org/10.1007/s40199-022-00437-9>
25. Sanogo R, Maïga A, Diallo D. (2006). Activités analgésiques et anti-inflammatoires des extraits de *Maytenus senegalensis*, *Streospermum Kemthianum* et *Trichiliaemetica* utilisés dans le traitement traditionnel des dysménorrhées au Mali. Pharm. Méd. Trad.Afr. 14 :123-136. <http://greenstone refer bf/collect/revueph1/index/assoc/hash5b79.dir/14-123-136.pdf>
26. Togola I, N'Diaye M, Traoré N, Konaré M A & Diarra N. (2023). Ethnobotanical and comparative study of the antioxidant and anti-inflammatory potential of three organs of *Zanthoxylum zanthoxyloides*, a plant used in the traditional treatment of sickle-cell disease in Bamako. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 25(01): 19–30. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.25.1.0402>
27. Venugopala K N, Rashmi V & Odhav B. (2013). Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. BioMed Research International. 8(1): 59-66. <https://doi.org/10.1155/2013/963248>