

ORIGINAL ARTICLE

ACTIVITÉ ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE IN VIVO DE L'EXTRAIT AQUEUX DES ÉCORCES DE *Harungana Madagascariensis* DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME

In Vivo Analgesic and Antipyretic Activities of the Aqueous Bark Extract of *Harungana Madagascariensis* in the Treatment of Malaria

| Jeanne Akissi Koffi ^{1*} | Dominique Konan Tano ¹ | Alfred Aboi Kanga ² | Brice Kouakou Bla ² | et | William Yavo ¹ |

¹ Institut National de Santé Publique | BP V47 Abidjan 01 | Abidjan | Côte d'Ivoire |

² Université Félix Houphouët-Boigny | UFR Biosciences | Laboratoire de Pharmacodynamie Biochimique | Abidjan | Côte d'Ivoire |

| DOI: 10.5281/zenodo.18293873 | | Received September 07, 2025 | | Accepted December 19, 2025 | | Published December 25, 2025 | | ID Article | Koffi-Ref5-1-23ajiras070125 |

RESUME

Contexte : Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne, s'accompagnant systématiquement de fièvre et de douleurs nécessitant une prise en charge symptomatique. La complexité des schémas thérapeutiques actuels et leur coût élevé constituent des obstacles majeurs à l'observance thérapeutique. *Harungana madagascariensis* Lam. ex Poir. (Hypericaceae), plante médicinale largement utilisée en médecine traditionnelle africaine, possède une activité antipaludiale documentée, mais ses propriétés analgésique et antipyrétique demeurent insuffisamment caractérisées.

Objectif : Évaluer in vivo les activités analgésique et antipyrétique de l'extrait aqueux des écorces de *H. madagascariensis* chez des rongeurs, dans la perspective de développer un Médicament Traditionnel Amélioré pour la prise en charge intégrée du paludisme simple. **Méthode** : L'activité analgésique périphérique a été évaluée par le test de writhing à l'acide acétique (0,6% i.p.) chez 30 souris réparties en 5 groupes (n=6). L'activité analgésique centrale a été étudiée par le test du tail-flick (eau chaude à 55°C) chez 30 souris. L'activité antipyrétique a été évaluée chez 30 rats présentant une hyperthermie induite par injection sous-cutanée de levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*, 20%, 10 ml/kg). L'extrait aqueux a été administré par voie orale aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg. Le paracétamol (100-150 mg/kg) et la morphine (10 mg/kg) ont servi de références positives. Les données ont été analysées par le test t de Student ($P < 0,05$). **Résultats** : Dans le test de writhing, l'extrait aqueux a démontré une inhibition dose-dépendante des contractions abdominales, atteignant 82% à 400 mg/kg, significativement supérieure au paracétamol (65% à 100 mg/kg, $P < 0,001$). Le test du tail-flick a révélé une augmentation significative du temps de latence à 400 mg/kg après 30 minutes ($9,46 \pm 4,71$ s vs $2,02 \pm 0,6$ s pour le témoin, $P < 0,001$), 60 minutes ($13,46 \pm 1,48$ s vs $3,19 \pm 0,78$ s, $P < 0,001$) et 90 minutes ($13,85 \pm 1,71$ s vs $4,33 \pm 0,55$ s, $P < 0,001$). L'extrait a induit une réduction antipyrétique significative et soutenue de la température rectale aux trois doses testées, avec des effets comparables au paracétamol dès 60 minutes et maintenus jusqu'à 120 minutes post-administration ($P < 0,01$). **Conclusion** : L'extrait aqueux des écorces de *H. madagascariensis* possède des activités analgésique périphérique et centrale ainsi qu'antipyrétique significatives, validant scientifiquement son utilisation traditionnelle. Associées à l'activité antipaludiale documentée, ces propriétés positionnent *H. madagascariensis* comme un candidat prometteur pour le développement d'un médicament traditionnel amélioré destiné à la prise en charge intégrée et simplifiée du paludisme simple, potentiellement améliorant l'accessibilité thérapeutique et l'observance dans les zones d'endémie palustre africaine.

Mots-clés : *Harungana madagascariensis* ; Activité analgésique ; Activité antipyrétique ; Paludisme ; Test de writhing ; Test de tail-flick ; Médicament traditionnel amélioré ; Pharmacopée africaine.

ABSTRACT

Background: Malaria remains a major public health challenge in sub-Saharan Africa, consistently accompanied by fever and pain requiring symptomatic management. The complexity of current therapeutic regimens and their high cost constitute major barriers to treatment adherence. *Harungana madagascariensis* Lam. ex Poir. (Hypericaceae), a medicinal plant widely used in African traditional medicine, possesses documented antiparasmodial activity, but its analgesic and antipyretic properties remain insufficiently characterized. **Objective**: To evaluate in vivo the analgesic and antipyretic activities of aqueous bark extract of *H. madagascariensis* in rodents, with a view to developing an Improved Traditional Medicine for integrated management of uncomplicated malaria. **Methods**: Peripheral analgesic activity was assessed using the acetic acid writhing test (0.6% i.p.) in 30 mice divided into 5 groups (n=6). Central analgesic activity was evaluated by the tail-flick test (hot water at 55°C) in 30 mice. Antipyretic activity was assessed in 30 rats with hyperthermia induced by subcutaneous injection of brewer's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*, 20%, 10 ml/kg). The aqueous extract was administered orally at doses of 100, 200, and 400 mg/kg. Paracetamol (100-150 mg/kg) and morphine (10 mg/kg) served as positive controls. Data were analyzed using Student's t-test ($P < 0.05$). **Results**: In the writhing test, the aqueous extract demonstrated dose-dependent inhibition of abdominal contractions, reaching 82% at 400 mg/kg, significantly superior to paracetamol (65% at 100 mg/kg, $P < 0.001$). The tail-flick test revealed significant increases in latency time at 400 mg/kg after 30 minutes (9.46 ± 4.71 s vs 2.02 ± 0.6 s for control, $P < 0.001$), 60 minutes (13.46 ± 1.48 s vs 3.19 ± 0.78 s, $P < 0.001$), and 90 minutes (13.85 ± 1.71 s vs 4.33 ± 0.55 s, $P < 0.001$). The extract induced significant and sustained antipyretic reduction of rectal temperature at all three doses tested, with effects comparable to paracetamol from 60 minutes and maintained until 120 minutes post-administration ($P < 0.01$). **Conclusion**: Aqueous bark extract of *H. madagascariensis* possesses significant peripheral and central analgesic as well as antipyretic activities, scientifically validating its traditional use. Combined with documented antiparasmodial

activity, these properties position *H. madagascariensis* as a promising candidate for developing an improved traditional medicine for integrated and simplified management of uncomplicated malaria, potentially improving therapeutic accessibility and adherence in African malaria-endemic areas.

Keywords: *Harungana madagascariensis*; Analgesic activity; Antipyretic activity; Malaria; Writhing test; Tail-flick test; Improved traditional medicine; African pharmacopoeia.

1. INTRODUCTION

Le paludisme demeure l'une des maladies parasitaires les plus dévastatrices à l'échelle mondiale, imposant des charges substantielles en termes de morbidité et de mortalité, particulièrement en Afrique subsaharienne. Selon le Rapport mondial sur le paludisme 2024 de l'Organisation mondiale de la Santé, environ 263 millions de cas et 597 000 décès sont survenus dans le monde en 2023, la Région africaine supportant une part disproportionnée – 94 % des cas et 95 % des décès (Organisation mondiale de la Santé, 2024). Ce fardeau persistant est concentré dans seulement 11 pays africains, dont la Côte d'Ivoire, où l'accès aux soins de santé, le coût des médicaments et l'émergence de résistances aux antipaludiques continuent de compromettre les efforts de contrôle (Li et al., 2024).

Au-delà de la parasitémie elle-même, le paludisme non compliqué se présente généralement avec une fièvre débilitante et des syndromes douloureux, incluant des céphalées et des myalgies, nécessitant une prise en charge symptomatique parallèlement au traitement antiparasitaire. Les directives actuelles de l'OMS recommandent l'utilisation d'agents antipyrétiques et analgésiques, principalement le paracétamol (acétaminophène), pour le contrôle de la fièvre et de la douleur chez les patients paludéens (Meremikwu et al., 2012). Cependant, les preuves concernant le bénéfice clinique de l'utilisation systématique d'antipyrétiques dans le paludisme demeurent controversées, certaines études suggérant que le paracétamol pourrait prolonger le temps de clairance parasitaire tout en offrant un bénéfice antipyrétique limité par rapport aux seules mesures de refroidissement mécanique (Brandts et al., 1997). Cette ambiguïté, associée au fardeau économique des régimes multithérapeutiques pour les populations aux ressources limitées, souligne la nécessité d'approches thérapeutiques intégrées qui traitent simultanément l'infection parasitaire et ses manifestations symptomatiques.

Dans ce contexte, la médecine traditionnelle à base de plantes a historiquement constitué une ressource de soins de santé primaires en Afrique, les plantes médicinales fournissant des options thérapeutiques accessibles, culturellement acceptées et souvent abordables (Willcox & Bodeker, 2011). La validation scientifique des remèdes antipaludiques traditionnels a donné lieu à des succès remarquables, notamment l'isolement de l'artémisinine à partir d'*Artemisia annua*, qui a révolutionné la chimiothérapie antipaludique (Willcox et al., 2004). De tels précédents ont catalysé une intensification de la recherche sur la flore médicinale africaine, en particulier les espèces démontrant des propriétés thérapeutiques multiples qui pourraient traiter simultanément la charge parasitaire et les symptômes associés dans une formulation unique. *Harungana madagascariensis* Lam. ex Poir. (Hypericaceae), largement distribuée à travers l'Afrique tropicale et Madagascar, a été largement utilisée en médecine traditionnelle pour diverses affections incluant le paludisme, la fièvre, la diarrhée, l'anémie et les troubles inflammatoires (Happi et al., 2020). Les enquêtes ethnopharmacologiques documentent de manière cohérente son utilisation pour le traitement du paludisme dans plusieurs régions africaines (Iwalewa et al., 2008). De manière critique, des investigations phytochimiques et pharmacologiques antérieures ont corroboré plusieurs bioactivités des extraits d'*H. madagascariensis*. Iwalewa et collaborateurs (2008) ont démontré une activité antiplasmodiale significative des extraits d'écorce de tige contre *Plasmodium yoelii* chez la souris et des isolats de *Plasmodium falciparum* *in vitro*, tandis que Ndjakou Lenta et collaborateurs (2007) ont isolé des dérivés d'anthrone, notamment la bazouanthrone, présentant des effets antiplasmodiaux puissants ($CI_{50} = 1,80 \mu M$) contre des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine. De plus, Kengni et collaborateurs (2016) ont validé les propriétés antityphoïdiques des extraits aqueux de feuilles, démontrant une efficacité contre les espèces de *Salmonella* avec des profils de sécurité acceptables dans des modèles de rongeurs. Ces résultats corroborent les modes d'utilisation traditionnelle et suggèrent que *H. madagascariensis* possède une activité antimicrobienne pharmacologiquement pertinente.

Cependant, malgré l'efficacité antipaludique documentée, les propriétés analgésiques et antipyrétiques d'*H. madagascariensis* – cruciales pour une prise en charge complète des symptômes du paludisme – demeurent insuffisamment caractérisées. Nwodo (1989) a fourni des preuves préliminaires d'activités anti-inflammatoires et analgésiques dans les extraits d'écorce de tige, mais une évaluation systématique utilisant des modèles *in vivo* standardisés fait défaut. Étant donné que la fièvre et la douleur sont des manifestations cardinales du paludisme non compliqué, une démonstration scientifiquement validée de ces activités renforcerait substantiellement la justification du développement d'*H. madagascariensis* en tant que Médicament Traditionnel Amélioré (MTA) pour la prise en charge intégrée du paludisme. Une telle approche pourrait répondre aux défis simultanés d'accessibilité thérapeutique, de résistance aux médicaments et d'observance thérapeutique en consolidant les propriétés antiparasitaires, antipyrétiques et analgésiques au sein d'une formulation unique, culturellement acceptée et économiquement viable.

Cette étude visait donc à évaluer rigoureusement les activités analgésiques et antipyrétiques des extraits aqueux d'écorce d'*H. madagascariensis* en utilisant des modèles murins établis, avec l'objectif de fournir un soutien fondé sur

des preuves à son utilisation traditionnelle dans la prise en charge symptomatique du paludisme. Nous avons employé le test des contorsions induites par l'acide acétique pour évaluer l'activité analgésique périphérique, le test du retrait de la queue pour les effets analgésiques centraux, et l'hyperthermie induite par la levure de bière pour évaluer les propriétés antipyrétiques. Les résultats rapportés ici contribuent au corpus croissant de preuves soutenant le développement rationnel de plantes médicinales africaines comme ressources thérapeutiques complémentaires ou alternatives pour le contrôle du paludisme, particulièrement dans les contextes endémiques aux ressources limitées.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Matériel

2.1.1. Matériel végétal et biologique

Le matériel végétal est composé des écorces de *Harungana madagascariensis* (Figure 1). Le matériel biologique est composé de souris et de rats (Figure 2). Nous avons utilisé 60 souris pesant de 20 à 25 g avec un poids moyen de 22,55 g et 30 rats pesant de 101 à 200 g avec un poids moyen de 128,73g.



Figure 1 : Feuilles, Poudre et macéré d'*Harungana madagascariensis*.



Figure 2 : *Rattus norvegicus* utilisés pour l'activité antipyrétique.

2.1.2. Matériel technique

Les équipements, ci-après, ont été utilisés pour la réalisation de cette étude.

- Thermomètre électronique digital TMP 812 RS™ (Panlab) pour la prise de température.
- Étuve de marque Memmert™ pour le séchage des extraits de *H. madagascariensis*.
- Cage d'isolement adaptée aux rats.
- Balance de précision de marque Ohaus™ pour la pesée des extraits de *H. madagascariensis*.
- Mortier de laboratoire en céramique pour la trituration des extraits secs à administrer.
- Entonnoirs ; béciers ; papier à filtre et coton hydrophile ; marqueur à encre.
- Ballons à fond rond pour réaliser la décoction ; plaque chauffante.

2.1.3. Réactifs et solvants

Différents solvants et réactifs ont été utilisés pour réaliser les expériences. Ce sont :

- Eau distillée pour la préparation des extraits fournie par le Centre de Recherche de Lutte contre le Paludisme (CRLP) et la Solution de NaCl à 0,9% achetée en pharmacie ;
- Levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*) de Arkopharma achetée en pharmacie (numéro de lot : H04763A et date de péremption octobre 2022) ;
- Paracétamol (Doliprane®) comprimé sec dosé à 1000 mg également acheté en pharmacie (numéro de lot : 1174 et date de péremption janvier 2022).

2.2. Méthode

2.2.1. Récolte des échantillons

Les échantillons ont été récoltés à Moronou, localité située dans le centre de la Côte d'Ivoire à 30 Km de Toumodi et à 175 km d'Abidjan. Les échantillons séchés à l'ombre et à l'air libre pendant deux à trois semaines puis broyés jusqu'à l'obtention d'une poudre fine à l'aide d'un broyeur. Les poudres fines obtenues ont été conservées à la température ambiante dans des bocaux en verre pour éviter les moisissures.

Méthode d'obtention de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* : L'extraction des principes actifs des poudres fines d'écorces de *Harungana madagascariensis* a été réalisée selon la méthode de Zirih et al., (2003). La macération effectuée a consisté à laisser la poudre des écorces de *Harungana madagascariensis* en contact prolongé avec l'eau distillée pour en extraire les principes actifs. En vue d'accélérer la macération, un blender rotatif fonctionnant à température ambiante a été utilisé.

2.2.2. Etude pharmacologique

L'activité analgésique de l'extrait aqueux des écorces *Harungana madagascariensis* a été étudiée chez les souris *in vivo* sur des douleurs expérimentales au Laboratoire de Biologie Animale de l'UFR des Sciences Naturelles de l'Université Nangui Abrogoua. L'activité antipyrétique de l'extrait aqueux des écorces de *Harungana madagascariensis* a été étudiée chez les rats *in vivo* sur la fièvre expérimentale induite par la levure de bière au Laboratoire Pharmacologie à de l'UFR des sciences biologiques et pharmaceutiques.

2.2.2.1. Préparation des produits à tester et voie d'administration

L'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* a été dissout dans de l'eau distillée, et administré par voie orale chez la souris et les rats aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg. Le volume de solvant utilisé, le NaCl à 0.9 % contenant le produit à administrer a été fixé à 10 ml/kg de poids corporel (Kouakou-Siransy et al., 2010).

2.2.2.2. Étude de l'activité analgésique périphérique de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* sur la douleur provoquée par l'acide acétique

Le test de writhing nous a permis de mener cette activité. Pour provoquer une douleur expérimentale, une solution d'acide acétique (0,6 %) a été injectée par voie intrapéritonéale chez la souris. Trente 30 souris de poids moyen de 22.55 g repartis en 5 lots (6 souris par lot) ont été mis à jeûn toute la nuit. L'administration des différents traitements a été effectuée de la manière suivante :

Trente minutes après, 10 ml/kg d'une solution d'acide acétique (0,6 %) ont été injectés par voie intra péritonéale. Ensuite, chaque souris a été placée dans un bocal en verre de 14 cm de diamètre et de 30 cm de hauteur pendant 15 min. Le nombre de contorsions de tous les animaux des lots témoins et des lots traités ont été observé et enregistré (Hang, 2007). Le pourcentage d'inhibition des crampes (PI) est calculé selon la formule suivante :

$$PI = [(NCTe - NCTr) / NCTe] \times 100 \quad (1)$$

PI : pourcentage d'inhibition des crampes ;

NCTe : nombre moyen des contorsions dans le lot témoin ;

NCTr : nombre moyen des contorsions dans le lot traité.

Tableau 1: Doses administrées aux souris, activité analgésique périphérique.

Groupes	Traitements	Doses
01	Traité par NaCl à 0,9 % (témoin négatif)	10 ml/kg
02	Traité par le paracétamol (témoin positif)	100 mg/kg
03	Traité par l'extrait aqueux	100 mg/kg
04	Traité par l'extrait aqueux	200 mg/kg
05	Traité par l'extrait aqueux	400 mg/kg

2.2.2.3. Étude de l'activité analgésique centrale de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* sur la douleur provoquée par l'eau chaude.

L'activité de *Harungana madagascariensis* a été étudiée sur une douleur expérimentale provoquée par la chaleur. Trente 30 souris de poids moyen de 22.55 g repartis en 5 lots (6 souris par lot) ont été mis à jeûn toute la nuit. L'administration des différents traitements a été effectuée de la manière suivante :

Après les différentes administrations, les souris ont été placées individuellement dans une boîte de contention qui laisse sortir 2 à 3 cm du bout de leur queue. Le temps entre l'immersion et le retrait de la queue a été enregistré après 30 ,60 ,90 et 120 min de l'administration de ces produits. La queue de la souris a été plongée dans de l'eau chaude maintenue à la température de 55 °C 5 (Haque et al., 2014). Pour éviter les dommages tissulaires causés par la chaleur, le temps maximal d'immersion de la queue de la souris a été fixé à 15 s (Mishra, et al., 2012). Le temps de retrait de la queue de tous les animaux a été enregistré. Le pourcentage d'augmentation du temps de latence déterminé pour chaque dose par la formule suivante :

$$PA = [(Tps\ témoin - Tps\ traité) / Tps\ témoin] \times 100 \quad (2)$$

Tableau 2: Doses administrées aux souris, activité analgésique centrale.

Groupes	Traitements	Doses
01	Traité par NaCl à 0,9 % (témoin négatif)	10 ml/kg
02	Traité par la morphine (témoin positif)	10 mg/kg
03	Traité par l'extrait aqueux	100 mg/kg
04	Traité par l'extrait aqueux	200 mg/kg
05	Traité par l'extrait aqueux	400 mg/kg

2.2.2.4. Étude de l'activité antipyrétique de *Harungana madagascariensis*.

L'activité antipyrétique de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* a été évaluée chez les rats par la méthode d'hyperthermie induite par la levure de bière. La température rectale (initiale) de chaque rat a été enregistrée en utilisant un thermomètre digital (TMP 812 RS DIGITAL THERMOMETER) bien avant l'induction de la pyrexie par injection de 20% d'une suspension aqueuse de levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*) à raison de 10 ml/kg et dix-huit heures (18h) après administration de la levure de bière, la température rectale de chaque rat a été enregistrée. La pyrexie a été confirmée avec une augmentation de la température variant entre 0,3 °C et 0,5 °C. Les rats dont l'augmentation de la température était inférieure à 0,3 °C étaient exclus pour l'étude (Muhammad et al., 2012). En pratique, trente (30) rats respectant les critères de sélection de poids moyen de repartis en 6 lots (6 rats par lots) mis à jeun toute la nuit. L'administration des différents traitements a été effectuée de la manière suivante :

La température rectale de tous les animaux a été enregistrée toutes les heures pendant trois heures. A la fin du test tous les animaux ont reçu du paracétamol afin d'éviter toute résurgence de fièvre après l'étude. Le pourcentage de réduction de la pyrexie a été calculé selon la formule suivante :

$$R (\%) = [(Tp - Tn) / (Tp - Ti)] \times 100 \quad (3)$$

R (%) : Pourcentage de réduction de la pyrexie,

Tp: température après induction de la pyrexie,

Tn: température après x temps,

Ti : température initiale.

Tableau 3 : Doses administrées aux rats, activité antipyrétique.

Groupes	Traitements	Doses
01	Traité par NaCl à 0,9 % (témoin négatif)	10 ml/kg
02	Traité par le paracétamol (témoin positif)	150 mg/kg
03	Traité par l'extrait aqueux	100 mg/kg
04	Traité par l'extrait aqueux	200 mg/kg
05	Traité par l'extrait aqueux	400 mg/kg

2.2.3. Analyses statistiques et traitement des résultats

Les analyses ont été effectuées grâce au logiciel GraphPad Prism 6 Software (San Diego, CA, USA). Les résultats issus de ces tests ont été exprimés en moyenne $\pm$ écart type réduit ($\bar{m} \pm$ e.s.m). Ces moyennes ont été comparées entre elles en utilisant le test-t de Student, avec un degré de signification de $P < 0,05$.

3.RESULTATS

3.1.Effet de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* sur la douleur provoquée par la solution d'acide acétique pour évaluer l'activité analgésique périphérique.

L'injection intrapéritonéale de la solution d'acide acétique à 0,6 % provoque des mouvements d'étirement des pattes postérieures et des torsions de la musculature dorsoabdominale. Ces réactions musculaires ont été observées et leur nombre a été compté pendant 15 min. Le nombre de contorsions observées chez les témoins est supérieur à celui des animaux traités avec l'extrait. Chez le lot témoin le nombre de contorsions dorso abdominales est égal à $28 \pm 2,53$ pendant les 15 min d'observation, contre $25 \pm 3,57$ ns ; $15,17 \pm 5,56$ et $5,16 \pm 2,5$ chez les souris traitées avec l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* aux doses respectives de 100, 200 et 400 mg/kg. ($P < 0,05$) Avec la dose de 400 mg /kg, nous avons nettement significatif égal à $5,16 \pm 2,5$ par rapport à notre référence qui est le paracétamol qui lui est égal à $9,33 \pm 3,07$ (**Figure 3**).

❖ En légende pour une meilleure compréhension de la figure du résultat :

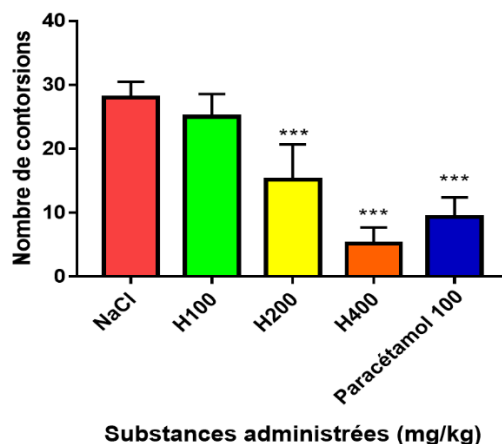


Figure 3 : Variation du nombre de contorsions abdominales chez les souris en fonction des doses. *** : effet très significatif ($p < 0,001$); **H.100** : dose de 100 mg/kg ; **H.200** : dose de 200 mg/kg ; **H.400** : dose de 400 mg/kg.

Evaluation de l'activité analgésique périphérique de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* L'injection d'une solution d'acide acétique par voie intrapéritonéale provoque une douleur chez la souris. L'acide acétique provoque une sensation douloureuse qui se manifeste par un mouvement d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorsoabdominale chez les souris considérées comme des réflexes témoignant d'une douleur viscérale. D'après les résultats que nous avons obtenus, le nombre de contractions abdominales chez les souris traitées par l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* diminue par rapport à celui du lot témoin, ce qui nous permet de dire que notre plante d'étude possède une activité analgésique périphérique. Nous constatons également que l'activité analgésique est meilleure à la dose de 400mg /kg de l'extrait. De plus cette activité est nettement plus significative que la substance de référence

3.2. Effet de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* sur la douleur provoquée par la chaleur pour évaluer l'activité analgésique centrale.

Lorsque la queue de la souris est plongée dans l'eau chaude, la souris réagit en retirant sa queue. Le temps de latence avant le retrait de la queue chez les animaux traités avec l'extrait est supérieur à celui du témoin. Il est égal à $2,02 \pm 0,6$ chez le témoin après un temps passé de 30 minutes contre $9,46 \pm 4,71$ chez les animaux traités avec l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* aux doses de 400 mg/kg ($P < 0,05$), aussi il est égal à $3,19 \pm 0,78$ chez le témoin après un temps passé de 60 minutes contre $5,23 \pm 1,26$ et $13,46 \pm 1,48$ chez les animaux traités avec l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* aux doses respectives de 200 et 400 mg/kg ($P < 0,05$); nous notons aussi il est égal à $4,33 \pm 0,55$ chez le témoin après un temps passé de 90 minutes contre $13,85 \pm 1,71$ chez les animaux traités avec l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* aux doses 400 mg/kg ($P < 0,05$) par contre la différence n'est pas significative chez les animaux traités avec l'extrait à la dose de 100 mg/kg après un temps de 30 minutes soit $5,94 \pm 1,33$ ns et $6,18 \pm 1,33$ ns après un temps de 90 minutes; la différence n'est pas significative également chez les animaux traités avec l'extrait à a dose de 200 mg /kg après un temps de 30 minutes soit $2,68 \pm 0,96$ ns et $4,22 \pm 1,65$ ns après un temps de 90 minutes (Tableau 4).

Tableau 4 : Effet de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* aux différentes doses sur la douleur provoquée par la chaleur.

Temps	Eau distillée	Extraits			
		Morphine	H.100	H.200	H.400
30 min	$2,02 \pm 0,6$	$14,56 \pm 1,9^{***}$	$5,94 \pm 1,3^{***}$	$2,68 \pm 0,96^{ns}$	$9,46 \pm 4,71^{**}$
60 min	$3,19 \pm 0,78$	$13,99 \pm 0,76^{***}$	$5,23 \pm 1,26^{**}$	$3,93 \pm 1,36^{ns}$	$13,46 \pm 1,48^{***}$
90 min	$4,33 \pm 0,55$	$10,38 \pm 1,65^{***}$	$6,18 \pm 1,33^{*}$	$4,22 \pm 1,65^{ns}$	$13,85 \pm 1,71^{***}$

ns: non significatif *; $P < 0,05$ (significatif) ; ** : $P < 0,01$ (hautement significatif) ; *** : $P < 0,001$ (très hautement significatif) ; **H.100** : dose de 100 mg/kg, **H.200** : dose de 200 mg/kg, **H.400** : dose de 400 mg/kg .

Dans la deuxième série de tests, nous avons utilisé la chaleur appliquée au niveau de la queue de l'animal comme stimulus pour provoquer la douleur. Ce stimulus génère un influx douloureux sous forme de potentiel d'action au niveau de la moelle épinière. Le potentiel d'action est conduit vers le système nerveux central, lieu de perception du message douloureux. D'après nos résultats, l'extrait aqueux de *Harungana madascariensis* augmente le temps de retrait de la queue de la souris. Ceci signifie que le réflexe de l'animal est retardé, autrement dit, la perception de la douleur est inhibée. Cette augmentation du temps de réaction des souris face à la douleur provoquée par la chaleur chez les lots

traités avec l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* par rapport à celui du groupe témoin indique un effet analgésique central de l'extrait. L'effet analgésique de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis* pourrait être dû à la présence des alcaloïdes ou des flavonoïdes.

3.3. Effet antipyrétique de l'extrait *Harungana madagascariensis* sur la pyrexie provoquée par la levure de bière

Les résultats de l'effet des extraits aqueux de *Harungana madagascariensis* sur l'hyperthermie induite par la levure de bière chez le rat sont résumés dans le (Tableau 2). Nous notons que la différence n'est pas significative chez les animaux traités avec l'extrait à la dose de 100 mg/kg après un temps de 30 minutes soit $37,22 \pm 0,64$ et après un temps de 60 minutes soit $36,56 \pm 0,61$ par rapport au témoin positif contre respectivement soit $35,64 \pm 0,11$ et $35,52 \pm 0,21$ mais par contre la température prise après un temps de 90 minutes et de 120 minutes avec l'extrait à la dose de 100mg/kg, la différence est significative et les valeurs sont de $35,74 \pm 0,62$ et de $36,22 \pm 1,24$. Nous constatons également que la différence est significative chez les animaux traités avec l'extrait à la dose de 200 mg/kg et de 400 mg/kg après un temps de 60 ;90 et 120 minutes et les valeurs respectives sont les suivantes : Pour l'extrait à 200mg/kg il est égal à $35,46 \pm 1,3$; $35,52 \pm 0,69$; $36,02 \pm 1,37$ Pour l'extrait à 400mg/kg il est égal à $35,74 \pm 0,42$; $36,04 \pm 0,73$; $36,94 \pm 0,81$.

Tableau 5 : Effet de l'extrait aqueux de *Harungana magagascariensis* aux différents doses sur l'hyperthermie induite par la levure de bière chez les rats.

Température	Eau distillée	Extrait			
		Paracétamol	H.100	H.200	H.400
T initiale	$35,86 \pm 0,90$	$34,98 \pm 0,74$	$35,16 \pm 0,51$	$35,5 \pm 0,44$	$35,5 \pm 0,4$
T post-induction	$37,18 \pm 0,73$	$36,3 \pm 0,41$	$36,48 \pm 0,35$	$36,82 \pm 0,19$	$36,86 \pm 0,11$
T 30 min	$37,24 \pm 0,64$	$35,64 \pm 0,11^{***}$	$37,22 \pm 0,64^{ns}$	$36,6 \pm 1,55^{ns}$	$36,8 \pm 0,72^{ns}$
T 60 min	$37,34 \pm 0,52$	$35,52 \pm 0,21^{***}$	$36,56 \pm 0,61^*$	$35,46 \pm 1,3^{**}$	$35,74 \pm 0,42^{***}$
T 90 min	$37,38 \pm 0,20$	$35,46 \pm 0,51^{***}$	$35,74 \pm 0,62^{***}$	$35,52 \pm 0,69^{***}$	$36,04 \pm 0,73^{**}$
T 120 min	$38,1 \pm 0,4$	$35,36 \pm 0,52^{***}$	$36,22 \pm 1,24^{**}$	$36,02 \pm 1,37^{**}$	$36,94 \pm 0,81^*$

ns : non significatif * : $P < 0,05$ (significatif) ; ** : $P < 0,01$ (hautement significatif) ; *** : $P < 0,001$ (très hautement significatif) ;

H.100 : dose de 100 mg/kg, H.200 : dose de 200 mg/kg, H.400 : dose de 400 mg/kg .

4. DISCUSSION

Les résultats de la présente étude apportent des preuves scientifiques substantielles sur les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'extrait aqueux des écorces de *Harungana madagascariensis*, validant ainsi son utilisation traditionnelle dans la prise en charge symptomatique du paludisme. Ces observations revêtent une importance particulière dans le contexte africain où le paludisme simple s'accompagne systématiquement de manifestations douloureuses et fébriles nécessitant une approche thérapeutique intégrée.

Activité analgésique périphérique

L'extrait aqueux de *H. madagascariensis* a démontré une activité analgésique périphérique remarquable dans le test de writhing à l'acide acétique, avec un effet inhibiteur de 82% à la dose de 400 mg/kg, surpassant significativement l'effet du paracétamol (65% à 100 mg/kg). Le test de writhing à l'acide acétique constitue un modèle validé pour l'évaluation de l'analgésie périphérique, où l'injection intrapéritonéale d'acide acétique provoque une libération de médiateurs inflammatoires endogènes incluant les prostaglandines, particulièrement la prostacycline (PGI_2), ainsi que l'histamine, la sérotonine et les bradykinines (Berkenkopf & Weichman, 1988). Ces médiateurs sensibilisent les nocicepteurs périphériques, entraînant les contractions abdominales caractéristiques observées chez les rongeurs. L'inhibition dose-dépendante de ces contractions par l'extrait suggère fortement une interférence avec la cascade de libération ou l'action de ces médiateurs pro-nociceptifs.

Les travaux de Oh-ishi et collaborateurs (1999) ont démontré que la PGI_2 représente le principal médiateur dans la réponse de writhing induite par l'acide acétique, agissant comme sensibilisant plutôt que comme agent nociceptif direct. L'inhibition supérieure de l'extrait par rapport au paracétamol suggère un mécanisme d'action plus large ou plus puissant sur la synthèse ou l'action des prostaglandines. Ces résultats corroborent les observations antérieures de Nwodo (1989) qui avait rapporté des propriétés analgésiques de *H. madagascariensis*, bien que cette étude pionnière n'ait pas employé de modèles standardisés contemporains.

Activité analgésique centrale

Le test du tail-flick, utilisant un stimulus thermique nociceptif, a révélé que l'extrait aqueux de *H. madagascariensis* possède également une activité analgésique centrale. L'augmentation significative du temps de latence au retrait de la queue, particulièrement marquée à la dose de 400 mg/kg ($9,46 \pm 4,71$ secondes à 30 minutes contre $2,02 \pm 0,6$ secondes pour le témoin), indique une modulation des voies nociceptives centrales. Le test du tail-flick évalue

spécifiquement l'analgésie méditée au niveau spinal et supraspinal, impliquant principalement des mécanismes opioïdiques, bien que d'autres systèmes neurotransmetteurs puissent également y contribuer (Ambrosio et al., 2008).

Les études pharmacologiques ont établi que l'effet analgésique dans le tail-flick test implique principalement l'activation de récepteurs opioïdes μ (mu) au niveau central, avec une contribution importante des structures cérébrales prépondérantes sur les mécanismes spinaux (Abbott et al., 2004). L'augmentation progressive du temps de latence observée sur 90 minutes suggère que l'extrait ou ses métabolites actifs exercent une action soutenue sur ces voies nociceptives centrales. Bien que nos données ne permettent pas de confirmer directement l'implication des récepteurs opioïdes, la puissance de l'effet analgésique et son profil temporel sont compatibles avec une modulation opioïdique, comme suggéré précédemment pour d'autres alcaloïdes végétaux (Balbani et al., 2017).

Activité antipyrétique

L'extrait aqueux a démontré une activité antipyrétique significative dans le modèle d'hyperthermie induite par la levure de bière, avec une réduction thermique comparable au paracétamol à partir de 60 minutes post-administration aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg. Le modèle de pyrexie induite par *Saccharomyces cerevisiae* représente un standard validé pour l'évaluation d'agents antipyrétiques, car il mime la fièvre pathogénique par stimulation de la synthèse de prostaglandines et de cytokines pro-inflammatoires (Dangarembizi et al., 2017). Les travaux récents de Dangarembizi et collaborateurs (2017) ont élucidé les bases mécanistiques de ce modèle, démontrant que l'administration sous-cutanée de levure de bière induit une élévation dose-dépendante de l'interleukine-6 (IL-6), du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), et des enzymes limitantes de la synthèse prostaglandique, notamment la cyclooxygénase-2 (COX-2) et la prostaglandine E synthase microsomale (mPGES), tant au niveau périphérique que dans l'hypothalamus.

La prostaglandine E₂ (PGE₂), synthétisée par ces enzymes, agit au niveau des neurones thermorégulateurs de l'aire préoptique ventromédiane hypothalamique (VMPO), réinitialisant le point de consigne thermique et déclenchant ainsi la réponse fébrile. L'effet antipyrétique de l'extrait, observé de manière significative dès 60 minutes et maintenu jusqu'à 120 minutes, suggère une inhibition effective de cette cascade pyrogénique. Le mécanisme d'action probable implique une inhibition de la synthèse des prostaglandines, similaire à l'action du paracétamol qui bloque l'activité enzymatique de la COX au niveau central, prévenant ainsi la production de PGE₂ dans l'hypothalamus (Botting & Ayoub, 2005). L'efficacité comparable de l'extrait au paracétamol, avec l'avantage additionnel d'une activité antiplasmodiale documentée (Iwalewa et al., 2008), renforce son potentiel comme agent thérapeutique multimodal pour le paludisme.

Mécanismes d'action potentiels

Les activités pharmacologiques observées peuvent être attribuées à la composition phytochimique riche de *H. madagascariensis*. Des études phytochimiques antérieures ont identifié dans les écorces de cette espèce une diversité de métabolites secondaires biologiquement actifs, notamment des anthrones, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des tanins et des saponines (Happi et al., 2020; Kouam et al., 2006). Les flavonoïdes, en particulier, possèdent des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires bien documentées, agissant principalement par inhibition des cyclooxygénases et réduction de la synthèse de prostaglandines (Xiao et al., 2016). Une revue systématique récente a confirmé que les flavonoïdes isolés de plantes médicinales représentent des candidats prometteurs pour le développement d'analgésiques naturels, avec des mécanismes d'action incluant l'inhibition de COX-1 et COX-2, la modulation de voies de signalisation pro-inflammatoires (NF- κ B, MAPK), et potentiellement l'activation de récepteurs opioïdes (Xiao et al., 2016).

Les alcaloïdes constituent également une classe de composés bioactifs abondants dans *H. madagascariensis* et possèdent des propriétés analgésiques par multiples mécanismes, incluant l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et l'interaction avec les systèmes opioïdiques centraux (Hassan et al., 2022). Les anthrones prénylés, composés signature du genre *Harungana*, pourraient également contribuer aux effets observés, bien que leurs mécanismes analgésiques et antipyrétiques nécessitent une investigation plus approfondie. L'action synergique de ces différentes classes de composés pourrait expliquer l'efficacité supérieure de l'extrait total par rapport au paracétamol dans le test de writhing.

Implications pour le traitement du paludisme

Ces résultats revêtent une pertinence clinique particulière dans le contexte du traitement du paludisme simple en Afrique subsaharienne. Le paludisme non compliqué s'accompagne systématiquement de fièvre et de céphalées, nécessitant l'association d'un antipaludique avec des agents antipyrétiques et analgésiques. Cependant, comme documenté dans la littérature, le rôle des antipyrétiques dans le paludisme demeure controversé. Des études cliniques ont démontré que le paracétamol, bien que largement prescrit, n'apporte pas de bénéfice antipyrétique supérieur à l'antipyrèse mécanique seule et pourrait même prolonger le temps de clairance parasitaire, potentiellement par diminution de la production de TNF et de radicaux oxygénés (Brandts et al., 1997). Néanmoins, les directives de l'OMS continuent de recommander le paracétamol pour le contrôle symptomatique de la fièvre en raison de considérations pragmatiques et de son profil de sécurité acceptable (Meremikwu et al., 2012).

H. madagascariensis présente l'avantage unique de combiner une activité antiplasmodiale démontrée avec des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Cette approche multimodale permettrait de simplifier le schéma thérapeutique, réduisant le nombre de médicaments administrés et améliorant potentiellement l'observance thérapeutique—un facteur critique dans la lutte contre le paludisme où la non-compliance contribue significativement à l'échec thérapeutique et à l'émergence de résistances. De plus, l'accessibilité et l'abordabilité de formulations à base de plantes pourraient résoudre les problèmes d'accès aux soins dans les zones rurales où les antipaludiques de synthèse demeurent financièrement inaccessibles pour une proportion importante de la population.

Limites et perspectives

Cette étude présente certaines limitations qui méritent d'être soulignées. Premièrement, les mécanismes moléculaires précis sous-tendant les activités observées n'ont pas été élucidés. Des études complémentaires utilisant des antagonistes spécifiques (naloxone pour les récepteurs opioïdes, inhibiteurs sélectifs de COX-1/COX-2) seraient nécessaires pour confirmer les voies pharmacologiques impliquées. Deuxièmement, l'identification et l'isolement des principes actifs responsables des effets analgésiques et antipyrétiques demeurent à réaliser. Des approches de fractionnement bio-guidé permettraient d'identifier les composés actifs et d'évaluer leurs contributions respectives à l'activité globale de l'extrait. Troisièmement, aucune évaluation toxicologique n'a été réalisée dans cette étude. Bien que *H. madagascariensis* soit traditionnellement utilisé sans toxicité manifeste, des études de toxicité aiguë et subaiguë conformes aux lignes directrices de l'OCDE seraient essentielles avant tout développement clinique. Enfin, l'extrapolation à l'utilisation humaine requiert des essais cliniques rigoureux évaluant l'efficacité, la sécurité et la posologie optimale chez des patients atteints de paludisme simple.

Malgré ces limitations, nos résultats fournissent une validation scientifique robuste des usages traditionnels de *H. madagascariensis* et ouvrent des perspectives prometteuses pour le développement d'un Médicament Traditionnel Amélioré (MTA) destiné à la prise en charge intégrée du paludisme simple. Les prochaines étapes devraient inclure : (i) le fractionnement et l'identification des composés bioactifs ; (ii) l'élucidation des mécanismes d'action moléculaires ; (iii) l'évaluation toxicologique complète ; (iv) le développement de formulations galéniques stables et standardisées ; et (v) la réalisation d'essais cliniques contrôlés randomisés évaluant l'efficacité et la sécurité chez des patients paludéens. Le succès de cette approche pourrait contribuer significativement à la valorisation de la pharmacopée africaine et offrir une alternative thérapeutique accessible, abordable et culturellement acceptée pour les populations les plus vulnérables.

3. CONCLUSION

Au terme de ce travail, nos résultats nous permettent d'affirmer que le macéré aqueux des écorces de *Harungana madagascariensis* possède des propriétés antipyrétiques et analgésiques. Selon nos résultats, nous pouvons noter qu'aussi bien aux doses fortes que faibles de l'extrait aqueux de *Harungana madagascariensis*, nous notons une bonne activité antipyrétique. Quant à l'activité analgésique, ce sont uniquement les doses fortes qui donnent une bonne activité. Les résultats obtenus dans ce travail marquent un point de départ vers la mise au point d'un Médicament Traditionnel Amélioré (MTA), ce qui est bénéfique pour la prise en charge du paludisme simple et signes associés. Cela nous permettra en effet de résoudre en une seule formulation la problématique de l'accessibilité des soins, de la résistance médicamenteuse et de l'observance du traitement. En perspective, dans la continuité de ce travail, nous envisageons de :

- étudier les activités antianémique et anti-inflammatoire de cet extrait.
- envisager une formulation galénique stable pour la mise au point d'un Médicament Traditionnel Amélioré (MTA).

Remerciement : Docteur KOFFI Akissi Jeanne tiens à remercier le Programme D'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique (PASRES) à travers le projet PASRES 215 pour le financement de cette étude.

6. REFERENCES

- Abbott, F. V., Franklin, K. B., & Westbrook, R. F. (2004). Supraspinal and spinal cord opioid receptors are responsible for antinociception following intrathecal morphine injections. *European Journal of Pharmacology*, 483(2-3), 175-186.
- Abbott, F., & Young, S. (1988). Effect of 5-hydroxytryptophan precursors on morphine analgesia in the formalin test. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 31(4), 855-860. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(88\)90399-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(88)90399-6)
- Ambrosio, E., Goldberg, S. R., & Elmer, G. I. (2008). Differential responses to morphine-induced analgesia in the tail-flick test. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 90(4), 537-545. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.04.020>
- Balbani, A., Stelzer, L. B., & Montovani, J. C. (2017). Evaluation of analgesic activity of Papaver libanoticum extract in mice: Involvement of opioids receptors. *Complementary Therapies in Medicine*, 31, 1-7.
- Berkenkopf, J., & Weichman, B. M. (1988). Production of prostacyclin in mice following intraperitoneal injection of acetic acid, phenylbenzoquinone and zymosan: Its role in the writhing response. *Prostaglandins*, 36(5), 693-709. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(88\)90014-7](https://doi.org/10.1016/0090-6980(88)90014-7)
- Botting, R., & Ayoub, S. S. (2005). COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 72(2), 85-87. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2004.10.005>
- Brandts, C. H., Ndjave, M., Graninger, W., & Kremsner, P. G. (1997). Effect of paracetamol on parasite clearance time in Plasmodium falciparum malaria. *The Lancet*, 350(9079), 704-709. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02255-1)
- Brandts, C. H., Ndjave, M., Graninger, W., & Kremsner, P. G. (1997). Effect of paracetamol on parasite clearance time in Plasmodium falciparum malaria. *The Lancet*, 350(9079), 704-709. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02255-1)

- Dangarembizi, R., Erlwanger, K. H., Mitchell, D., Hetem, R. S., & Maloiy, G. M. (2017). Brewer's yeast is a potent inducer of fever, sickness behavior and inflammation within the brain. *Brain, Behavior, and Immunity*, 68, 211-223. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.10.019>
- Hang, L. H., Shao, D. H., Yang, Y. H., Dai, T. J., & Zeng, Y. M. (2007). Spinal α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors may mediate the analgesic effects of emulsified halogenated anesthetics. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(11), 1121-1125.
- Happi, G. M., Tiani, G. L. M., Gbetnkoma, B. Y. M., Hussain, H., Green, I. R., Ngadjui, B. T., & Kouam, S. F. (2020). Phytochemistry and pharmacology of Harungana madagascariensis: Mini review. *Phytochemistry Letters*, 35, 103-112. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.11.013>
- Happi, G. M., Tiani, G. L. M., Gbetnkoma, B. Y. M., Hussain, H., Green, I. R., Ngadjui, B. T., & Kouam, S. F. (2020). Phytochemistry and pharmacology of Harungana madagascariensis: Mini review. *Phytochemistry Letters*, 35, 103-112. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.11.013>
- Haq, A., Zaman, A., Tahmina, Hossain, M., Sarker, I., Islam, S., & Baki, A. A. (2014). Evaluation of analgesic, anti-inflammatory and CNS depressant potential of *Dendrophthoe falcata* (Linn.) leaves extracts in experimental mice model. *American Journal of Biomedical Sciences*, 6(3), 139-156. <https://doi.org/10.5099/aj140300139>
- Hassan, F. I., Zezi, A. U., Danesi, M. A., & Shu'aibu, A. (2022). Potential therapeutic applications of plant-derived alkaloids against inflammatory and neurodegenerative diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 148, 112708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112708>
- Iwalewa, E. O., Omisore, N. O., Adewunmi, C. O., Gbolade, A. A., Ademowo, O. G., Nneji, C., Agboola, O. I., & Daniyan, O. M. (2008). Anti-protozoan activities of Harungana madagascariensis stem bark extract on trichomonads and malaria. *Journal of Ethnopharmacology*, 117(3), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.02.019>
- Iwalewa, E. O., Omisore, N. O., Adewunmi, C. O., Gbolade, A. A., Ademowo, O. G., Nneji, C., Agboola, O. I., & Daniyan, O. M. (2008). Anti-protozoan activities of Harungana madagascariensis stem bark extract on trichomonads and malaria. *Journal of Ethnopharmacology*, 117(3), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.02.019>
- Iwalewa, E. O., Omisore, N. O., Adewunmi, C. O., Gbolade, A. A., Ademowo, O. G., Nneji, C., Agboola, O. I., & Daniyan, O. M. (2008). Anti-protozoan activities of Harungana madagascariensis stem bark extract on trichomonads and malaria. *Journal of Ethnopharmacology*, 117(3), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.02.019>
- Kengni, F., Fodouop, S. P. C., Tala, D. S., Djimeli, M. N., Fokunang, C., & Gatsing, D. (2016). Antitrypanosomal properties and toxicity evaluation of Harungana madagascariensis Lam (Hypericaceae) aqueous leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 179, 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.043>
- Kouakou-Siransy, G., Irie, N. G., Dally, I., Mohou, B., Kamenan, A., Kouakou, L., & Kablan Brou, J. (2010). Etude de l'activité analgésique de l'extrait méthanolique des feuilles de *Gossypium hirsutum* Linn. (Malvaceae). *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*, 11(1), 6-12.
- Kouam, S. F., Khan, S. N., Krohn, K., Ngadjui, B. T., Kapche, D. G., Yapna, D. B., Zareem, S., Moustafa, A. M., & Choudhary, M. I. (2006). Alpha-glucosidase inhibitory anthranols, kenganthranols A-C, from the stem bark of Harungana madagascariensis. *Journal of Natural Products*, 69(2), 229-233. <https://doi.org/10.1021/np050407n>
- Li, J., Docile, H. J., Fisher, D., Pronyuk, K., Mulenga, M., & Wang, J. (2024). Current status of malaria control and elimination in Africa: Epidemiology, diagnosis, treatment, progress and challenges. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 14(3), 561-579. <https://doi.org/10.1007/s44197-024-00228-2>
- Meremikwu, M. M., Oyo-Ita, A., Udoh, E. E., & Heslop, K. E. (2012). Antipyretic measures for treating fever in malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(11), CD002151. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002151.pub2>
- Meremikwu, M. M., Oyo-Ita, A., Udoh, E. E., & Heslop, K. E. (2012). Antipyretic measures for treating fever in malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(11), CD002151. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002151.pub2>
- Mishra, D., Ghosh, G., Kumar, P. S., & Panda, P. K. (2011). An experimental study of analgesic activity of selective COX-2 inhibitor with conventional NSAIDS. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4(1), 78-81.
- Muhammad, N., Saeed, M., & Khan, H. (2012). Antipyretic, analgesic and anti-inflammatory activity of *Viola betonicifolia* whole plant. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12, 1-8.
- Ndjakou Lenta, B., Ngouela, S., Fekam Boyom, F., Tantangmo, F., Feuya Tchouya, G. R., Tsamo, E., Gut, J., Rosenthal, P. J., & Connolly, J. D. (2007). Anti-plasmodial activity of some constituents of the root bark of Harungana madagascariensis LAM. (Hypericaceae). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 55(3), 464-467. <https://doi.org/10.1248/cpb.55.464>
- Nwodo, O. F. C. (1989). Antibiotic and anti-inflammatory analgesic activities of Harungana madagascariensis stem bark. *International Journal of Crude Drug Research*, 27(3), 137-140. <https://doi.org/10.3109/13880208909053942>
- Nwodo, O. F. C. (1989). Antibiotic and anti-inflammatory analgesic activities of Harungana madagascariensis stem bark. *International Journal of Crude Drug Research*, 27(3), 137-140. <https://doi.org/10.3109/13880208909053942>
- Oh-ishi, S., Ueno, A., Matsumoto, H., Murata, T., Ushikubi, F., & Narumiya, S. (1999). Evidence for involvement of prostaglandin I₂ as a major nociceptive mediator in acetic acid-induced writhing reaction: A study using IP-receptor disrupted mice. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 469, 273-278. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4793-8_39
- Willcox, M. L., Graz, B., Falquet, J., Sidibé, O., Forster, M., Diallo, D., & Diakité, C. (2004). Argemone mexicana decoction for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(5), 318-321. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2003.09.001>
- Willcox, M., & Bodeker, G. (2011). To what extent can traditional medicine contribute a complementary or alternative solution to malaria control programmes? *Malaria Journal*, 10(Suppl 1), S6. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-S1-S6>
- World Health Organization. (2024). *World malaria report 2024*. WHO. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>
- Xiao, X., Wang, X., Gui, X., Chen, L., & Huang, B. (2016). Natural flavonoids as promising analgesic candidates: A systematic review. *Chemistry & Biodiversity*, 13(11), 1427-1440. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600060>
- Zirih, G. N., Kra, A. K. M., & Guédé-Guina, F. (2003). Évaluation de l'activité antifongique *Microglossa pirifolia* (Lamarck, O. Kuntze) (Asteraceae) « PYMI » sur la croissance in vitro de *Candida albicans*. *Revue de Médecine et de Pharmacie*, 17, 11-18.



How to cite this article: Jeanne Akissi Koffi, Dominique Konan Tano, Alfred Aboua Kanga, Brice Kouakou Bla et William Yavo. ACTIVITÉ ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE IN VIVO DE L'EXTRAIT AQUEUX DES ÉCORCES DE Harungana Madagascariensis DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME. *Am. J. innov. res. appl. sci.* 2025; 22(6): 47-56. DOI : 10.5281/zenodo.18293873

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>