

ACTIVITÉS ANTIPYRÉTIQUE ET ANTI-NOCICEPTIVE IN VIVO DE L'EXTRAIT MÉTHANOLIQUE DES FRUITS DE *ROSA CANINA L.*

Samira FETNI

Département de pharmacie, Faculté des sciences médicales, Université de Batna2, 05000, Algérie.

Email : s.fetni@univ-batna2.dz

Nabil BERTELLA

Département d'écologie et d'environnement, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université de Batna2, 05000, Algérie. Email : n.bertella@univ-batna2.dz

Résumé :

Les plantes médicinales sont largement utilisées dans le monde entier par les populations et sont source de nouveaux composants actifs, particulièrement intéressants dans le traitement de la douleur, de la fièvre et des processus inflammatoires. *R.canina* est une plante utilisée traditionnellement en Algérie comme des anti-inflammatoires et des antalgiques.

Le présent travail s'attache à évaluer l'activité antipyrétique et analgésique de l'extrait méthanolique de *R.canina* sur les rats. L'étude des actions antipyrétiques est menée afin de déterminer le potentiel de l'extrait en utilisant la méthode de pyrexie induite par des levures chez le rat. De manière similaire, L'étude des actions analgésiques in vivo est effectuée en utilisant un test de contorsion induit par l'acide acétique et un autre test avec plaque chauffante. Nos résultats ont montré l'effet antipyrétique de l'extrait méthanolique à travers une réduction considérable de la température rectale similaire à celui de l'acide acétyle salicylique. En effet, nous notons que l'effet doses 70 ou 100 mg/kg p.c. sont passées de 39.56/39.32 °C après 17h à 34.48/34.68°C ce qui démontre la qualité et la nature des molécules et leur efficacité. Nos travaux expérimentaux sur le traitement de certaines douleurs inflammatoire et troubles du système nerveux central, à partir des tests koster et de la plaque chauffante ont montré que l'extrait de *R.canina* possède une activité anti-nociceptive évidente dans tous les essais nociceptifs réalisés signifiant ainsi la présence d'activité périphérique et centrale élevées. Cette constatation appuie l'utilisation des fruits de *R.canina* en médecine traditionnelle.

Mots clés : *Rosa canina L.*, activité antipyrétique, activité anti-nociceptive, activité anti-inflammatoire.

Abstract :

Medicinal plants are widely used throughout the world by people and are a source of new active compounds, particularly useful in the treatment of pain, fever and inflammatory processes. *R.canina* plant is used traditionally in Algeria as anti-inflammatory and analgesic. This study aims to evaluate the antipyretic and analgesic activity of *R.canina* methanolic extract in rats. The study of antipyretic actions was carried out to determine the potential of the extract using the yeast-induced pyrexia method in rats. Similarly, in vivo analgesic actions study was performed using an acetic acid induced contortion test and a hot plate test. Regarding the observed antipyretic effect of *R.canina* methanolic extract, our results showed a considerable reduction in rectal temperature similar to that of acetyl salicylic acid. Note that dose effects of 70 or 100 mg / kg b.w. they went from 39.56/39.32° C after 17 h to reach 34.48/34.68° C demonstrates the quality and nature of the molecules and their effectiveness. Our experimental work on the treatment of certain inflammatory pains and disorders of the central nervous system, from koster and hot plate tests showed that the extract of *R.canina* had an anti-nociceptive activity evident in all the tests nociceptives produced, signifying the presence of high peripheral and central activity. This finding supports the use of *R.canina* fruits in traditional medicine.

Keywords : *Rosa canina L.*, antipyretic activity, anti-nociceptive activity, anti-inflammatory.

Introduction :

Les plantes médicinales sont utilisées partout dans le monde pour traiter diverses maladies, y compris l'inflammation, les maladies cardiaques, le cancer... Un grand nombre de plantes médicinales contiennent des composés présentant des propriétés thérapeutiques très importantes (Fetni et al., 2020 ; Fetni et al., 2018). L'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie a bénéficié d'un grand intérêt dans la recherche biomédicale. La phytothérapie nous épargne de l'apparition des effets secondaires observés souvent lors de l'utilisation des médicaments de synthèse chimique, (Akapa et al., 2014). Pour permettre l'utilisation vaste des plantes médicinales dans la médecine moderne, la recherche et le développement de nouveau traitement important est demandée (Alaoui et al., 2007). Cependant, l'information scientifique sur les activités biologiques des plantes médicinales, y compris *Rosa canina* est encore insuffisante. De ce fait, on a proposé cette étude, pour répondre à une demande très croissante des traitements à base de plantes médicinales et pour revenir à l'utilisation de produits naturels. A ce propos, la prise de conscience des fonctions écologiques, médicinales

et socio-économiques, nous ont amenée à élire cette plante médicinale comme objet de nos recherches.

Parmi les plantes médicinales du bassin méditerranéen on cite *R.canina*. En Algérie, les fruits de cette plante sont employés dans la médecine traditionnelle en tant que sources potentielles des composés sains. Les fruits de cette plante étaient largement consommés dans les milieux ruraux dont bien évidemment celui de la région de Batna. Ils sont également utilisés en thérapie préventive et dans la préparation de certains aliments tels que la confiture, boissons et boissons probiotiques. Le présent travail rentre dans le vaste cadre de la recherche de nouvelles substances naturelles extraites du règne végétal, et l'étude de leurs activités biologiques (antipyrétique et analgésique).

Matériels et Méthodes :

1. Standards et Réactifs

Tous les réactifs, standards et solvants de qualité analytique sont obtenus auprès de Sigma-Aldrich (Allemagne).

2. Matériel Végétal et Extraction des polyphénols

La récolte des fruits de la plante médicinale *R.canina* est effectuée dans la région de N'gaous à Batna (Est Algérien) durant le mois d'octobre 2016. Le tableau 1 résume les caractéristiques géographiques et bioclimatiques de la zone d'étude et de la station de récolte. La récolte du matériel végétal se fait en début de matinée, elle est nettoyée des débris et étalée sur du papier filtre puis laissée sécher à l'ombre à l'abri de la lumière et de l'humidité à température ambiante, pendant une semaine avant d'être utilisée pour l'extraction.

la préparation d'un extrait méthanolique est réalisée par l'utilisation des solvants organiques à polarité croissante (Diallo et *al.*, 2004). 60 g de poudre des fruits de *R.canina* sont extraits trois fois par 100 ml d'éther de pétrole pendant 48h. Après filtration, le résidu séché et soumis à une autre extraction avec 100 ml de chloroforme à trois reprises et une extraction trois fois avec 100 ml de méthanol. Les filtrats sont ensuite soumis à une évaporation à sec en utilisant l'évaporateur rotatif (HAHNVAPOR) à une température de 40°C et stocké dans l'obscurité à 4°C.

Plante	Lieu de la récolte	Etage bioclimatique	Altitude (m)	Latitude (Nord)	Longitude (Est)	Période de récolte
<i>R.canina</i>	Batna (N'gaous)	Semi-aride	770 m	35°33' 43"	5° 36' 39"	Octobre 2018

Tableau 1. Lieu DE RÉCOLTE DE LA PLANTE ET LES CARACTÉRISTIQUES GÉOGRAPHIQUES ET BIOCLIMATIQUES DE LA ZONE DE RÉCOLTE.

3. Activité antipyrétique

Des rats mâles sont répartis en quatre groupes de six chacun (Tableau. 2). L'induction de fièvre est provoquée après 17h à jeun par l'injection sous cutanée dans la région dorso-latérale d'une suspension aqueuse de levure (20%) à raison de 1ml/100g de poids corporel. Notons que nous procédons à la prise de la température rectale avant toute expérience. Les rats sont répartis selon l'homogénéité de température avant de procéder immédiatement après à la distribution puis l'administration des deux doses de l'extrait, médicament et eau distillée par voie intrapéritonéale. La mesure de la température rectale après 1h se poursuit chaque heure pendant les six premières heures (Akapa et al., 2014).

Groupes	Traitements	Doses
01	Témoin négatif	---
02	traité par l'acide acétylé salicylique	100 mg/kg
03	traité par l'extrait méthanolique	70 mg/kg
04	traité par l'extrait méthanolique	100 mg/kg

Tableau 2. DOSES ADMINISTRÉES AUX RATS, ACTIVITÉ ANTIPYRÉTIQUE.

4. Test de Koster

Ce test est utilisé pour l'étude des analgésiques périphériques. Il consiste à rechercher une éventuelle protection vis-à-vis des crampes et torsions abdominales provoquées par l'injection intrapéritonéale de 10ml/kg d'acide acétique à raison de 1 % chez le rat (Mohou et al., 2010). Des rats mâles sont répartis en quatre groupes, de six rats chacun (Tableau. 3). Les rats sont mis à jeun pendant 16h avant l'expérimentation avec un accès libre à l'eau. Après le traitement par le médicament et l'extrait, le nombre de torsions et étirements pour chaque animal ont été comptés pendant 30min en commençant 5 minutes après l'injection d'acide acétique. Pour chaque dose nous avons déterminé le pourcentage d'inhibition des crampes selon la formule suivante : % inhibition = [(Nb témoin- Nb traité)/ Nb témoin] X 100.

Groupes	Traitements	Doses
01	témoin négatif	---
02	traité par l'acide acétyle salicylique	100 mg/kg
03	traité par l'extrait méthanolique	70 mg/kg
04	traité par l'extrait méthanolique	100 mg/kg

Tableau 3. TRAITEMENTS DES GROUPES DE RATS, TEST DE KOSTER.

5. Test de la plaque chauffante

L'étude de l'action analgésique centrale de type morphine est basée sur le test de la plaque chauffante (Lavich *et al.*, 2005). Des rats mâles sont répartis en quatre groupes, de six rats chacun (Tableau.4). Il s'agit de vérifier la capacité des produits testés à protéger le rat contre la douleur thermique. Pour cela l'administration de l'extrait méthanolique est effectuée par une voie intrapéritonéale. Quelques minutes après les rats sont posés sur une plaque chauffante (Ugo Basile, Italie) maintenue à $55 \pm 0,1^\circ\text{C}$ et la mesure du temps de réaction est enregistrée suite à des réponses considérées qui sont : le léchage des pattes, le saut des animaux sur la plaque chauffante ou la tentative de sortir du cylindre qui protège le dispositif. Les autres comportements ne sont pas pris en compte. Le temps est enregistré après 15 min, 30 min , 45 min et 60 min après l'administration intrapéritonéale de l'extrait. Alternativement le temps de réaction est mesuré quand le rat est maintenu sur la plaque au maximum 20 secondes pour éviter les dommages aux tissus.

Groupes	Traitements	Doses
01	témoin négatif	---
02	traité par tramadol	30 mg/kg
03	traité par l'extrait méthanolique	70 mg/kg
04	traité par l'extrait méthanolique	100 mg/kg

Tableau 4. TEST DE LA PLAQUE CHAUFFANTE SUR LES DIFFERENTS GROUPES DE RATS.

6. Analyse statistique

Les résultats de tests effectués sont exprimés en moyenne \pm ET. L'analyse de variance (ANOVA) est utilisée pour tester les différences entre les groupes. Le test de comparaison multiple de Dunnett est utilisé pour déterminer la signification des différences entre les

valeurs moyennes des groupes de traitement au seuil de 0.05. Les études statistiques ont été analysées par le logiciel Spss 20.00.

Résultats :

1. Activité antipyrétique

L'injection de la suspension de levure de bière provoque une élévation de température rectale après 17 heures. En effet, chez les rats celle-ci est passée de 34.5 à 39.61°C. L'administration intrapéritonéale de l'extrait méthanolique à des doses de 70 et 100 mg/kg p.c. a réduit l'élévation de la température de manière significative, elle est passée de 39.56/39.32°C après 17h pour atteindre 34.48/34.68 °C à la 5^{ème} heure de mesure (Fig. 1). L'acide acétyle salicylique à une dose de 100mg/kg p.c. a abaissé la température rectale des rats hyperthermiques à (34.4 C°) à la 5^{ème} heure (Fig. 1).

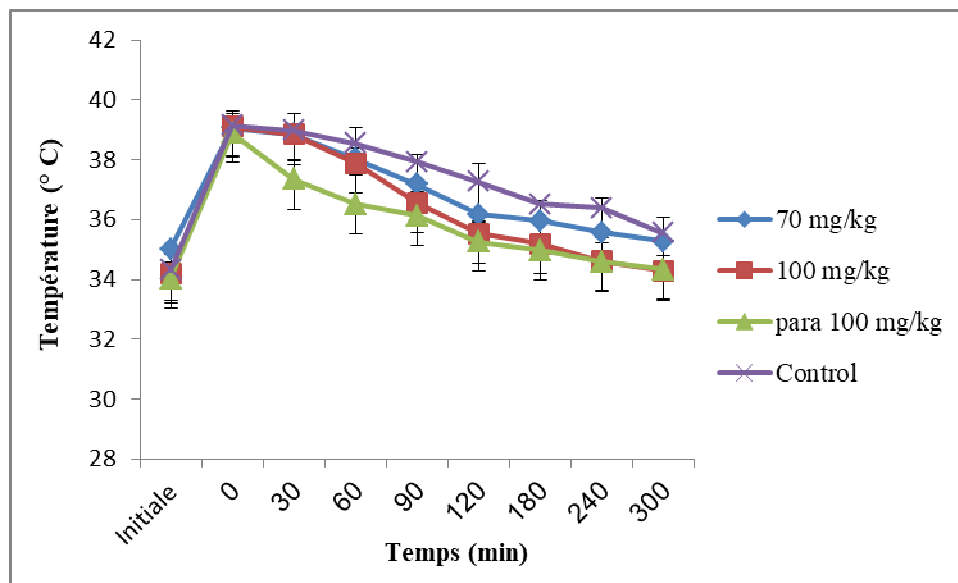


Fig1. EFFET DE L'EXTRAIT MÉTHANOLIQUE DANS L'HYPERTHERMIE INDUITE PAR LA LEVURE DE BIÈRE CHEZ LES RATS, LES VALEURS SONT EXPRIMÉES EN MOYENNE±ET, P<0,05 EST CONSIDÉRÉ SIGNIFICATIF PAR RAPPORT AU TÉMOIN.

2. Activité analgésique périphérique

Les effets de l'acide acétyle salicylique et de l'extrait méthanolique sur le nombre de contorsions provoqués par l'injection de l'acide acétique (1%) sont représentés dans le (Tableau.5). Nous notons la réduction du nombre de contorsions abdominales est dose-

dépendante. En effet, à la dose de 100 mg/kg p.c., induit une réduction très significatif ($p < 0.001$), celle-ci est de l'ordre de 68.06% pour l'extrait des fruits de *R.canina* et de l'ordre de 71.38% pour l'acide acétyle salicylique (Tableau. 5).

Groupes	Doses (mg/kg)	Nombre des contorsions abdominales	Pourcentage d'inhibition (%)
Contrôle	---	117.24±3.54	---
Extrait méthanolique	70	52.36±4.22	55.34**
Extrait méthanolique	100	37.45±3.68	68.06***
Acide acétyle salicylique	100	33.55±3.49	71.38***

Tableau 5. EFFET DE L'EXTRAIT MÉTHANOLIQUE SUR LES TORSIONS ABDOMINALES INDUITES PAR L'ACIDE ACÉTIQUE CHEZ LES RATS.

Chaque valeur est une moyenne±ET pour 6 rats dans chaque groupe. Les valeurs sont statistiquement significatives à * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ et *** $p < 0.001$. Les groupes traités sont comparés au groupe contrôle.

3. Activité analgésique centrale

Nos résultats reflétant l'action analgésique centrale de l'extrait méthanolique aux doses de 70 et 100 mg/kg de p.c. de *R.canina* lorsque les rats sont protégés par l'administration intrapéritonéale de l'extrait méthanolique sont consignés dans le (Tableau. 6). L'extrait méthanolique retarde significativement le temps de réaction des rats, c'est à dire qu'ils supportent plus la chaleur de la plaque chauffante. Le temps maximum de réaction de l'inhibition de la douleur est obtenu à la dose de 100 mg/kg p.c. qui est de 8.48±0.78 (s) à 45min du temps de mesure des réactions. A titre de comparaison le tramadol à 30 mg/kg p.c. sont temps de réaction à la douleur est de 8.97±1.22 (s) à 45min et 8.03±0.42 (s) à 60 min. Les résultats de l'activité analgésique centrale montrent que l'administration de l'extrait de *R.canina* atténue très significativement ($p < 0.001$) la douleur centrale chez les rats, comme indiqué dans le (Tableau. 6).

Groupes	Doses (mg/kg)	Temps de réaction (s)			
		15	30	45	60
Contrôle	---	3.34±0.22	3.97±0.42	4.58±0.64	3.76±0.18
Extrait méthanolique	70	3.71±0.13*	4.54±0.95*	6.97±0.59**	5.61±0.27**
Extrait méthanolique	100	3.90±0.34***	6.86±0.09***	8.48±0.78***	7.93±0.94***
Tramadol	30	4.45±0.11***	7.33±0.57***	8.97±1.22***	8.03±0.42***

Tableau 6. EFFET DE L'EXTRAIT MÉTHANOLIQUE DE *R. CANINA* SUR LE TEST DE LA PLAQUE CHAUFFANTE CHEZ LES RATS.

Chaque valeur est une moyenne±ET pour 6 rats dans chaque groupe. Les valeurs sont statistiquement significatives à * p <0.05, ** p <0.01 et *** p <0.001. Les groupes traités sont comparés au groupe contrôle.

Discussion :

Cette étude a examiné le potentiel antipyrétique de l'extrait méthanolique des fruits de *R.canina* sur des modèles d'animaux expérimentaux, dont l'hyperthermie a été induite par la levure de bière. Cet extrait a considérablement réduit la température rectale de l'ordre de 34.48/34.68°C à 34.4 C°. Cette baisse est similaire à celle du médicament antipyrétique standard; l'acide acétyle salicylique. Sur la base des données obtenues à partir de notre étude, on peut dire que l'extrait méthanolique des *R.canina* a montré une activité antipyrétique importante, baisse de la température de l'ordre de 34.68°C à faible dose de 70 mg/kg de poids corporel. Ainsi, on peut donc déduire que l'extrait méthanolique inhibe la synthèse des prostaglandines. Ces résultats reflètent que l'extrait méthanolique de *R.canina* à une certaine influence sur la biosynthèse de prostaglandine car ce dernier est considéré comme un régulateur de la température corporelle. La levure de bière a été choisie pour sa ressemblance à une protéine immunologique de liaison appelée Lipopolysaccharide (LBP), cette dernière provoque la production de pyrogène endogène conduisant à la synthèse et à la libération des prostaglandines (Chan et *al.*, 2004, Taesotikul et *al.*, 2003). Généralement, il est maintenant admis que la prostaglandine E2 (PGE2) est le médiateur final de la fièvre dans le cerveau, en particulier dans la zone pré-optique de l'hypothalamus antérieur (Kripa et *al.*, 2011). Dans un état où la température corporelle augmente, le système de régulation de la température dilate les vaisseaux sanguins provoquant une transpiration accrue pour abaisser la température par

un mécanisme de réaction nerveuse (Li et *al.*, 2008 ; Aronoff et *al.*, 2001). Les antipyrétiques couramment prescrits aujourd'hui comprennent le paracétamol, l'acide acétylé salicylique et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'action majeure des antipyrétiques dans leur potentiel d'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) provoque l'interruption de la synthèse des prostaglandines inflammatoires (Inoue et *al.*, 2008, Jonchanapong et *al.*, 2010). Des études antérieures ont montré que l'effet antipyrétique du genre de Rosa sur les rats peut être attribué à la présence de flavonoïdes (Hajare et *al.*, 2008). De plus, les flavonoïdes et les tanins sont connus pour leur action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines comme rapporté par (Ramaswamy et *al.*, 1985). Nous pouvons à partir de nos résultats et ce des auteurs précités dire que les flavonoïdes, les tanins et autres composés chimiques présents dans l'extrait méthanolique sont des composants responsables de l'effet antipyrétique. Il serait ainsi intéressant d'isoler les principes bioactifs qui sont responsables de cette activité.

La présente étude a évalué les effets pharmacologiques des fruits de *R.canina* à partir de réaction des rats auxquels on a injecté l'acide acétique à 1 %. L'acide acétique agit en libérant des médiateurs endogènes qui stimulent les neurones nociceptifs, impliquant des mécanismes périphériques et induisant des constriction abdominales (Paulino et *al.*, 2003). On a montré que l'extrait méthanolique de *R.canina* possède une activité anti-nociceptive évidente dans tous les modèles nociceptifs signifiant la présence d'activités périphérique élevées. L'effet de réduction de constriction abdominales induites par l'acide acétique de l'extrait méthanolique des fruits de *R.canina* est de l'ordre de 68.06 % lorsqu'il est administré par voie intrapéritonéale. La réponse à la constriction de l'abdomen est induite par une activation des récepteurs péritonéaux locaux et l'implication des médiateurs de prostanoïdes (Farouk et *al.*, 2008, Vijay et Vijayvergia, 2010). Ce test est sensible aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), présente un inconvénient important car ces médicaments peuvent révéler des effets adrénériques antagonistes et relaxants musculaires (Le Bars et *al.*, 2001, Vane et *al.*, 2003). Les résultats de la présente étude ont montré que les deux doses 70 et 100 mg/kg p.c. de l'extrait méthanolique provoquent des effets anti-nociceptifs significatifs, ils provoquent une inhibition significative de la douleur induite par l'acide acétique de l'ordre de 55.34 et 68.06%. En réalité, les effets anti-nociceptifs de *R.canina* suggèrent que l'extrait possède non seulement une activité anti-nociceptive mais aussi une activité anti-inflammatoire. Cette constatation appuie l'utilisation des fruits de *R.canina* en médecine traditionnelle pour le traitement de certaines douleur, inflammation et troubles du système

nerveux central. Ils sont également pourvus des principes biologiquement actifs dont les activités peuvent nécessiter une enquête plus approfondie. L'extrait de *R.canina* présente différents mécanismes d'action périphérique qui peut être l'objet d'éclaircissement et évaluation.

Le modèle de nociception thermique tel que la plaque chauffante est utilisé pour évaluer l'activité analgésique centrale de l'extrait méthanolique. Le paradigme de cette douleur est largement utilisé pour l'évaluation de l'activité analgésique centrale en raison de sa sensibilité et sa réponse aux composés à une dose qui n'est pas efficace dans d'autres modèles (Alaoui et *al.*, 2007, Ojewole, 2007). La douleur thermique induite par la plaque chauffante est provoquée par la production de réponse inflammatoire due à la libération de l'acide arachidonique à partir de tissu phospholipides via la cyclooxygénase, et la biosynthèse des prostaglandines (Khan et *al.*, 2010, Abdullahi et *al.*, 2013, Lavich et *al.*, 2005). Les résultats obtenus montrent que l'extrait méthanolique des fruits de *R.canina* a un effet analgésique central puissant et son mécanisme d'action peut s'expliquer par l'inhibition de la cyclooxygénase grâce aux flavonoïdes et aux tanins qu'il contient et qui sont des inhibiteurs des prostaglandines et des phénomènes inflammatoires.

Conclusion :

Sur la région de Batna en Algérie, la médecine traditionnelle occupe une place prépondérante dans la prise en charge des pathologies telles que l'inflammation et la douleur. Son développement et sa promotion occupent également des places importantes dans la politique sanitaire nationale. Très fréquemment, l'activité analgésique est associée à des propriétés antipyrétiques et/ou anti-inflammatoires, plus ou moins conséquentes selon les composés. Ainsi, les salicylates sont des médicaments à la fois analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Les résultats obtenus de l'étude pharmacologique de nos extraits de *R.canina* nous permettent de conclure à l'existence de propriétés analgésiques centrales, apparemment morphinomimétiques, ainsi qu'à l'existence d'effets antipyrétiques.

Conflits d'intérêt :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références:

- Abdullahi M N. Ilyas N. Ibrahim H.** *Evaluation of phyto- chemical screening and analgesic activity of aqueous extract of the leaves of Microtrichia perotitii dc (Asteraceae) in mice using hotplate method. Med. Plant Res. 2013; 3 : 37–43.*
- Akapa TC. Kehinde AO. Beatrice OO. Joseph O.** *Antipyretic Activity of Abutilon mauritianum (Jacq .) Roots in Wistar Rats. 2014; 5: 42-46.*
- Akapa TC. Kehinde AO. Beatrice OO. Joseph O.** *Antipyretic Activity of Abutilon mauritianum (Jacq .) Roots in Wistar Rats. 2014; 5: 42-46.*
- Alaoui K. Dongmoe AB. Cherrah Y. Kamtchouing P.** *Anti-inflammatory and antinociceptive activities of the stem bark extracts from Allanblackia monticola STANER L.C. (Guttiferae), J. Ethnopharmacol. 2007; 114: 417-424.*
- Alaoui K. Dongmoe AB. Cherrah Y. Kamtchouing P.** *Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of the stem bark extracts from Allanblackia monticola STANER L.C. (Guttiferae), J. Ethnopharmacol. 2007; 114: 417-424.*
- Aronoff DM. Neilson EG.** *Antipyretics: Mechanism of action and clinical use in fever suppression. Am J Med. 2001; 111: 304-315.*
- Chan GH. Fiscus R.** *Exaggerated production of nitric oxide (NO) and increases in inducible NO-synthase mRNA levels induced by the pro-inflammatory cytokine interleukin-beta in vascular smooth muscle cells of elderly rats. Exp Gerontol. 2004; 39 : 384-394.*
- Diallo D. Sanogo R. Yasambou H et al.** *Étude des constituants des feuilles de Ziziphus mauritiana Lam. (Rhamnaceae), utilisées traditionnellement dans le traitement du diabète au Mali. Comptes Rendus Chim. 2004 ;7: 1073–1080.*
- Farouk L. Laroubi A. Aboufatima R. Benharref A. Chait A.** *Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of Peganum harmala L.: Possible mechanisms involved. 2008; 115 : 449-454.*
- Fetni S. Bertella N. Ouahab A. Zapater JM. Fernandez SDP.** *Composition and biological activity of the Algerian plant Rosa canina L. by HPLC- UV-MS. Arab J. Chem. 2020; 13(1):1105-1119.*
- Fetni S.** *Evaluation des activités pharmacobiologiques de l'extrait méthanolique des fruits de la plante médicinale Rosa canina L. [thèse]. Batna : Université de Batna 2 ; 2018.*
- Hajare SW. Tandan SK. Sarma J. Lal J. Telang AG.** *Analgesic and antipyretic activities of dalbergia sissoo leaves. Indian J. pharmacol. 2000; 32: 357-60.*
- Inoue W. Somay G. Poole S. Luheshi GN.** *Immune-to-brain signaling and central prostaglandin E2 synthesis in fasted rats with altered lipopolysaccharide-induced fever. Am. J. Physiol. Regul. Integrat. Comprehensive Physiol. 2008; 295 : 133-143.*
- Jongchanapong A. Singharachai C. Palanuve, N. Ruangrunsi N. Towiwat P.** *Antipyretic and antinociceptive effects of Ben-Cha- Lo-Ka-Wi-Chian Remedy. J Health Res. 2010; 24: 15-22.*
- Khan H. Saeed M. Gilani AUH. Khan MA. Dar A. Khan I.** *The antinociceptive activity of Polygonatum verticillatum rhizomes in pain models. J Ethnopharmacol. 2010; 127:521-527.*

- Kripa KG. Chamundeeswari D. Thanka J. Maheswara CU.** *Modulation of inflammatory markers by the ethanolic extract of *Leucas aspera* in adjuvant arthritis. J. Ethnopharmacol. 2011; 134 : 1024-1027.*
- Lavich TR. Cordeiro RSB. Silva PMR. Martins MA.** *A novel hot-plate test sensitive to hyperalgesic stimuli and non-opioid analgesics. Brazilian J. Med. Biol. Res. 2005; 38: 445–451.*
- Le Bars D. Gozariu M. Cadden SW.** *Animal models of nociception. Pharmacological Review. 2001; 53: 597-652.*
- Li S. Dou W. Tang Y. Goorha S. Ballou LR. Blatteis CM.** *Acetaminophen: antipyretic or hypothermic in mice? In either case, PGHS-1b (COX-3) is irrelevant. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2008; 85 : 89-99.*
- Mohou B. Hirsutum G. Malvaceae L.** *Etude de l'activité analgésique de l'extrait méthanolique des feuilles de GOSSYPIUM HIRSUTUM LINN. (MALVACEAE). 2010; 11 : 6–12.*
- Ojewole JAO.** *Analgesic, anti-inflammatory and hypoglycaemic effects of *Rhus chirindensis* (Baker F.) [Anacardiaceae] stem-bark aqueous extract in mice and rats, J. Ethnopharmacol. 2007; 113 : 338-345.*
- Paulino N. Dantas AP. Bankova V. Longhi DT. Scremin A. and al.** *Bulgarian propolis induces analgesics and anti-inflammatory effects in mice and inhibits in-vitro contraction of airway smooth muscle. Journal of Pharmacological Sciences. 2003; 93: 307-313.*
- Ramaswamy S. Pillai NP. Gopalkrishnan V. Parmar NS. Ghosh MN.** *Analgesic effect of *O* (β hydroxy ethyl) rutoside in mice. Ind. J. Exp. Biol. 1985; 23 : 219-20.*
- Taesotikul T. Panthong A. Kanjanapothi D. Verpoorte R. Scheffer JJC.** *Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive activities of *Tabernaemontana pandacaqui* Poir. J. Ethnopharmacol. 2003; 84 : 31-35.*
- Vane JR. Botting RM.** *The mechanism of action of aspirin. Thrombosis Research Review. 2003; 110: 255-258.*
- Vijay P. Vijayvergia R.** *Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activity of *Cissus quadrangularis*. J. Pharm. Sci. Res. 2010; 2: 64-71.*