



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



التعليم  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسنطينة  
كلية الطبيعة الحياة

Département : **Biologie Animale.** : **بيولوجيا الحيوان**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : *Toxicologie***

Intitulé :

---

**Evaluation de l'activité anti inflammatoire, analgésique, antioxydante et antipyrétique de la plante médicinale Algérienne *Salvia Officinalis.L***

---

**Présenté et soutenu par : Taïba Iman**

**Le : 01/07/2017**

**Boumahrat Meriem**

**Boulifa Asma**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : Lalaoui Korichi (Pr -à l'UFM Constantine).**

**Rapporteur : Ihoual Safia (MAA -à l'UFM Constantine).**

**Examineurs : Boubekri Nassima (MC-à l'UFM Constantine).**

**Mourri Fouzia (MAA -à l'UFM Constantine).**

***Année universitaire***  
***2016- 2017***

# Remerciements

*Nos vifs remerciements :*

*A notre encadreur Melle **Ihoual.S** Maître assistante a Université Mentouri Constantine à la faculté des sciences de la nature qui a dirigé Nos travaux.*

*Et pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury De cette thèse,*

*Monsieur **LALAOUI .K**, professeur à l'Université frères Mentouri de Constantine,*

*Mme **Boubekri .N**, maître assistante à l'Université frères Mentouri De Constantine,*

*Melle **Mouri. F**, maitre assistante à l'Université frères Mentouri De Constantine,*

*Mes remerciements s'adressent aussi à tout le personnel du département de Biologie animale de l'Université de frères mentouri Constantine,*

*A toutes personnes qui a participé de prés ou de loin, directement ou Indirectement à la réalisation de ce travail.*

*Boumahrat Meriem*

*Boulifa Asma*

*Taïba Imane*

# DEDICACES

✿ *Je dédie cette thèse à ...* ✨

*Mon Père Nacerddine*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,  
L'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu  
Pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et  
Nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as  
Consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A ma très chère mère Soltana*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le  
Symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et  
L'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et  
De prier pour moi.*

*A mon très chers frères Seifeddine et Abdessetar*

*A ma très chère sœur Yousra*

*A ma grande mère paternelle*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands*

*A mes chers collègues Meriem et Asma*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de Tous les  
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie  
Ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*(IMANE)*

# DEDICACES

✱ *A la mémoire de mes parents*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour*

*Exprimer ce que vous mérites Vous avez toujours été présents pour les  
bons conseils.*

*Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au*

*Long de ma vie professionnelle et personnelle.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour*

*Tous vos efforts.*

*A mes frères et mes sœurs*

*(ASMA)*

# DEDICACES

✿ *Je dédie ce travail A Mon adorable mère pour son soutien et ses encouragements Merci maman HALIMA*

✿ *Mon cher père RAMDANE pour ses sacrifices, ses conseils et ses encouragements*

✿ *Ma sœur unique AYA (je t'aime beaucoup)*

✿ *Mes frères MOUAD et SEIF EL ISLEM*

✿ *A toute la famille Boumahrat et kimouche tous mes proches*

✿ *A mes chers collègues Imen et Asma*

*Mes amis et camarades de promotion*

*A tous ceux que j'aime Meriem*

✿ **MERIE**M ✿

# Sommaire

**Remerciements**

**Dédicaces**

**Liste d'abréviation.**

**Liste des figures.**

**Liste des tableaux.**

**Page**

**Introduction.....1**

## **Partie bibliographique**

### **Chapitre I : l'inflammation.**

I.1. Les mécanismes de l'inflammation.....	2
I.1.1. L'inflammation.....	2
I.1.2. Type d'inflammation.....	2
I.1.2.1. Inflammation aigue.....	2
I.1.2.1.1. Les phases de l'inflammation non spécifique.....	2
a/ La phase vasculaire (réaction vasculo- oxudative).....	2
b/ La phase cellulaire.....	3
c/ La phase de résolution et réparation.....	4
I.1.2.2. Inflammation chronique.....	5
Définition.....	5
I.1.3. Les cellules de l'inflammation.....	7
I.1.4. Les médiateurs de l'inflammation.....	8
I.1.4.1. Les systèmes d'activation plasmatique.....	8
a/ Les systèmes coagulation/ fibrinolyse.....	8
b/ Le système de complément.....	9
b.1/ Complément et inflammation.....	9
c/ Le système de kinines/Kallicréine.....	10
I.1.4.2. Les médiateurs cellulaire.....	11
a/ L'histamine.....	11
b/ Les radicaux libre.....	11
c/ Les Eicosanoides.....	12
d/ Les cytokines.....	12
- TNF- $\alpha$ .....	13
- IL-1.....	13
- IL-6.....	13

I.2. Les anti-inflammatoire.....	13
I.2.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiennes.....	13
I.2.1.1. Définition.....	13
I.2.1.2. Mécanisme d'action.....	13
I.2.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiennes.....	14
I.2.2.1. Définition.....	14
I.2.2.2. Mécanisme d'action.....	14
I.2.3. Les anti-inflammatoire d'origine végétales.....	15

## **Chapitre II : Stress oxydant et l'effet antioxydant des polyphénols**

<b>II.1. Stress oxydant.....</b>	<b>16</b>
II.1.1. Les radicaux libre.....	16
II.1.2. Le stress oxydant.....	16
II.1.3. L'origine de radicaux libre.....	17
II.1.4. Les espèces réactif d'oxygènes.....	18
II.1.5. Les conséquences de stress oxydant.....	18
II.1.5.1. Dommage d'ADN.....	18
II.1.5.2. Dommage des protéines.....	19
II.1.5.3. Dommage des lipides.....	19
- Initiation.....	20
- Propagation.....	20
- Terminaison.....	20
II.1.5.4. Dommage des glucides.....	21
II.1.6. Entre stress oxydant et inflammation.....	21
<b>II.2. Les systèmes de défense antioxydants.....</b>	<b>22</b>
II.2.1. Système antioxydant enzymatique.....	22
II.2.2. Système antioxydant non enzymatique.....	23
II.2.2.1. Les antioxydants endogènes.....	23
• Glutathion.....	23
• Acide urique.....	23
II.2.2.2. Les antioxydants exogènes.....	24
• Vitamine E.....	24
• Vitamine C.....	24
• Les composés phénoliques.....	24
<b>II.3. les polyphénols.....</b>	<b>25</b>
II.3.1. Définition.....	25
II.3.2. Classe des polyphénols.....	25

II.3.2.1. Polyphénols non flavonoidiques.....	25
• Les acides phénoliques.....	25
• Les stilbènes.....	26
• Les lignanes.....	26
• Les coumarines.....	27
• Les xanthes.....	27
II.3.2.2. polyphénols flavonoidiques.....	28
• Les flavonols.....	28
• Les flavones.....	28
• Les flavanones.....	29
• Les isoflavones.....	29
• Les anthocyanes.....	29
• Les tanins.....	30
- Les tanins condensés.....	31
- Les tanins hydrolysables.....	31
<b>II.4. effets biologiques et intérêts des polyphénols.....</b>	<b>32</b>
II.4.1. Polyphénols et activité antioxydants.....	32
II.4.2. Polyphénols et l'inflammation.....	32

### **Chapitre III : la plante médicinale *Salvia Officinalis.L***

III.1. Généralité.....	34
III.2. Caractéristique botanique.....	34
III.2.1. Description morphologique.....	34
III.2.2. Classe taxonomique.....	35
III.2.3. Habitat.....	35
III.3. Les différents composants de <i>Salvia Officinalis.L</i> .....	35
III.3.1. Huile essentielle.....	35
III.3.2. Composé phénolique.....	36
III.4. Principaux usages traditionnels de la sauge.....	36
• Usage interne.....	36
• Usage externe.....	37
III.5. Toxicologie.....	37

## **Partie Expérimentale**

### **Chapitre IV : Matériel Et Méthode.**



<b>IV. 1. Matériel.....</b>	<b>38</b>
IV.1.1. Matériel végétal.....	38
IV.1.2. Matériel animal.....	38
IV.1.3. Réactifs chimique.....	38
<b>IV.2. Méthode.....</b>	<b>38</b>
IV.2.1. Screening phytochimique des l'extraits végétal.....	38
IV.2.1.1. Mise en évidence des tanins.....	39
IV.2.1.2. Mise en évidence des saponosides.....	39
IV.2.1.3. Mise en évidence du flavonoïde.....	39
IV.2.1.4. Mise en évidence des alcaloïdes.....	39
IV.2.1.5. Mise en évidence des composées réductrices.....	40
<b>IV.3. Les tests antioxydant.....</b>	<b>40</b>
IV.3.1. Piégeage du radical hydroxyle.....	40
IV.3.2. Piégeage du radical libre DPPH● (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).....	41
IV.3.3. Peroxydation des lipides.....	43
IV.3.4. Test du pouvoir réducteur (Reducing Power Assay).....	44
<b>IV.4. Méthodes d'étude de l'activité analgésique.....</b>	<b>44</b>
IV.4. 1. Writhing test.....	44
IV.4.2. Plaque chaude.....	45
IV.4.3. test d'irritation de formaldéhyde.....	45
<b>IV.5. test antipyrétique.....</b>	<b>47</b>
<b>IV.6. Activité Anti-inflammatoire.....</b>	<b>47</b>
<b>IV.7. Analyse statistique.....</b>	<b>48</b>

## **CHPITRE V : Résultat et Discussion**

V.1. tests de mise en évidence de certains composés phytochimique.....	49
V.2. Les tests antioxydant (in vitro).....	49
V.2.1. Piégeage du radical libre DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).....	49
V.2.2. Piégeage du radical hydroxyle.....	51
V.2.3. Peroxydation des lipides.....	52
V.2.4. Test du pouvoir réducteur (Reducing Power Assy).....	54
V.3. test analgésiques.....	56
V.3.1. Writhing test.....	56
V.3.2. test de la plaque chauffante.....	57
V.3.4. test de formaldéhyde.....	59
V.4. test antipyrétique.....	60
V.5. activité anti-inflammatoire.....	62
<b>Conclusion.....</b>	<b>64</b>

**Résumé.**

**Références bibliographique.**

## Liste des abréviations.

<b>(P.C) :</b>	Poids corporel
<b>°C :</b>	Degré Celsius
<b>µg/ml :</b>	Microgramme par millilitre
<b>µl :</b>	Microlitre
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub> :</b>	Oxygène singulier
<b>A :</b>	Absorbance
<b>Ac :</b>	Absorbance du contrôle
<b>ADN :</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AGPI :</b>	Acide gras polyinsaturé
<b>AINS :</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
<b>AIS :</b>	Anti-inflammatoire stéroïdiens
<b>ALCL<sub>3</sub> :</b>	Chlorure d'aluminium
<b>At :</b>	Absorbance du l'échantillon
<b>BES :</b>	Extrait butanolique de <i>Salvia. Officinalis. L</i>
<b>BHT:</b>	Butylhydroxytoluène
<b>BK :</b>	Bacille de koch
<b>BK :</b>	Bradykinine
<b>BSA :</b>	Albumine de sérum bovin
<b>CAT :</b>	Catalase
<b>COX :</b>	Cyclooxygénases
<b>CR :</b>	Cellule porteuses des Récepteurs
<b>Cu :</b>	Cuivre
<b>DPPH :</b>	1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyl
<b>e<sup>-</sup> :</b>	Electron
<b>Fe<sup>3+</sup> :</b>	Ion ferrique
<b>Fe :</b>	Fer
<b>Fe<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> :</b>	Sulfate ferreux
<b>Fe<sup>2+</sup> :</b>	Ion ferreux
<b>FeCl<sub>3</sub> :</b>	Chlorure de fer
<b>FI:</b>	fibrinogène
<b>G :</b>	Gramme.
<b>GC :</b>	Glucocorticoïde
<b>GN :</b>	Granulocyte neutrophile
<b>GPx :</b>	Glutathion peroxydase
<b>h :</b>	Heur

<b>H<sup>+</sup>:</b>	Proton
<b>H<sub>2</sub>O:</b>	Eau
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:</b>	Peroxyde d'hydrogène
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> :</b>	Acide sulfurique
<b>HCL :</b>	Acide chlorhydrique
<b>HE :</b>	Huile essentiel
<b>HO<sub>2</sub>·:</b>	Radical hydroperoxyde
<b>I<sub>2</sub> :</b>	Iode
<b>IC<sub>50</sub> :</b>	Concentration inhibitrice à 50%
<b>ICAM-1 :</b>	Molécule d'adhésion inter-cellulaire-1
<b>IL :</b>	Interleukine
<b>INF-<math>\alpha</math> :</b>	Interférons- $\alpha$
<b>IP :</b>	Intrapéritonéale
<b>K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> :</b>	Ferricyanure de potassium
<b>KI :</b>	Iodure de potassium
<b>LB :</b>	Lymphocyte B
<b>LDL :</b>	Lipoprotéines de basse densité
<b>LT :</b>	Leucotriènes
<b>LT :</b>	Lymphocyte T
<b>MDA :</b>	Malondialdéhyde
<b>MES :</b>	Extrait méthanolique de <i>Salvia. Officinalis</i> .L
<b>mg/g :</b>	Milligramme par gramme
<b>mg/kg :</b>	Milligramme/ kilogramme
<b>mg/ml :</b>	Milligramme/ millimètre
<b>min :</b>	Minute
<b>Mn :</b>	Magnésium
<b>MO :</b>	Monocyte
<b>MP :</b>	Macrophage
<b>N :</b>	Normalité
<b>NADPH :</b>	Nicotinamide-Adénine-dinucleotide-Phosphate
<b>NaOH :</b>	Hydroxyde de sodium
<b>NK :</b>	Natural killer
<b>nm :</b>	Nanomètre
<b>NO :</b>	Monoxyde d'azote
<b>NO· :</b>	Oxyde nitrique
<b>NO<sub>2</sub> :</b>	Dioxyde d'azote
<b>NOS :</b>	NO synthases

<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup></b> :	Radical superoxide (anion superoxide)
<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup></b> :	Anion superoxyde
<b>OH<sup>•</sup></b> :	Radical hydroxyle
<b>OD</b> :	densité optique
<b>ONOO</b> :	péroxydinitrite
<b>ONOOH</b> :	Nitroperoxyde
<b>ONOOH</b> :	Nitroperoxyde
<b>PAF</b> :	Facteur d'activation plaquettaire
<b>PDF</b> :	Produit de Dégradation de la Fibrine
<b>PECAM-1</b> :	Platelet endothélial cell adhésion molécule-1
<b>PH</b> :	Potentiel d'hydrogène
<b>PLA2</b> :	Phospholipases-A2
<b>PM</b> :	Poids Moléculaire
<b>PNN</b> :	Les cellules polynucléaires neutrophiles
<b>R<sup>•</sup></b> :	Radical alkyles
<b>RO<sup>•</sup></b> :	Radical alkoxyde
<b>RO<sub>2</sub><sup>•-</sup></b> :	Radical peroxyde
<b>ROO<sup>•</sup></b> :	Radical peroxyde
<b>ROS</b> :	Espèces réactives de l'oxygène
<b>SH</b> :	Groupement sulfhydryle
<b>SKK</b> :	Système kinines / kallikréine
<b>SOD</b> :	Superoxide dismutase
<b>T°</b> :	Température
<b>TBARS</b> :	Thiobarbiturique acide réactif substance
<b>TCA</b> :	Trichloracétique
<b>TCs</b> :	Tannins condensés
<b>THs</b> :	Tannins hydrolysables
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> :	Tumor necrosis factor- $\alpha$
<b>TX</b> :	Thromboxane
<b>U-V/VIS</b> :	Ultra violet / visible
<b>UV</b> :	Ultra-violet
<b>VCAM</b> :	Vascular cell adhésion molécule -1
<b>Zn</b> :	Zinc
<b><math>\alpha</math>-TOH</b> :	Alpha-tocophérol

## Liste des figures :

<b>Figure 1</b> : Processus de migration des neutrophiles a travers les vaisseaux sanguins.....	4
<b>Figure 2</b> : Principales étapes de l'inflammation aigüe.....	5
<b>Figure 3</b> : système de la coagulation/fibrinolyse.....	9
<b>Figure 4</b> : différentes voies de la formation de kinine.....	11
<b>Figure 5</b> : Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdien.....	15
<b>Figure 6</b> : Déséquilibre Antioxydant /Oxydant.....	16
<b>Figure7</b> : Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les ERO.....	19
<b>Figure 8</b> : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés.....	21
<b>Figure 9</b> : structure de la vitamine E.....	24
<b>Figure 10</b> : Structure de l'acide benzoïque. ....	25
<b>Figure 11</b> : structure de base des stilbènes (trans ou cis).....	26
<b>Figure 12</b> : Structure de lignane.....	27
<b>Figure 13</b> : Structure de coumarine.....	27
<b>Figure 14</b> : Structure de xanthone.....	28
<b>Figure 15</b> : la structure de flavonol.....	28
<b>Figure 16</b> : la structure de flavone.....	29
<b>Figure 17</b> : structure chimique de flavanones.....	29
<b>Figure 18</b> : Structure chimique des anthocyanidines.....	30
<b>Figure 19</b> : Les structures chimiques des principales familles des flavonoïdes.....	30
<b>Figure 20</b> : Classification des tanins.....	31
<b>Figure 21</b> : Illustration d'un mécanisme d'action des polyphénols : la donation d'hydrogène. Le radical formé devient moins dangereux.....	32
<b>Figure 22</b> : Effets biologiques des polyphénols.....	33
<b>Figure 23</b> : La sauge : feuilles.....	34
<b>Figure 24</b> : La sauge : fleurs et feuilles. ....	34

<b>Figure 25</b> : Structure chimique du radical libre DPPH• (2,2 DiPhenyle-1-Picryl Hydrazyle).....	41
<b>Figure 26</b> : Réaction de test DPPH (2.2 Diphenyl 1 picryl hydrazyl).....	42
<b>Figure 27</b> : La concentration inhibitrice (IC50) d'extrait BES, MES et de BHT qui inhibent 50 % du Radical DPPH.....	50
<b>Figure 28</b> : Piégeage du radical hydroxyle d'extrait MES ; BES .....	51
<b>Figure 29</b> : le pourcentage d'inhibition de la peroxydation lipidique de l'extrait MES et BES de la plante <i>Salvia Officinalis</i> .L.....	53
<b>Figure 30</b> : le pourcentage d'inhibition de la peroxydation lipidique de l'extrait MES et BES de la plante <i>Salvia Officinalis</i> .L.....	53
<b>Figure 31</b> : pouvoir réducteur de extrait MES ; BES.....	55
<b>Figure 32</b> : Pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA.....	62

## Liste des tableaux :

<b>Tableau1</b> : Les différentes cellules de l'inflammation.....	<b>6</b>
<b>Tableau2</b> : Les sources endogènes et exogènes des radicaux libres.....	<b>17</b>
<b>Tableau 3</b> : Principales espèces réactives dans les systèmes biologiques.....	<b>18</b>
<b>Tableau 4</b> : différents antioxydants enzymatiques.....	<b>22</b>
<b>Tableau 5</b> : Analyse Phytochimique préliminaire d'extrait aqueux de <i>Salvia Officinalis.L</i> .....	<b>49</b>
<b>Tableau 6</b> : effet analgésique de l'indométhacine et des extraits BES et MES sur le nombre de crampes abdominales induites par l'acide acétique chez les rats.....	<b>56</b>
<b>Tableau 7</b> : effets de l'extrait MES et l'extrait BES de la sauge et l'indométhacine sur la réponse du rat vis-à-vis la température de la plaque chaude (55 c°) dans un temps défini.....	<b>57</b>
<b>Tableau 8</b> : effets des extraits MES et BES de la sauge sur la douleur introduits par le formaldéhyde.....	<b>59</b>
<b>Tableau 9</b> : étude des effets antipyrétiques des extraits de la sauge sur l'hyperthermie induite par la levure de bière.....	<b>60</b>



## **INTRODUCTION**

De l'antiquité à nos jours, l'homme s'est toujours donné les moyens de combattre la douleur ; ces moyens efficaces ou non lui sont souvent fournis par son environnement naturel et sont essentiellement à base de plantes. Les extraits des plantes étaient, déjà, connus et utilisés par les égyptiens, les romains et les grecs, pour leurs propriétés odorantes et médicinales. [1]

Face aux limites thérapeutiques des médicaments chimiques, le développement de la recherche sur les plantes médicinales a été orienté vers l'obtention de phytomédicaments. [2]

La sauge est une plante annuelle et biennale d'origine méditerranéenne de la famille des labiées. [3] cette plante possède des huiles essentielles qui pourraient présenter d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Il existe environ 900 espèces identifiées autour du monde. [4] C'est une plante aromatique et médicinale assez largement utilisée soit à l'état naturel, soit sous forme d'extrait. Pour usage externe, elle est appliquée en gargarisme contre les inflammations de la bouche, les abcès, et aussi pour le nettoyage et la cicatrisation des plaies [3]. Les infusions de la sauge sont appliquées pour le traitement de plusieurs maladies de la circulation sanguine, les troubles digestifs et les problèmes du système nerveux. [5] Cette plante aromatique est employée dans la cuisine, pour son goût puissant, légèrement amer et camphré. [6]

Ce travail que nous allons vous présenter comporte les résultats de nos recherches bibliographiques sur la plante, nos études expérimentales sur les extraits de la sauge et enfin nos commentaires, discussions et une conclusion.

Notre travail sera présenté comme suit : une première partie : est une synthèse bibliographique. Le premier chapitre explique les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire et les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires.

Le deuxième chapitre présente un rappel sur le stress oxydatif et les différents antioxydants enzymatiques et non enzymatiques ainsi que les différentes classes des polyphénols et leurs effets biologiques.

Le troisième chapitre est consacré à l'étude et description botanique de la plante et aux propriétés biologiques de *La Salvia. Officinalis.L.*

La partie expérimentale consiste à étudier l'activité analgésique, antioxydant, antipyrétique et anti-inflammatoire de la plante.

**I.1. Les mécanismes de l'inflammation****I.1.1. L'inflammation**

L'inflammation est une réponse immunitaire naturelle, qui se développe suite à une lésion tissulaire provoquée par des facteurs physicochimiques (irradiations, brûlure, traumatismes mécaniques...) ou des infections microbiennes (bactériennes, virales ou parasitaire). Elle a pour but d'éliminer l'agent pathogène et réparer les lésions tissulaire. Elle peut être aiguë ou chronique. [7]

L'inflammation se manifeste par quatre signes cardinaux:

- Rougeur : due à la vasodilatation et l'hyperémie.
- Gonflement : occasionné par l'exsudation de liquide et de protéines plasmatiques dans les tissus, qui est due à une augmentation de la perméabilité membranaire.
- Chaleur : associée à une augmentation du débit sanguin et à une activité cellulaire accrue.
- Douleur : associée à la stimulation de neurones nocicepteurs par des médiateurs chimiques spécifiques. [8]

**I.1.2. Types d'inflammation**

L'inflammation est classée en deux catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoires : [9]

**I.1.2.1. Inflammations aiguës**

L'inflammation aiguë est une réponse physiologique complexe, qui implique la participation des deux branches du système immunitaire : l'immunité innée et l'immunité adaptative. [10] C'est une réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Figure2). [11]

**I.1.2.1 .1. Les phases de l'inflammation aiguë non spécifique****a/ La phase vasculaire (réaction vasculo-exsudative)**

Il s'agit d'une vasoconstriction artériolaire, très brève de quelques secondes, et très rapidement ressentie puisque douloureuse, expliquée par la libération d'histamine, de sérotonine et de kinine, l'excitabilité des terminaisons nerveuses en est la conséquence et va conforter le processus douloureux.

Cette constriction n'est pas innocente sur les plaquettes présentes dans la circulation, laquelle est perturbée. Ces plaquettes vont alors s'activer. Très vite à cette vasoconstriction, va faire suite une vasodilatation des vaisseaux sanguins par l'histamine et prostaglandine des mastocytes. Le débit local est augmenté et la perméabilité des capillaires est exacerbée, ce qui explique l'extravasation des cellules sanguines (diapédèse). Et en partie la constitution de la chaleur et de la rougeur. La migration des cellules s'accompagne d'un transfert de plasma qui crée l'œdème. [12] (le passage vers le foyer lésionnel d'un liquide appelé exsudat contient d'eau, protéine plasmatique et des cellules immunitaires). [9]

### **b/ La phase cellulaire (recrutement des leucocytes)**

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. [13] Les cellules endothéliales constituent les principaux acteurs cellulaires de cette étape, celles-ci sont activées sous l'effet des médiateurs libérés à l'étape précédente, aussi divers que le produit des systèmes d'activation plasmatiques (dérivés du complément, thrombine, bradykinine), l'histamine libérée par les mastocytes, le (platelet-activating factor) PAF, les prostaglandines, les cytokines inflammatoires (TNF-, IL-1, INF-), ou les espèces réactives de l'oxygène. [10,14] Les cellules endothéliales actives en induisant l'expression de molécules d'adhésion impliquées dans le recrutement de leucocytes sanguins.

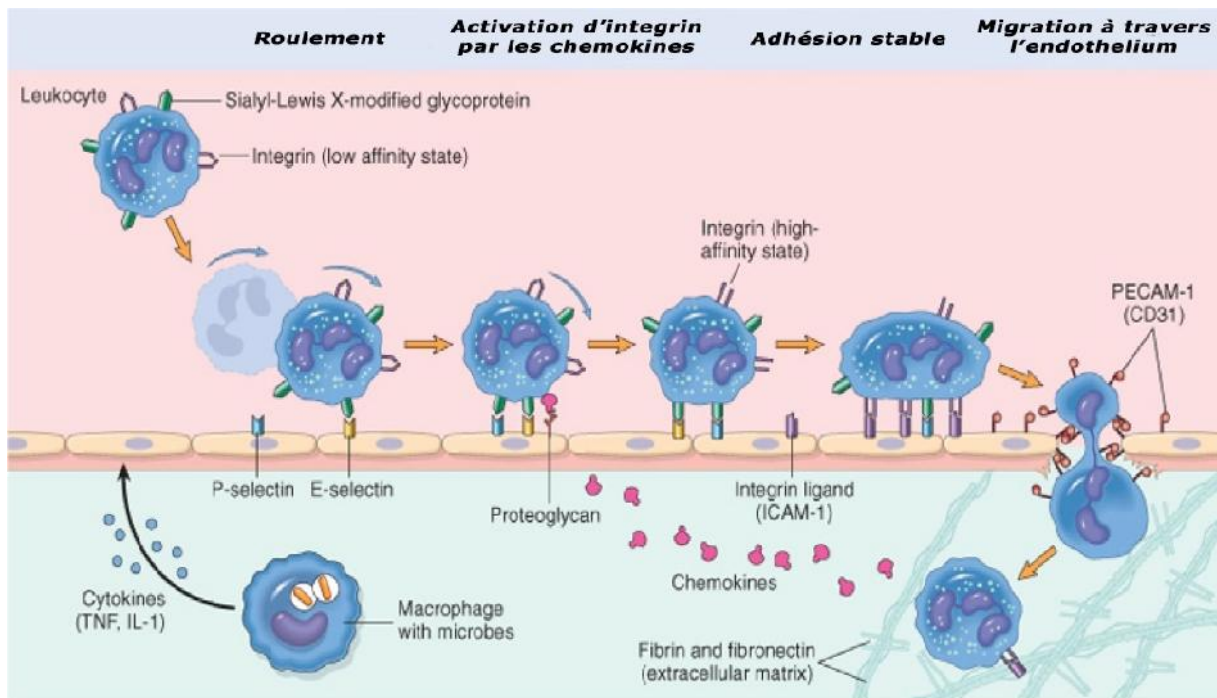
Le recrutement de leucocytes se divise en 3 étapes bien caractérisées :

- le roulement à la surface de l'endothélium (qui implique les sélectines).
- l'adhésion ferme (qui implique l'E-sélectines, ainsi que ICAM-1 et VCAM-1, de la famille des immunoglobulines).
- la transmigration à travers l'endothélium (qui implique notamment PECAM-1)

**(Figure1).** [10]

Les neutrophiles représentent le type majeur de cellules immunitaires recrutées lors de l'inflammation aiguë. Cependant, les cellules endothéliales vont également recruter des monocytes, des lymphocytes B et T ainsi que d'autres leucocytes. Nous pouvons affirmer que le neutrophile est caractéristique de l'inflammation aiguë, alors que le macrophage est caractéristique de l'inflammation aiguë tardive et de l'inflammation chronique. Le neutrophile ayant une courte durée de vie, celui-ci sera progressivement remplacé par le macrophage, qui d'ailleurs se chargera de la phagocytose des neutrophiles apoptotiques. [10,15] Ces cellules vont en effet ingérer les éléments lésés. Elle repose sur la dégranulation des composants internes de la cellule. [11]

Le TNF permet la dégranulation des neutrophiles et augmente leur capacité à sécréter des protéases (élastase et collagénase), des peptides antimicrobiens, des espèces oxygénées réactives (ROS pour Réactive oxygen species) [16,17], et aussi les PMNs qui vont contribuer à l'éradication des corps étrangers ou des tissus lésés. [10]



**Figure 1 :** Processus de migration des neutrophiles a travers les vaisseaux sanguins. [9]

### c/ Phase de résolution et la réparation

La phase de résolution, dite de réparation, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les PMNs, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaire sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine pour permettre la reconstruction des tissus. Le système de l'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre. [18]

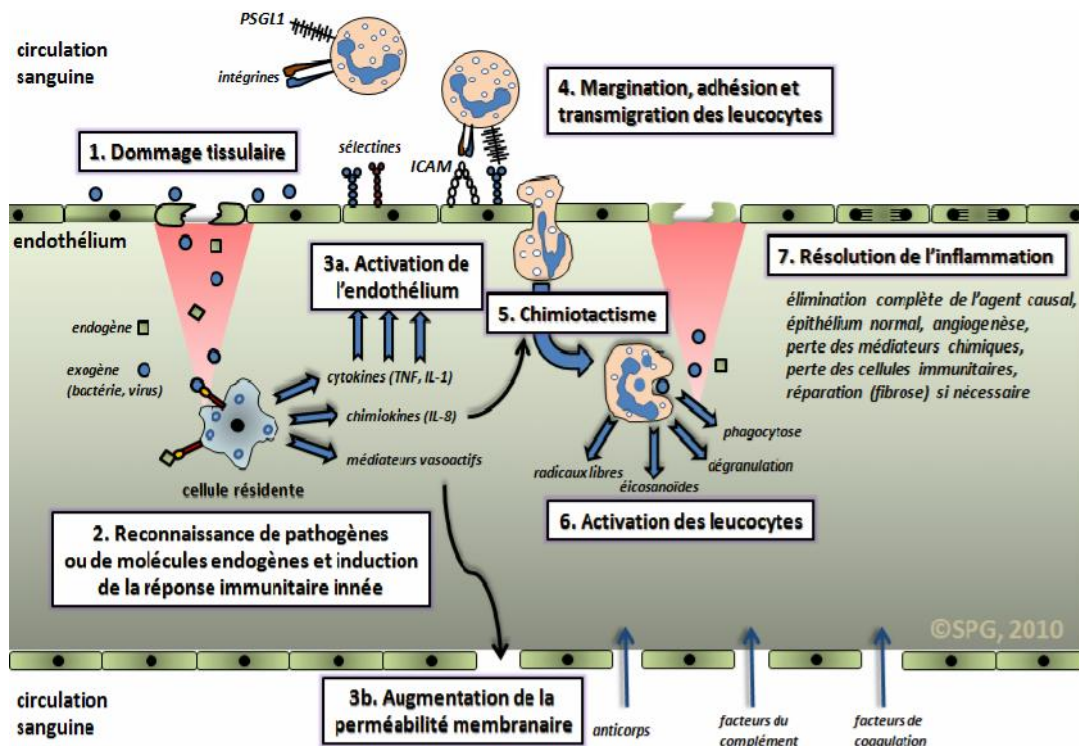


Figure 2 : Principales étapes de l'inflammation aiguë. [10]

### I.1.2.2. Inflammations chroniques

#### Définition :

C'est une inflammation de durée prolongée qui peut survenir dans trois contextes principaux :

- La persistance de microorganismes de faible toxicité telle que le bacille de koch (BK).
- L'exposition prolongée à des agents toxiques exogènes (contacts répétés avec le ciment ou les cosmétiques), ou endogènes (athérosclérose: réaction des parois des vaisseaux aux LDL).
- L'auto immunité développée par les antigènes du soi modifiés (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux). [19]

De façon schématique, l'inflammation chronique se différencie de l'inflammation aiguë essentiellement par :

- La coexistence des étapes vasculaires et d'amplification décrites ci-dessus.
- Une persistance de l'inflammation dans le temps.
- Des destructions tissulaires importantes. [14]

## I.1.3. Les cellules de l'inflammation

Tableau 1 : les différentes cellules de l'inflammation

Cellule	Caractère	Rôle principale	Médiateur chimique
<b>Monocyte</b>	Les monocytes sont de grosses cellules (15 à 30um) au noyau en fer cheval caractéristique. la membrane plasmique contient de nombreux lysosomes. Représentent 3 à 10% des globules blancs. [20]	-Les monocytes ont une fonction majoritairement phagocytaire et plus accessoirement de cellule présentatrice de l'antigène. - Ils jouent un rôle prépondérant dans la destruction tissulaire et l'entretien du processus inflammatoire. [14]	-Cytokines (TNF- , IL-1 , IL-6, IL-12). -facteurs chimiotactiques (IL-8), PGE2, LTB4. -IL-10. [14]
<b>Granulocyte</b>	Les cellules de la lignée granulaire possèdent de nombreuses granulations, elles comportent un noyau polylobé ou segmenté. Les propriétés des granules intracellulaire permettent de distinguer trois types cellulaire : les granulocytes <i>neutrophiles</i> , <i>basophile</i> , <i>éosinophile</i> . [20]	leur rôle principal c'est la phagocytose, réponse inflammatoire allergique. [20]	Histamine Héparine Sérotonine leucotriènes (LT) prostaglandines (PG). [14]
<b>Macrophage</b>	Sont issus de la différenciation des monocytes concomitante à leur passage dans les tissus. ce sont des grosses cellules (20 à 30 Um). contient des pseudopodes. [20]	leur rôle principal des macrophages sont : la phagocytose, la sécrétion des cytokines, la présentation de l'antigène. [20]	Cytokines : IL1, IL6, TNF- . Chimiokines : IL-8. [20]
<b>Mastocyte</b>	Les mastocytes sont des cellules tissulaires de (10 à 20 Um), mononuclée, le	impliqué dans la réaction inflammatoire, les défenses antimicrobiennes et dans la	TNF- , l'histamine, sérotonine, PAF (platelet activating

	cytoplasme contient des granules sécrétoires de tailles variables. [20]	manifestation allergique. [20]	factor), prostaglandines, leucotriènes. [21]
<b>Lymphocyte</b>	Les lymphocytes, cellules de l'immunité spécifique, humorale et cellulaire, sont de type B et T ou NK (pour Natural killer). Parmi les lymphocytes T, certains sont dits auxiliaires « helper » (CD4), d'autres, cytotoxiques (CD8). la maturation de la lignée B, sécrètent les anticorps. Les lymphocytes T secrètent des cytokines. [22]	les lymphocytes B et T produisent les cytokines pro inflammatoires, initient la réponse immunitaire adaptative et contribuent à l'activation des PMNs par la production d'immunoglobulines par les B-lymphocytes. [22]	-Cytokines pro-inflammatoire (IL-2, IFN- , TNF- ). -anti-inflammatoire (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). [21]
<b>Les plaquettes sanguines</b>	Les plaquettes ne sont pas des cellules, mais des fragments cellulaires provenant des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Ile contient des granules, des microtubules et des filaments d'actine /myocine.les plaquettes sont également impliquées dans la réponse immunitaire en particulier dans l'inflammation. [23]	Elles sont indispensables à l'hémostase primaire. Elles contribuent au processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs comme le fibrinogène, le plasminogène, des protéases plasmatiques ainsi que de la sérotonine. [9]	PAF(facteur activateur des plaquettes).histamine, IL-8. [9]

#### **I.1.4. Les médiateurs de l'inflammation**

##### **I.1.4.1. Les systèmes d'activation plasmatique**

Les conséquences fonctionnelles de cette activation sont l'élimination du pathogène (par ex. par phagocytose) et/ou la réparation de la lésion.

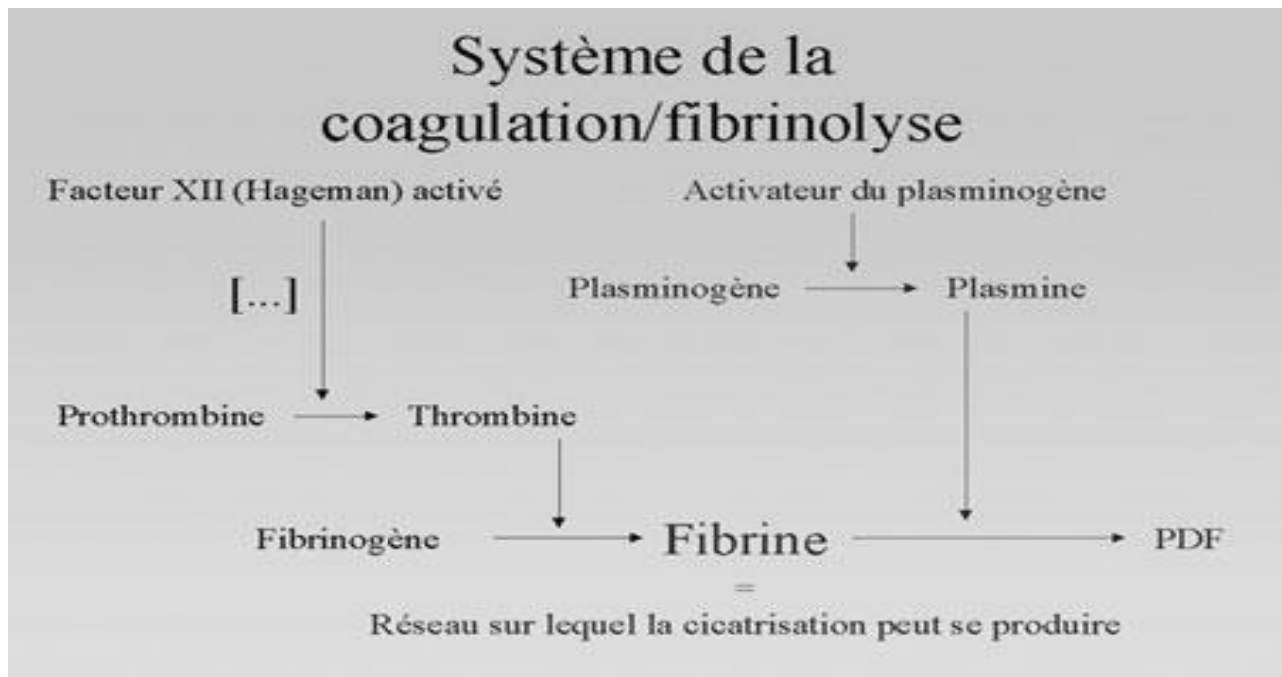
##### **a- Les systèmes coagulation / fibrinolyse**

Les relations sont complexes entre inflammation et système de la coagulation, la présence de dépôts de fibrine intra et extra vasculaires est quasi constante dans l'inflammation. [24]

Au cours de la coagulation, une cascade de protéolyses aboutit à la production de fibrine à partir du fibrinogène. La fibrine est un composé important de l'exsudat inflammatoire, elle limite le foyer inflammatoire et constitue une matrice sur laquelle les cellules inflammatoires peuvent se déplacer. La coagulation est en équilibre avec la fibrinolyse : la plasmine dégrade la fibrine en produisant des fragments appelés produits de dégradation de la fibrine (ou PDF). [25] L'inflammation donc active la fibrinoformation et par voie de conséquence la fibrinolyse. La fibrinoformation/fibrinolyse contribue à amplifier l'inflammation. On peut citer plus particulièrement :

- facteur XII (Hageman) : active les kinines, le système du complément, la coagulation et la fibrinolyse. C'est une enzyme sérique qui est activée par les complexes Ag-AC, les fragments du collagène issus de protéolyse, les corps insolubles (cristaux).
- produits de dégradation de la fibrine (PDF) : vasodilatateurs et chimiotactiques sur les polynucléaires.
- Thrombine : active plaquettes et cellules endothéliales ; chimiotactique pour polynucléaires et monocytes-macrophages. [24]





**Figure 3** : système de la coagulation/fibrinolyse. [25]

Au cours de la coagulation, le facteur Hageman activé aboutit après une cascade de réactions à la formation de thrombine à partir de prothrombine, la thrombine résultant active le fibrinogène en fibrine. Cette dernière est dégradée par le plasmine en PDF. [25]

### **b- Le système du complément**

Le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques qui participe aux mécanismes de défense naturelle de l'hôte et à la régulation de la réponse immune spécifique. Les composants du complément s'articulent suivant deux voies dites voie classique (comportant C1, C4 et C2) et voie alterne (C3, B et D), se rejoignant au niveau de C3 en un tronc commun terminal, dont l'activation aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire à action cytolytique. [26]

#### **b.1 Complément et inflammation**

Le complément par le biais du C3 surtout et de ses produits de dégradation active les cellules porteuses des récepteurs CR1, 2,3 et 4 qui produisent entre autre de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. [27]

D'abord, la formation des C3 et C5 convertases induit la libération des anaphylatoxines C3a et C5a qui possèdent d'importantes capacités chimiotactiques sur les cellules inflammatoires. Via leurs récepteurs, C3aR et les C5aR, ces petites protéines peuvent activer les cellules endothéliales et les plaquettes mais aussi induire la sécrétion de cytokines et de

chimiokines à activité pro-inflammatoire. De plus, C3b, par l'intermédiaire des récepteurs CR1, CR3 et CR4 peut activer les leucocytes.

Enfin, C5b9, y compris des complexes sublytiques C5b7 et C5b8 formés à la surface des cellules cibles, induisent l'hydrolyse des phospholipides membranaires et l'activation des protéines G. Ces complexes sont ainsi capables de transmettre un signal et de stimuler différentes fonctions cellulaires comme la synthèse de cytokines ou l'activation de proto-oncogènes intervenant dans le cycle cellulaire. [28]

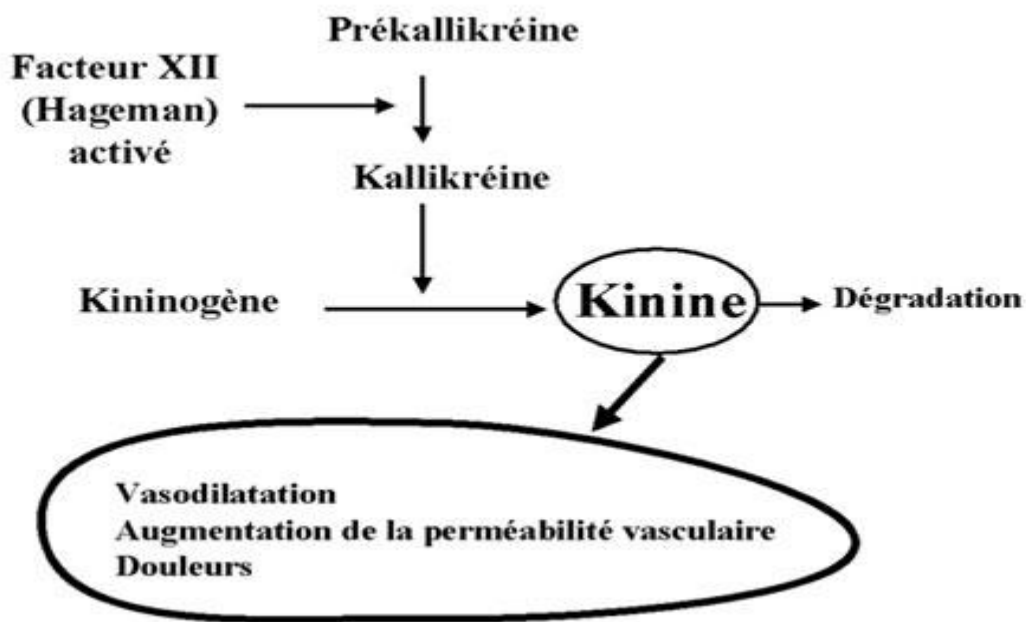
### **c- Le système des kinines/Kallicréine**

Le système kinine-kallicréine (SKK) est un ensemble peptidique et enzymatique ubiquitaire, jouant un rôle physiologique important car il est situé à la croisée de nombreux systèmes peptidiques et voies de signalisation tels la cascade de la coagulation, les voies de la fibrinolyse et du complément. [29]

Les kinines appartiennent à une petite famille de peptides incluant la bradykinine (BK), la kallidine et leurs métabolites actifs. [30]

La bradykinine est produite à la suite de l'activation du facteur de Hageman (ou facteur XII) du système de coagulation sanguine, lorsqu'il rencontre du collagène après une lésion vasculaire (le collagène est exposé au contact du sang après désorganisation du tissu endothélial). Ce peptide est un vasoactif très puissant qui induit la dilatation des veinules, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la contraction locale des muscles lisses, évènements favorisant le recrutement de leucocytes.

Comme l'histamine, les prostaglandines et la bradykinine participent au déclenchement de la sensation douloureuse. [31]



**Figure 4** : différentes voies de la formation de kinine. [25]

Le facteur XII activé aboutit à la transformation de prékallikréine en kallikréine. Ce dernier est responsable de la formation de kinine à partir de kininogène. [25]

#### I.1.4.2. Les médiateurs cellulaires

##### a. L'Histamine

L'histamine est essentiellement stockée dans les basophiles et les mastocytes sous forme préformée, liée aux protéoglycans [32], il provoque la constriction des veines et des artères (effets H1) et, au contraire, la dilatation des artérioles et des capillaires (effets H1 + H2). Il augmente également, *in vivo*, la perméabilité capillaire (effet H1). L'histamine joue un rôle modulateur important dans les réactions inflammatoires et les réponses immunitaires. [33]

##### b. Les radicaux libres

L'inflammation est une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées. [34]

Dans la minute qui suit le contact avec la particule étrangère, les neutrophiles induisent une augmentation de la consommation d'oxygène. Tout l'oxygène consommé est réduit par le NADPH en ion superoxyde. Dans le phagosome, les ions superoxyde sont convertis en eau oxygénée ( $H_2O_2$ ) et en présence d'ion chlorure et de l'enzyme myéloperoxydase, l' $H_2O_2$  est transformée en acide hypochlorique. Ce dernier agit sur la membrane des bactéries en fixant le chlore, en oxydant les groupements SH et en décarboxylant les acides aminés en aldéhydes, ce qui provoque une perte de l'intégrité de la membrane bactérienne. [35]

L'activation de la NOS macrophagique stimule la formation de monoxyde d'azote (NO) à partir de l'arginine. Le NO est un puissant vasodilatateur et peut générer en combinaison avec les radicaux libres des peroxy-nitrite très délétères. [36]

### **c. Les Eicosanoïdes**

Ce sont des composés à 20 atomes de carbone qui dérivent de l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires sous l'action des phospholipases A2. [37]

Deux voies enzymatiques principales divergentes pour conduire, à la formation de médiateurs lipidiques de l'inflammation biologiquement actifs : la voie des **cyclooxygénases** (COX) et celles des **lipoxygénases**.

L'activité COX conduit à la formation de **prostaglandine** (PG) et **thromboxane** (TX). Ces médiateurs sont essentiellement libérés, par les cellules endothéliales, les macrophages, les mastocytes, les plaquettes et les fibroblastes.

Les **leucotriènes** (LT) sont synthétisés par des réactions catalysées par les lipoxygénases. La **5-lipoxygénase** est une enzyme dont la distribution est limitée à certaines cellules d'origine médullaire, aux PNN, éosinophiles, basophiles, aux Monocytes / macrophages, mastocytes et lymphocyte B. Les médiateurs inflammatoires lipidiques les plus puissants sont sans conteste la PGE2, la PGI2, et le LTB4 qui contribuent au recrutement des cellules immunitaires sur le site inflammatoire. [14]

### **d. Cytokines**

Les cytokines sont des pro-inflammatoire de nature protéique produites principalement par des macrophages activés [38], permettant aux cellules de communiquer au sein du système immunitaire et aussi entre le système immunitaire et les autres systèmes de l'organisme [14] Les cytokines peuvent avoir une action autocrine (sur la cellule sécrétrice elle-même), paracrine et juxacrine (sur une cellule voisine), ou endocrine (sur des cellules situées à distance de la cellule productrice ). [39]

#### ➤ **TNF –**

Sont des Cytokine pro inflammatoire produite par les mastocytes et les macrophages [40], qui possèdent deux récepteurs principaux : le TNFR1 et le TNFR2 qui diffèrent par leur domaine intracellulaire. La partie intracellulaire du TNFR1 est composée d'un domaine de mort « death Domain», alors que le TNFR2 possède un domaine d'interaction avec les protéines TRAF [41], ces récepteurs induisent l'activation des facteurs de transcription NF- $\kappa$ B. [20]

Le TNF- stimule l'expression de molécules d'adhérence et la production de chimiokines par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sanguins (neutrophiles, éosinophiles, monocytes ou les NK) vers le foyer inflammatoire et il peut induire l'apoptose de certaine cellule. [42]

➤ **IL1**

Est une cytokine pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules mais surtout par les monocytes et les macrophages [43] .

Deux formes sont sécrétées: l'interleukine 1 alpha et l'interleukine 1 bêta [44]. IL1 agit sur le système nerveux central et déclenche la fièvre, [45] et induit la synthèse de l'Eicosanoides et de l'oxyde nitrique, stimule la synthèse du collagène. [46]

➤ **IL6**

Est une cytokine pro-inflammatoire produite par un grand nombre de type cellulaire [20]. Elle induit la sécrétion des protéines de la phase aiguë et aussi agit sur la prolifération et la différenciation des LB et des LT cytotoxiques dans la réponse immunitaire spécifique. [47]

## **I.2. Anti-inflammatoires**

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui peuvent réduire la douleur, l'inflammation et dans certaines cas la fièvre. [21]

### **I.2.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes)**

#### **I.2.1 .1 Définition**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. [21] Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, [4] synthétisé par les glandes surrénales. Les GC agissent essentiellement sur le métabolisme glucidique et protéique chez l'individu sain et exercent une puissante activité anti-inflammatoire dans des conditions pathologiques. [14] (ils sont régulièrement utilisés dans les traitements anti-inflammatoires). [48] Parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens les plus puissant, les glucocorticoïdes, les corticoïdes naturels (cortisol) et les corticoïdes de synthèses (prednisone, prednisolone, la dexaméthasone ou Triamcilone). [14,21]

#### **I.2.1.2 Mécanisme d'action**

Le mode d'action des glucocorticoïdes (GC) se situe essentiellement au niveau transcriptionnel. Les GC sont des hormones lipophiles et peuvent donc travers la membrane plasmique, et se lient à leurs récepteurs intracellulaires et forment un complexe récepteur-ligand,

puis il pénètre dans le noyau cellulaire et fixé à la molécule d'ADN pour exercer leurs effets par la répression ou l'induction de gènes. Les GC induisent une augmentation de la transcription de l'inhibiteur du NF-KB(I-KB), la liaison de cet inhibiteur au NF-KB dans le cytosol empêche la translocation du NF-KB vers le noyau et prévient l'activation de nombreux gènes par NF-Kb. [14,48,49] Leur activité anti-inflammatoire est relativement étendue : les GC suppriment la libération des prostaglandines, des leucotriènes, et les cytokines inflammatoires (IL- 1 , IL-6, TNF- ), des chimiokines comme l'IL-8, du NO, ils permettent inhibition de l'expression de molécules d'adhésion. Les GC inhibent également la prolifération et la différenciation des lymphocytes T par des mécanismes multiples, [14,21] et ils augmentent la production de la Lipocortine (protéine anti-inflammatoire) inhibant ainsi la phospholipases A2 donc la libération de l'acide arachidonique. Par contre, ils diminuent fortement la migration des polynucléaires, monocytes-macrophages vers le site de l'inflammation. [21] les GC stabilisent aussi la membrane des lysosomes, ce dont il résulte une diminution du taux des enzymes lysosomiales libérées au niveau du site d'inflammation. [48]

## **I.2.2. Anti-inflammatoire non stéroïdiens**

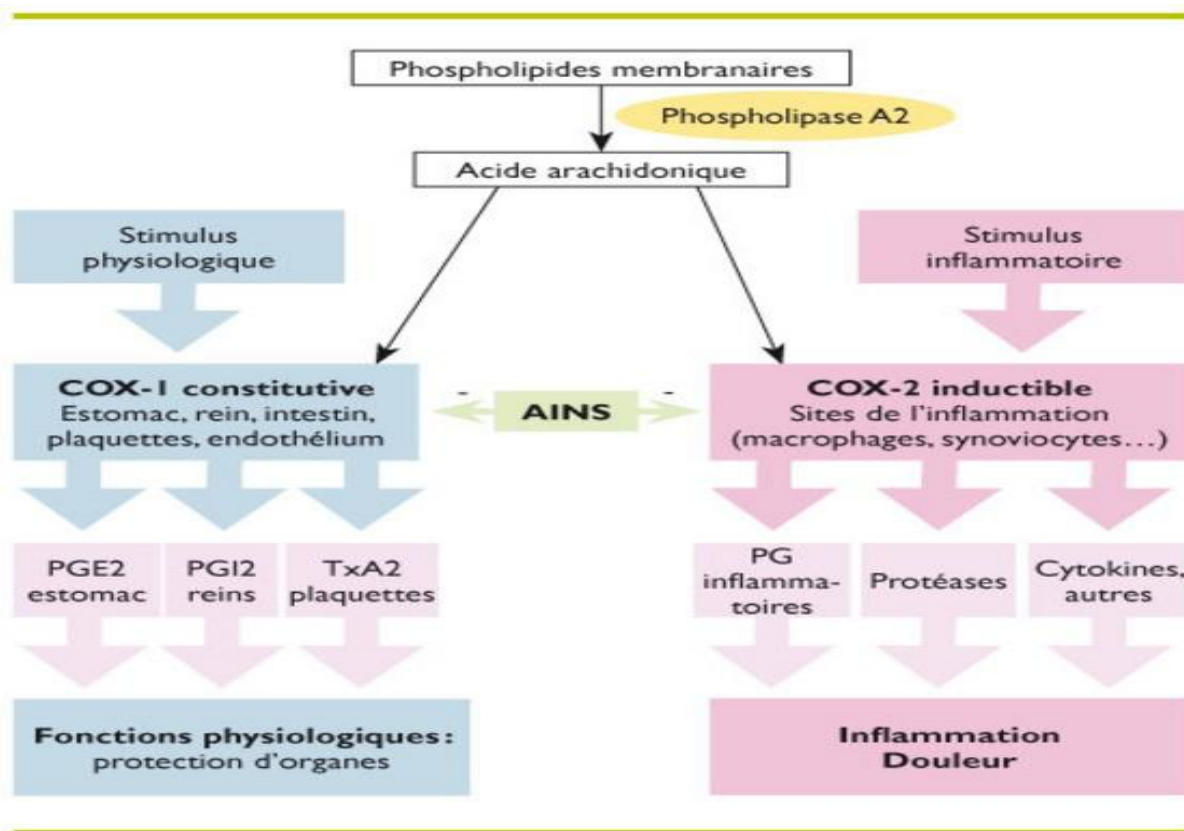
### **I.2.2. 1.Définition**

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (mécanisme, chimique, infectieuse, immunologique), ils agissent sur les signes locaux de l'inflammation : rougeurs, chaleur, douleur et œdème . Les AINS se caractérisent par l'absence d'une structure chimique stéroïdienne, [50] et ils sont les plus utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques, [49] sont parmi les médicaments le plus fréquemment prescrits dans le monde (4,5% de la consommation médicamenteuse des pays industrialisé). [21] et sont appartiennent à diverses catégories mais sont tous capables de bloquer la formation de certaines substances comme les prostaglandines, médiateurs chimiques nécessaires au développement de l'inflammation .Ils sont surtout efficaces dans les phases aiguës de l'inflammation. [50]

### **I.2.2.2.Mécanisme d'action :**

Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, il repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénases, enzyme qui permet la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique. Cette caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des

prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2), importants médiateurs de l'inflammation (Figure 5). [49]



**Figure 5:** Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens. [9]

### I.2.3 Les anti-inflammatoires d'origine végétale

L'incorporation et l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement de plusieurs réactions inflammatoires, en particulier le rhumatisme, sont des pratiques communes dans la médecine traditionnelle. Aujourd'hui c'est un fait remarquable que les substances anti-inflammatoires d'origine végétale présentent un intérêt grandissant car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, comme par exemple l'inexistence des effets secondaires. [51] Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénases et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes. [49]

## II.1. Stress oxydant

### II.1.1. Radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique, (atome ou molécule) contenant un ou plusieurs électrons non appariés dans ses orbitales. Ce déséquilibre n'est que transitoire et il est comblé soit par l'acceptation d'un autre électron soit par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule. Ces espèces radicalaires très instables, très réactives et sont produites d'une manière continue, dans de nombreux phénomènes biologiques. [52]

### II.1.2. Le stress oxydant

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et leur destruction par des systèmes de défenses. [53] Il résulte de l'action d'un ensemble de facteurs incluant, les agents chimiques cancérigènes [54], les radiations ionisantes [55], et même le régime alimentaire (un régime riche en pro-oxydants ou pauvre en antioxydants comme la vitamine C et E). [56] les cellules altérées par ces facteurs produisent des taux élevés de radicaux libres principalement les ROS. [57]

Le stress oxydants joue un rôle central dans de nombreuses pathologies telles que l'athérosclérose [58], le diabète de type 2 [59], les pathologies neurodégénérative [60], les maladies inflammatoire chronique. [61]

ANTIOXYDANTS  
SOD, GPx,  
Catalase, GSH,  
Vit E/C, °NO  
Caroténoïdes



OXYDANTS  
 $O_2^\bullet$ ,  $OH^\bullet$ ,  $^1O_2$ ,  $H_2O_2$   
 $^\bullet NO$ ,  $ONOO^-$   
HOCL  
 $LOO^\bullet$ , LOOH

Figure 6 : Déséquilibre Antioxydant /Oxydant. [62]



**II.1.3. L'Origine des radicaux libres**

Les facteurs responsables de l'augmentation de la production de radicaux libres par l'organisme sont appelés facteurs oxydants. Ils se divisent en deux facteurs endogènes et exogènes.

**Tableau2 :** les sources endogènes et exogènes des radicaux libres. [63,64, 65]

Les sources endogènes	Les sources exogènes
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ La chaine respiratoire.</li><li>➤ La réaction immunitaire.</li><li>➤ La transduction de signaux cellulaires.</li><li>➤ Les NADPH oxydases.</li><li>➤ Les oxydes nitriques synthases.</li><li>➤ Autres sources endogènes.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Origine Chimiques :<ul style="list-style-type: none"><li>• Métabolisme des xénobiotiques.</li><li>• Fumé du tabac.</li></ul></li><li>➤ Origine physique :<ul style="list-style-type: none"><li>• Irradiation ionisants.</li><li>• Le monoxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) présents dans notre environnement.</li></ul></li><li>• L'alimentation.</li></ul>

II.1.4. Les espèces réactives d'oxygènes

Tableau 3: Principales espèces réactives dans les systèmes biologiques. [66]

Les radicaux libres			
Espèce radicalaire		Espèce non radicalaire	
Espèce réactif d'oxygène	Espèce réactif d'azote	Espèce non réactif d'oxygène	Espèce non réactif d'azote
O <sub>2</sub> • <sup>-</sup> : Anion superoxide	NO•: Monoxyde d'azote	ONOO•:Anion peroxydinitrite	ONOO <sup>-</sup> : Anion peroxydinitrite
HO <sub>2</sub> :Radical hydroperoxyde	NO <sub>2</sub> : Dioxyde d'azote	OONOO <sup>-</sup> :Anion peroxydinitrate	OONOO <sup>-</sup> : Anion peroxydinitrate
OH•:Hydroxyle	N <sub>3</sub> •:Nitrate	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :peroxyde d'hydrogène	ONOOH: Acide peroxydinitreux
RO•:Radical alkoxy		O <sub>2</sub> :Oxygène singulet	ROONO: Alkyl peroxydinitrate
ROO•:Radical alkoperoxy		O <sub>3</sub> :Ozone	HNO <sub>2</sub> : Acide nitreux
ROOH•:Radical hydroxyperoxy		HOCL: Acide hypochloreux	NO <sup>+</sup> :Cation
		ROOH:	NO <sup>-</sup> :Anion nitrosyle
		Peroxidesorganiques	

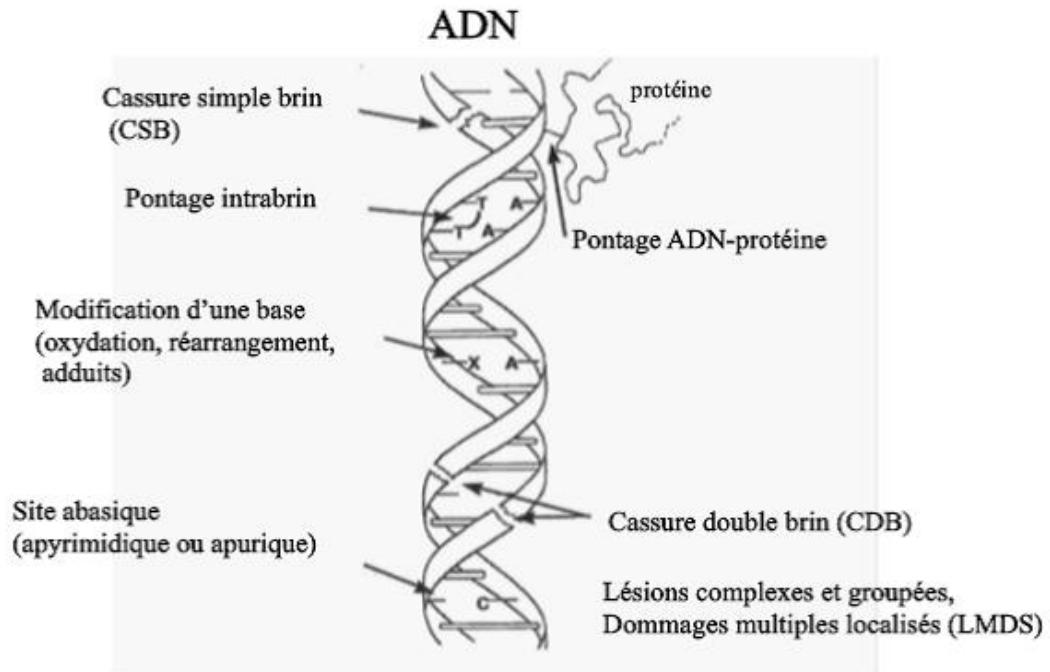
II.1.5. Les conséquences du stress oxydant

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions des molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, et des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides.

II.1.5.1. Dommage de l'ADN

L'ADN est une molécule très sensible, elle est attaquée par les radicaux de l'oxygène. Au bas mot, cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH• peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaux, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines. Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. Le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-

même, créant une coupure de chaîne simple brin. La peroxydation lipidique génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthénodérivés. [34]



**Figure7:** Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les ERO. [67]

### II.1.5. 2.Dommage des protéines

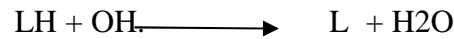
La toxicité des ERO s'exerce également sur les protéines. Ils sont en effet capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines, les plus sensibles à leur action sont les acides aromatiques comme la tyrosine, sur lesquels le radical OH s'additionne, modifiant la conformation de la protéine, sur les acides aminés contenant un atome de soufre tels que la cystéine, l'oxydation par les radicaux libres conduit à la formation de ponts disulfures, donc à l'agrégation de plusieurs molécules de protéines. Les ERO sont aussi capables de couper des liaisons peptidiques et de former ainsi des fragments protéiques, les protéines oxydées perdent leur capacité à se fixer correctement sur un récepteur ou à fixer spécifiquement un ligand, altérant la signalisation cellulaire. [68]

### II.1.5. 3.Dommage des lipides (peroxydation lipidique)

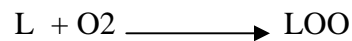
La peroxydation lipidique consiste en la modification oxydative des lipides. La peroxydation lipidique distingue en 3 phases : l'initiation, la propagation et la terminaison.

**a. Initiation**

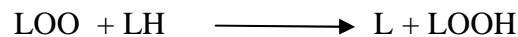
Le processus de peroxydation lipidique est initié par l'abstraction, par un radical .OH ou HOO. Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI).

**b. Propagation**

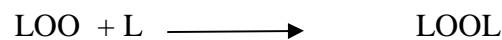
Le radical lipidique (L.) réagit avec une molécule d'oxygène par oxydation pour former un radical pyroxyde (LOO•)

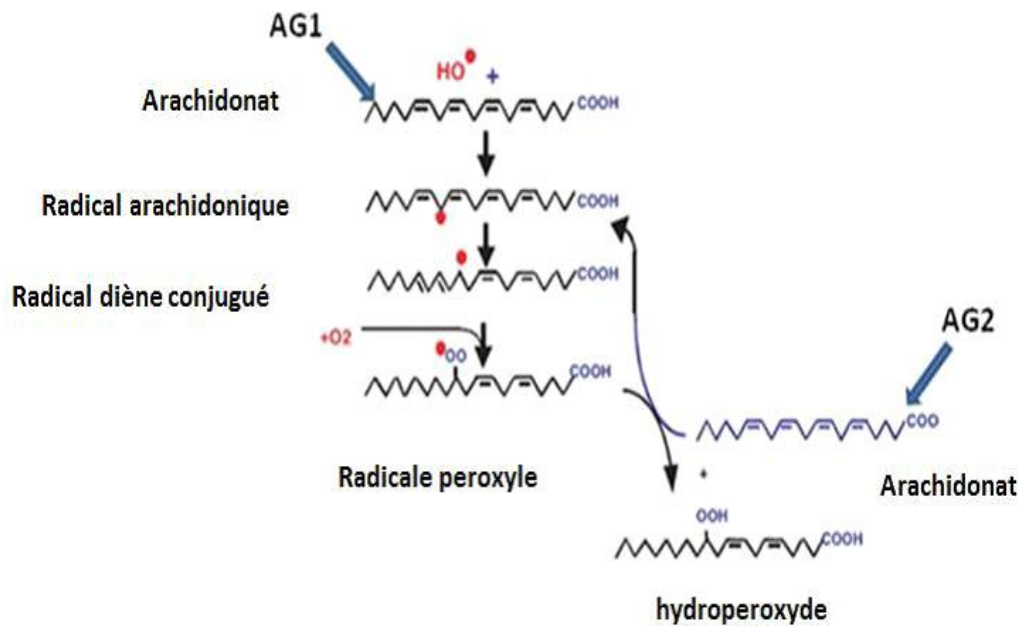


Le LOO• va propager la réaction en chaîne avec une molécule LH voisine pour former un nouveau L et un hydroperoxyde lipidique (LOOH). De cette manière, de nombreuses molécules d'hydroperoxydes lipidiques peuvent être formées pour chaque RL initial.

**c. Terminaison**

Cette étape consiste en la formation de composés stables issus de l'association de 2 composés radicalaires. Leurs électrons non appariés s'associent rapidement pour former une liaison covalente stable. La réaction peut également être stoppée à l'aide d'antioxydants. [69]





**Figure 8:** Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés. [67]

#### II.1.5. 4. Dommages des glucides

L'oxydation du glucose peut libérer des céto-aldéhyde, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et OH<sup>•</sup> en présence des métaux, et entraîner également la coupure de protéine et leurs glycation par attachement du céto-aldéhyde. Il forme aussi un dérivé de produit de glycation avancé. [67]

#### II.1.6. Entre stress oxydant et inflammation

Plusieurs mécanismes contribuent à l'instauration d'un stress oxydant soit en favorisant la production de ROS tels que l'hyperglycémie, des concentrations élevées de lipides tissulaires, l'inflammation chronique. [70]

Les ROS peuvent induire une réponse inflammatoire en médiant /activant des kinases sensibles au stress lesquelles activent des facteurs de transcription nucléaires sensibles au redox. Ces facteurs de transcription sont essentiels pour l'expression de gènes inductibles associés avec les réponses inflammatoires et immunitaires, incluant les cytokines, les molécules d'adhésion cellulaire, et la NO synthase inductible [71]. À leur tour, ces marqueurs de l'inflammation peuvent induire la production de ROS et ainsi générer une boucle de retour positive [72]. Il est suggéré que le stress oxydant et l'inflammation constituent des mécanismes homéostatiques/compensatoires maintenant la balance physiologique tissulaire. Lorsqu'un des mécanismes surcharge chroniquement l'autre, il y a un déséquilibre entraînant l'altération des processus physiologiques.

Une question reste encore non répondue à ce jour à savoir est-ce l'inflammation qui induit la cascade du stress oxydant ou est-ce le stress oxydant qui induit une réponse inflammatoire? [70]

## II.2. Les systèmes de défenses antioxydants

### II.2.1. Système anti oxydant enzymatique

Tableau 4 : différents antioxydants enzymatiques

Enzyme	Définition	Structure et localisation	Référence
<b>SOD</b>	Enzymes antioxydants ubiquitaire, catalyse la dismutation de l'O <sub>2</sub> •- en peroxyde d'hydrogène et en oxygène selon la réaction : $O_2\bullet^- + 2H^+ \xrightarrow{SOD} O_2 + H_2O_2$	la Cu/Zn-SOD1 cytosolique. la Mn-SOD2 mitochondriale. la Cu/Zn-SOD3 extracellulaire (sécrétée par les cellules musculaires lisses).	[73] [74]
<b>CAT</b>	Est une des quatre chaîne polypeptidiques, contient quatre groupes de fer. la catalase peut décomposer le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène selon la réaction suivant : $2H_2O_2 + GPx \longrightarrow 2H_2O + O_2$	Peroxisome, mitochondrie et cytoplasme. à l'exception des érythrocytes.	[75] [76]
<b>GPx</b>	La GPx est une sélénoprotéine qui réduit les peroxydes d'hydrogène en eau aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH) selon la réaction suivant : $2GSH + 2H_2O_2 \longrightarrow GSSG + 2H_2O$	Le GPx-1 cellulaire. La GPx-2 gastro-intestinale. La GPx-3 extracellulaire. La GPx-4 lié à la membrane.	[74] [77] [78]

## **II.2.2. Les systèmes antioxydants non enzymatiques :**

Ces antioxydants se divisent en deux principales catégories, les endogènes (molécules issues de la biosynthèse), et les exogènes :

### **II.2.2.1. Les antioxydants endogènes :**

- **Glutathion :**

Le GSH est un tripeptide impliqué dans de nombreux processus au niveau intracellulaire, dont il a un rôle dans la détoxification des xénobiotiques [79] et dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation a été bien établi [80]. Il joue également un rôle important dans la régénération d'autres antioxydants comme l'acrobate. [81]



- **Acide urique :**

L'acide urique est le produit final inerte du métabolisme des purines. Un excès de synthèse ou un défaut d'élimination urinaire conduit à l'hyperuricémie (augmentation de teneur en acide urique), qui est liée à l'apparition de plusieurs pathologies telles que le diabète, l'hypertension et la goutte. Il est maintenant établi que l'acide urique est un réducteur puissant des radicaux libres. [82]

L'acide urique est un piègeur de l'O<sub>2</sub>, des radicaux peroxy et hydroxyles (RO<sub>2</sub>• et HO•), de l'ozone et de HClO. La réaction de l'acide urique avec ces ROS génère des radicaux moins réactifs que HO•. [83]

### II.2.2.2. Les antioxydants exogènes

#### a- La vitamine E

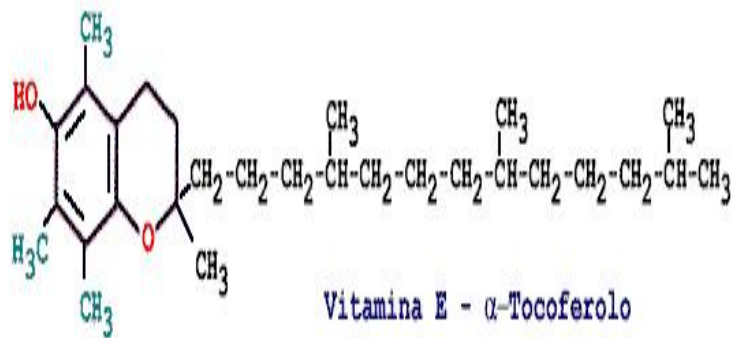


Figure 9 : Vitamine E. [84]

La vitamine E ou  $\alpha$ -tocophérol (-ToH) est le principal antioxydant de la famille des tocophérols. [84] Grâce à ce rôle, elle assure la protection des membranes cellulaires et prévient le durcissement des cellules. Elle aide également à maintenir la santé du système immunitaire en protégeant la vie des globules rouges dans la circulation sanguine. [85]

#### b- La vitamine C

La vitamine C Appelé aussi l'acide L-ascorbique, c'est un antioxydant hydrosoluble, qui se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire, [86] ainsi que le foie et les muscles mais avec de faible concentration. [87] Elle peut piéger directement l'anion superoxide  $O_2^{\bullet-}$ , le radical hydroxyle  $HO^{\bullet}$ , l'oxygène singulet [88,89, 90] et réduit le peroxyde d'hydrogène en eau via l'acrobate peroxydase. [14] En plus, elle permet la régénération de la forme non radicalaire de la vitamine E. [88,90] La vit C a notamment un rôle antioxydant au niveau des tissus oculaires, en particulier la rétine, où elle participe à la dégradation du  $H_2O_2$ . [91] Elle peut recycler l' $\alpha$ -tocophérol pour aider à prévenir l'oxydation des lipides. [92]

#### c- Les composés phénoliques

Les polyphénols sont des pigments végétaux caractérisés par leurs propriétés antioxydants, [93] Ils sont particulièrement présents dans certaines boissons (thé, vin rouge, bière...) ou fruits et légumes (agrumes, carottes...). [94]



## II.3. Les polyphénols

### II.3.1. Définition

Le terme «**polyphénols**» est fréquemment utilisé dans le langage courant pour désigner l'ensemble des composés phénoliques des végétaux. Bien qu'étant très diversifiées, ils ont tous en commun la présence d'un ou de plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles. [95] Ces corps jouent un rôle fondamental car sont des éléments importants de qualités sensorielles (couleur et caractères organoleptiques) et nutritionnelles des végétaux, tels que les légumes, les fruits, les céréales ou les fruits secs, ainsi que dans les boissons, le café, le cacao ou le thé. [96]

### II.3.2. Classe des polyphénols

Les polyphénols peuvent se regrouper en deux grands groupes :

- **Les non flavonoïdes** dont les principaux composés sont : les acides phénoliques, les stilbènes, les lignanes, les lignines et les coumarines. [97]
- **Les flavonoïdes**, dont on caractérise principalement : les flavones, flavanones, flavanols, isoflavonones, anthocyanines, proanthocyanidines et flavanols. [98]

#### II.3.2.1. Polyphénols non flavonoidiques

##### a- Les acides phénoliques

Les acides phénoliques, sont des acides aromatiques liés à la lignine et des constituants naturels des parois cellulaires végétales ces acides (notamment les acides ferulosique, p-coumarique et caféique) lient le polymère de lignine complexe à l'hémicellulose et à la cellulose dans les plantes. [99] Ils possèdent des propriétés antioxydants, antifongiques et antibactériennes. [100]

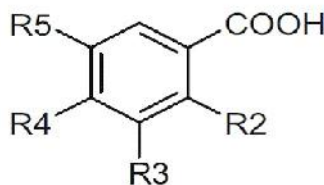


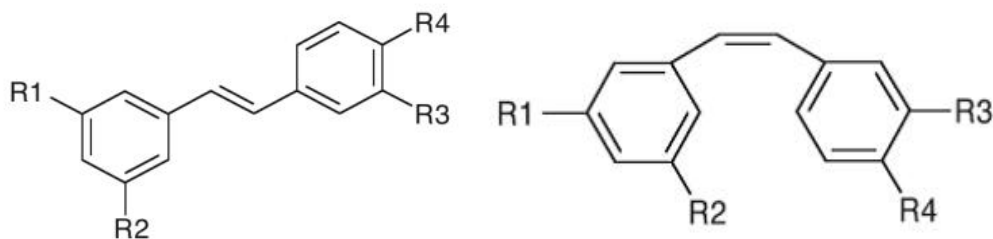
Figure 10 : Structure de l'acide benzoïque. [101]

**b- Les stilbènes**

Les stilbènes sont des composés naturels présents dans plusieurs familles végétales, [102] qui font partie d'un groupe très vaste des polyphénols, celui des dérivés de l'acide cinnamique (phénylpropanoïdes). [103]

Les principales sources alimentaires sont le raisin (les graines, la peau, et les tiges) et le vin. [104]

La structure chimique de base des stilbènes est composée de deux cycles aromatiques joints par un pont méthylène (C6-C2-C6). Les deux formes isomères des stilbènes (cis et trans) ont des propriétés chimiques et biologiques différentes. [105]



**Figure 11** : structure de base des stilbènes (trans ou cis). [105]

Les stilbènes possèdent un large spectre d'effets pharmacologiques et thérapeutiques tels que l'effet anti-épileptique, antioxydant, anticancéreux, les activités anti-athérosclérose. En plus ils possèdent un effet cardioprotecteur, hépatoprotecteurs et des effets neuroprotecteurs. [106]

**c- Les lignanes**

Les lignanes (**Figure12**) répondent à une représentation structurale de type (C6-C3) L'unité (C6 - C3) est considérée comme un propylbenzène. Ce sont des composés phénoliques bioactifs, non-nutritifs, non caloriques. On les trouve en plus forte concentration dans le lin et les graines de sésame et en faibles concentrations dans les fruits et les légumes. [107]

Les lignanes possèdent un certain nombre de propriétés utiles pour les humains, certains protègent contre l'apparition de divers cancers, tandis que d'autres sont antimitotiques, antivirales, antibactériennes, et antifongiques. [108]

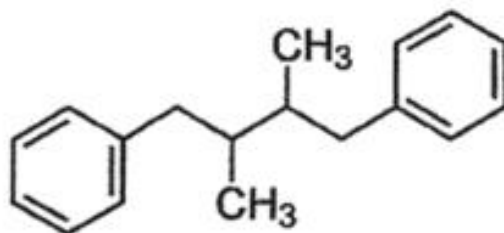


Figure 12 : Structure de lignanes. [109]

#### d- Les coumarines

Ce sont des composés phénoliques cyclisés [110] portant un noyau benzopyrone dans leur structure, [111] (Figure 13) qui dérivent des acides *t*-cinnamique et *p*-coumarique pour la majorité d'entre eux. [93] Ils sont présentes en quantités plus faibles dans plusieurs plantes comme le mélilot, la sauge sclarée et lavande. On la trouve aussi dans le miel, le thé vert, etc. [111]

Ils inhibent la croissance et la sporulation des champignons et autres microorganismes qui sont pathogènes pour les plantes. [112]

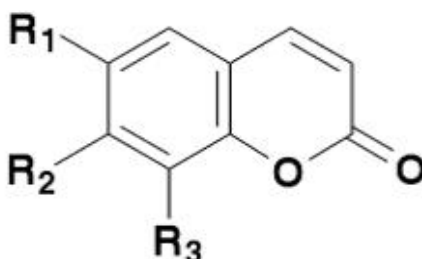


Figure 13 : structure de coumarine. [113]

#### e- Les xanthones

Les Xanthones (dibenzo- -pyrones) constituent une classe importante d'hétérocycles oxygénés et se produisent sous forme de métabolites secondaires dans les plantes et les microorganismes. [114]

La structure chimique d'un xanthone est constituée d'un système cyclique conjugué composé de carbone 1-4 (cycle aromatique A) et de carbone 5-8 (cycle aromatique B), [115] et d'un système à trois anneaux qui contient plusieurs groupes fonctionnels comprenant l'isoprène, le groupe méthoxy et les groupes phényles, ainsi que des protons aromatiques, des groupes hydroxyle phénoliques, des protons hydroxyle, et les anneaux dihydrofuranne. [116]

Ils ont diverses activités biologiques telles qu'antioxydants, inhibiteurs de la monoamine oxydase, antihypertenseurs, hépatoprotecteurs, antithrombotiques, antifongiques et anticancéreux. [114]

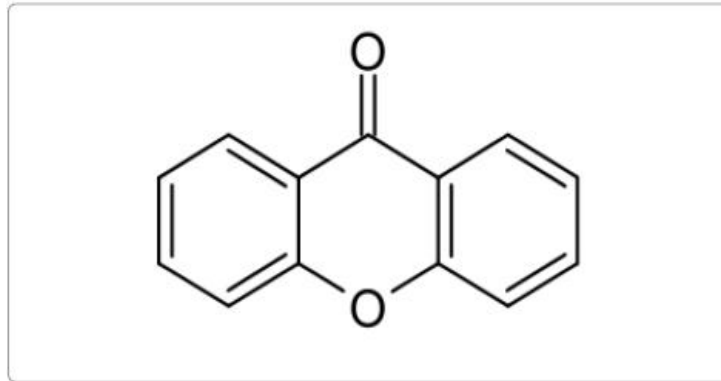


Figure 14 : Structure de xanthone [117].

### II.3.2.2 .Les polyphénols flavonoidiques

#### a- Les flavonols

Les flavonols sont caractérisés par la présence d'une double liaison en position 2-3 et d'un groupement hydroxyle en C3. [118] elles sont les plus abondants dans l'alimentation. Les composés les plus représentatifs de cette famille sont le kaempferol et la quercétine, cette dernière est connue pour posséder un très fort pouvoir antioxydant en raison de sa structure chimique favorable au piégeage des radicaux libres. Ces flavonols s'accumulent à l'extérieur et les tissus aériens (peau et feuilles) parce que leur biosynthèse est Stimulée par la lumière. [119]

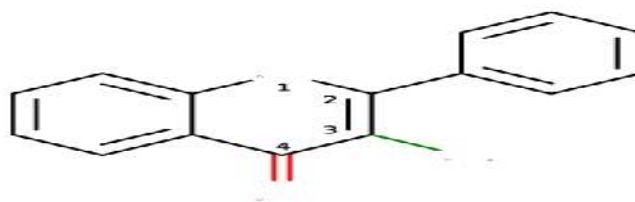


Figure 15: la structure de flavonol. [132]

#### b- Les flavones

Les flavones sont structurellement très similaire aux flavonols et ne diffèrent que par l'absence d'hydroxylation en position 3 sur le cycle C, et sont principalement représentées dans l'alimentation par l'apigénine et la lutéoléine, [118] et contrairement aux flavonols, elles sont moins répandues dans les fruits et les légumes. [119]

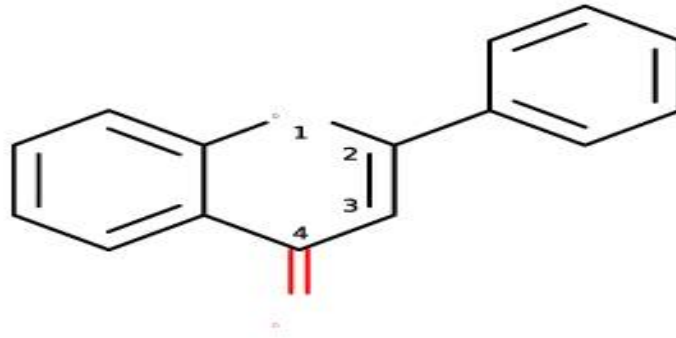


Figure 16: la structure de flavone. [132]

### c- Les flavanones

Ces molécules sont caractérisées par l'absence de double liaison en 2, 3 et par la présence d'un centre d'asymétrie en position 2. [120] Les principaux aglycones sont la naringénine dans le pamplemousse, l'hespéridine dans l'orange et l'ériodictyol dans le citron. La position 7 est le siège de la glycosylation. [121,122]

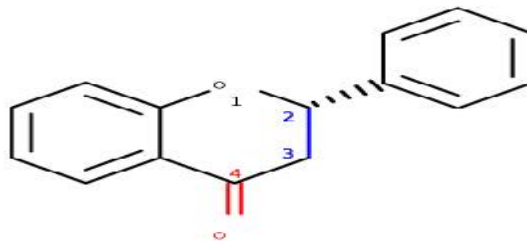


Figure 17 : structure chimique de flavanones. [132]

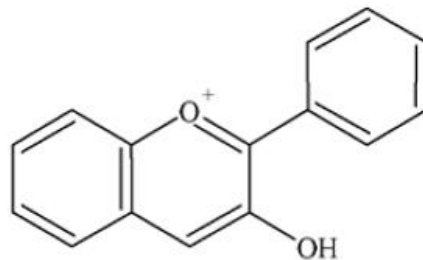
### d- Les isoflavones

Les isoflavones sont considérées comme des dérivés des flavones, elles représentent une sous-classe importante et très distinctive des flavonoïdes, [123] et contrairement à la plupart des autres flavonoïdes, les isoflavones sont caractérisées par la présence d'un cycle B fixé à C3 plutôt que la position C2. Ils ont une distribution très limitée dans le règne végétal. [118]

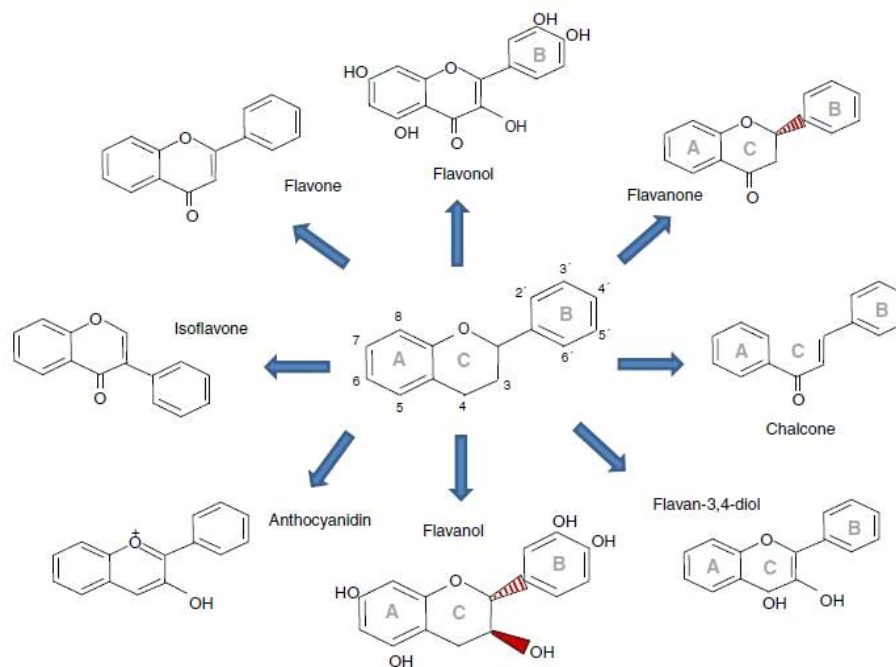
### e- Les anthocyanes

Les anthocyanes sont des pigments naturels colorés que l'on retrouve dans les plantes vasculaires, leur aptitude à se solubiliser facilement dans les milieux aqueux offre des possibilités très larges dans le domaine industriel. Une caractéristique importante de ces

composés réside dans leur aptitude antioxydant. [124] Les anthocyanes sont stabilisés dans les plantes par des interactions avec des acides aminés, des tanins, des 4-oxo-flavonoïdes. [125]



**Figure 18** : Structure chimique des anthocyanidines. [132]



**Figure 19** : Les structures chimiques des principales familles des flavonoïdes. [131]

#### f- Les tanins

Sont des composés phénoliques hydrosolubles ayant un poids moléculaire (PM) compris entre 500 et 3 000 Da, ils ont la propriété de transformer la peau fraîche en un matériau imputrescible, le cuir. Cette propriété de tannage provient de la création de liaisons entre les molécules de tanins et les fibres de collagène de la peau.

À coté des réactions classiques des phénols, ils présentent la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines. Cette réactivité avec les protéines est à l'origine

de tannage, [126,127] et ils sont généralement classés en deux groupes: les tannins hydrolysables (THs) et les tannins condensés (TCs) largement présents dans les diverses espèces botaniques, notamment chez les végétaux supérieurs. [126]

- **Les tanins condensés**

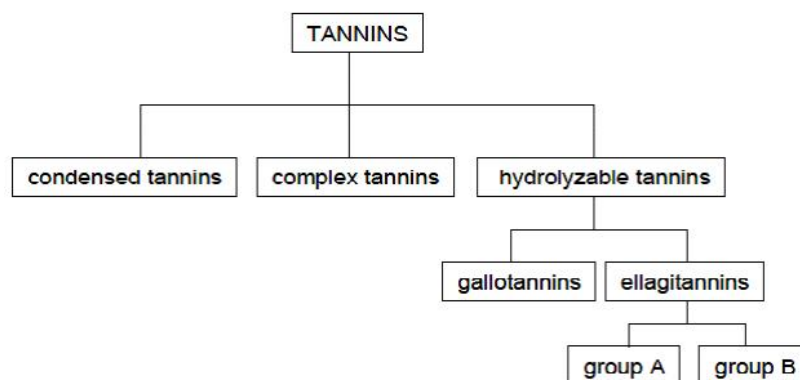
Les tanins condensés sont des polymères d'unités flavan-3-ols ou flavan-3,4-diol [128] qui peuvent être subdivisés en deux groupes ; les procyanidines qui sont des polymères d'unité (+) catéchine ou (-) épicatechine et les prodelphinidines qui sont constituées d'unité (+) gallocatéchine ou (-) épigallocatéchine. L'existence de plusieurs monomères et de liaisons interflavanes entre eux différentes en position C4/C8 et C4/C6 rend difficile l'identification des oligomères et des polymères pouvant se former. [129]

- **Les tanins hydrolysables**

Sont des esters de sucre simple (glucose, xylose principalement) et d'acides phénoliques. Par hydrolyse (acide, alcaline ou enzymatique) les acides phénoliques libérés sont l'acide gallique ou l'acide ellagique ce qui divise ces tanins en deux sous-classes :

- Les tanins galliques (gallotannins).
- Les tanins ellagiques (ellagitannins). [130]

En général, les THs ont un faible poids moléculaire (PM), mais des couplages oxydatifs entre THs peuvent produire des polymères de PM plus importants. [127]

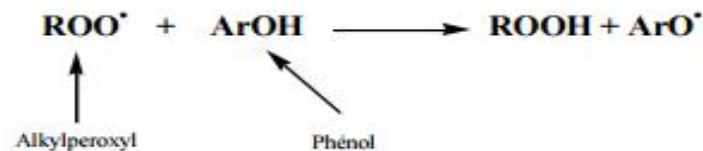


**Figure 20** : Classification des tanins. [132]

## II.4. Effets biologiques et intérêts des polyphénols

### II.4.1. Polyphénols et activité antioxydant

Cette activité est, sans nul doute, celle qui caractérise le mieux, et avec la plus grande fréquence, les polyphénols, et en particulier, les flavonoïdes. [133] Ils peuvent neutraliser les radicaux libres en donnant un électron ou un atome d'hydrogène (**Figure 21**). Leurs structures leur confèrent une activité antioxydant aussi importante et les groupes hydroxyle des polyphénols sont bien des donateurs d'atomes d'hydrogènes, ils peuvent réagir avec les espèces réactives de l'oxygène et les espèces réactifs de l'azote, enfin de réaction, le cycle de génération de nouveaux radicaux est interrompu.



**Figure 21** : illustration d'un mécanisme d'action des polyphénols : la donation d'hydrogène.

Le radical formé devient moins dangereux. [134]

Le pouvoir antioxydant des composés phénoliques est également attribué à leur capacité à chélates les métaux ioniques impliqués dans la production de radicaux libres. Cependant, les composés phénoliques peuvent agir comme des pros oxydants. [134, 135]

### II.4.2. Polyphénols et inflammation

Différentes études menées sur les effets protecteurs des polyphénols ont montré que ceux-ci diminuaient les marqueurs de l'inflammation et agissaient sur de nombreuses cibles moléculaires au centre des voies de signalisation de l'inflammation. De nombreuses études ont pu montrer que les polyphénols et leurs métabolites agissaient également comme des modulateurs des voies de signalisation de l'inflammation. [136]



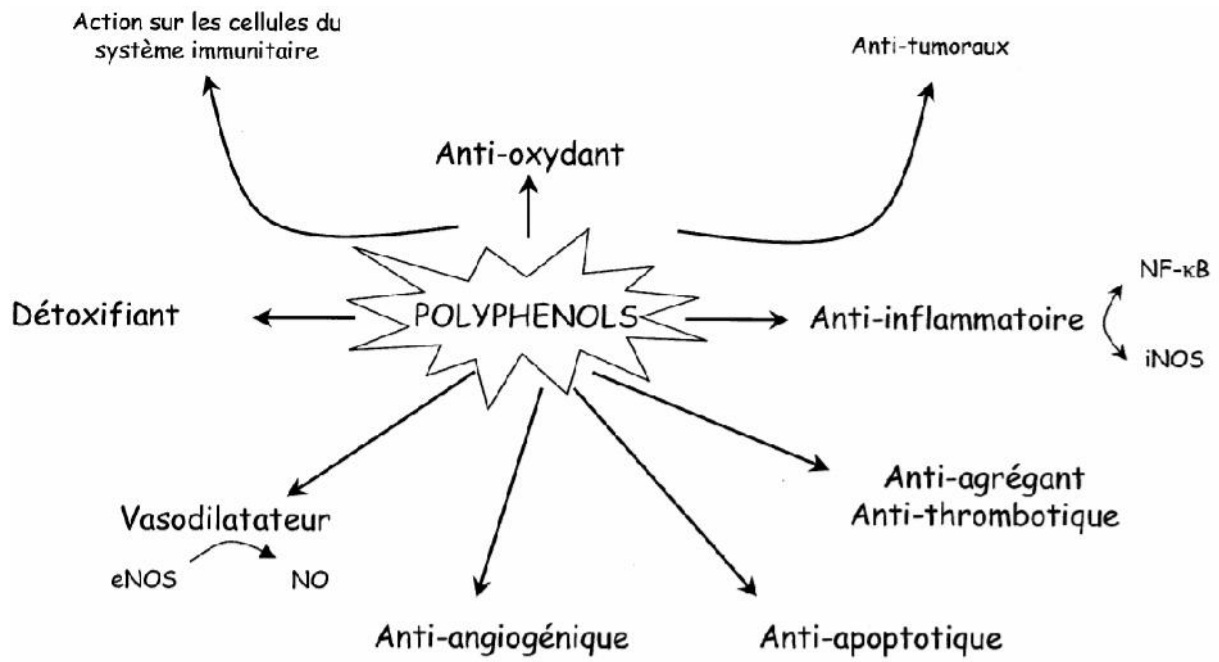


Figure 22 : Effets biologiques des polyphénols. [96]

### III.1. Généralité

« Qui a de sauge dans son jardin, n'a pas besoin d'un médecin ».

La sauge, *Salvia officinalis*, de la famille des labiées, aussi appelée sauge de Grèce, Herbe sacrée, Grande sauge, Thé de Grèce, Thé de France, Thé d'Europe, Salel, sauge franche, Thé sacré, (Anglais : sage). *Salvia* de latin *salvare* : guérir, sauver. La sauge a la réputation d'être de la plante guérisseuse par excellence.

*Salvia* est une plante annuelle et biennale d'origine méditerranéenne de la famille des labiées, [137] et il existe environ 900 espèces identifiées autour de monde. [138,139] En Algérie les espèces qui en été déterminées sont dans l'ordre d'une trentaine. [140]

### III.2. Caractéristiques botaniques

#### III.2.1. Descriptions morphologiques

Cette plante vivace à tige ligneuse à la base, formant un buisson dépassant parfois 80cm, rameaux vert-blanchâtre. Feuilles assez grandes, épaisses, vert-blanchâtres, et opposées; fleurs bleu-violacé clair en épis terminaux lâches, disposées par 3 à 6 en verticilles espacés. Calice campanulé à 5 dents longues et corolle bilabée supérieure en casque et lèvre inférieure trilobée; fruits en forme de tétrakènes (hans 2007). [141]



**Figure 23:** La sauge : feuilles.



**Figure 24 :** La sauge : fleurs et feuilles

### III.2.2. Classification taxonomique

La sauge suit la classification suivante: [141]

Règne :	Plantae
Division :	Magnoliophyta
Classe :	Magnoliopsida
Ordre :	Lamiales
Famille :	Lamiaceae
Genre :	Salvia
Espèce :	Salvia officinalis L

### III.2.3. Habitat

- La sauge officinale est originaire du pourtour du bassin méditerranéen.
- Elle pousse dans les zones tempérées ; son habitat type se situe dans les pelouses basophiles méso-méditerranéennes, méso-xérophiles.
- Aire de répartition : introduite d'Asie occidentale. [142]

## III.3. Les différents composants de *Salvia. Officinalis.L*

### III.3.1 Huile essentielle

On sait que *Salvia.Officinalis.L.* contient un pourcentage élevé d'huile essentielle, cela peut se référer à la présence de structures glandulaires externes qui produisent de l'huile volatile.

L'arôme et le parfum de cette espèce végétale peuvent se référer à la présence de l'huile essentielle, qui consiste en un mélange de composés volatils de terpènes à faible poids moléculaire (principalement des monoterpènes et des sesquiterpènes), des triterpénoïdes, de l'acide ursoliques et de l'acide oléanolique.

Récemment, on a constaté que l'huile était riche en monoterpènes oxygénés, sa gamme variant de 59,43 à 70,68%. Cette huile est compliquée dans sa composition principalement l' -thujone, l' -humulène, le 1,8-cinéole, l'*E*- charyophyllène, le camphre<sup>16</sup>, le borneol, l'acétate de bornyle, l' -pinène, le -pinène, l'*a*-thujone, la  $\beta$ -thujone, l'eucalyptol et myrcene. Les études précédentes ont confirmé que la bonne qualité de l'huile de sauge se rapporte à une quantité élevée de -et -thujones épimériques (50% ou plus) et une faible quantité de camphre (moins de 20%).

### III.3.2. Composés phénoliques

*Salvia. Officinalis. L.* est riche en constituants biologiquement actifs qui sont principalement représentés par des composés polyphénoliques. Ils ont ajouté que ces composés polyphénoliques peuvent être classés en acides phénoliques et flavonoïdes, et sont caractérisés par la présence d'un ou plusieurs cycles aromatiques avec un ou plusieurs groupes hydroxyle, et pour cette raison, ces composés sont classés comme acides phénoliques, flavonoïdes, stilbènes, coumarines et tanins.

- Les acides phénoliques incluant l'acide carnosique et le carnosol, l'acide rosmarénique, le rosmarenate de méthyle, l'acide caféique, l'acide cinnamique, l'acide chlorogénique, l'acide quinique et les acides salvianoliques.

- Le flavonoïde inclue l'acide ferulique, l'acide ellagique, l'épicatéchine, la rutine, l'apigénine, la lutéoline et la quercétine. Ceci était en plus du luteolin-7-glucoside et d'autres glycosides phénoliques.

Tous ces composés ont des propriétés thérapeutiques efficaces et utiles dans la santé humaine. [142, 143,144, 145, 146]

### III.4. Principaux usages traditionnelle de la sauge

La Sauge officinale est riche en huiles essentielles que l'on extrait par distillation, vu ses propriétés importantes, elle est l'une des plantes les plus utilisées.

**Usage interne** (à ingérer en gouttes, tisanes ou comprimés)

- Antidiaphorétique (=contre la transpiration) [147]
- En condiment grâce à son fort effet antioxydant (en cuisine) : Cette herbe aromatique est employée dans la cuisine, pour son goût puissant, légèrement amer et camphré. [6, 147]
- Les infusions de la sauge sont appliquées pour le traitement de plusieurs maladies de la circulation sanguine et les troubles digestifs et les problèmes du système nerveux. [148]
- Elle est aussi considérée comme un stimulant pour les gens anémiques, aussi pour les personnes stressées et déprimées, et conseillée pour les étudiants en période d'examen.

**Usage externe** (en solution)

- Pour usage externe, elle est appliquée en gargarisme contre les inflammations de la bouche, les abcès, et aussi pour le nettoyage et la cicatrisation des plaies. [137]
- Antiseptique (antiviral, antibactérien)
- antiphlogistique (contre l'inflammation)

Seules les feuilles sont utilisées pour un usage externe. [147]

**III.5. La toxicologie**

D'après ce que nous savons, il n'y a pas de rapports sur les effets secondaires négatifs associés à *Salvia. Officinalis.L* malgré leur utilisation pendant de nombreux siècles. L'utilisation normale de la sauge est très sûre; Cependant, il pourrait y avoir un effet négatif sur l'utilisation de *S. officinalis* en quantité excessive, ce qui peut être causé par le contenu élevé de la thuyone. [144]

L'huile essentielle (HE) de sauge *officinalis* peut contenir jusqu'à 50% de thuyone qui peut se révéler épiléptisante et neurotoxique. Néanmoins, aucune toxicité aigüe ou chronique n'a été signalée après emploi aux doses usuelles des feuilles de sauge et de son huile essentielle (jusqu'à 15 gouttes par jour).

Cependant, la thuyone provoque non seulement un effet local irritant, mais également des effets centraux psycho mimétiques, après sa résorption. Une consommation chronique de thuyone peut ainsi conduire à des troubles irréversibles du système nerveux central, à des perturbations des fonctions hépatiques, rénal et cardiaques. Dans la mesure où la quantité de drogue employée à des fins culinaires reste faible, pour les consommateurs. Une toxicité aigüe après administration d'une forte dose d'HE (2 g et plus). Ainsi, la consommation régulière de sauge, même sous forme de tisane ne pourrait pas recommandée. [149]

**IV.1. Matériel****IV.1.1. Matériel végétal**

L'espèce sélectionnée « *S.officinalis* » a été récoltée dans une espace université mentouri en Mars 2017. La partie aérienne (feuilles, fleurs et tiges) de la plante récoltée a ensuite été séchée à l'abri de l'humidité et de la lumière du soleil pendant 1 mois. Enfin, la plante sèche a été pulvérisée au broyeur pour obtenir une poudre fine pour qu'elle soit prête à l'utilisation.

**IV .1.2. Matériel animal**

Les rats qui ont été utilisés pour l'étude de l'activité analgésique sont des rats femelles appartiennent à l'espèce *Wistar albinors*, qui pèsent entre 120 et 240 g. l'élevages effectuer au niveaux de l'animalerie de Chaaba l'université de frères Mentouri, à température moyenne ou égale à 24 C, avec une humidité relative de 70%. La photopériode est de 12/24 heures. Les animaux reçoivent la nourriture et l'eau à volonté.

**IV.1.3.Réactifs chimique**

Plusieurs réactifs chimiques et solvants ont été utilisés dans l'expérience, parmi ces produit : FeCl<sub>3</sub> (Chlorure ferrique), alcool, méthanol, butanol, eau distillée, chloroforme, l'Acide sulfurique, AlCl<sub>3</sub>, HCL, KI, I<sub>2</sub>, acide acétique, FeSO<sub>4</sub>(Sulfate ferreux), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, acide salysilique, éthanol, DPPH, BHT(butyle hydroxytoluene), vitamine C, TBARS (thiobarbiturique acid réactif substance), TCA(trichloracétique), tampon phosphate, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (ferricyanure de potassium), indométhacine, formaldéhyde, levure de bière, BSA (sérum bovine albumine), Diclofenac sodium.

Parmi l'appareillage utilisé : spectrophotomètre UV-visible double faisceau (JENWAY 6305 UV/VIS), chambre d'observation UV « 264/3646 nm»(VILBERCOURMAT), Bain Marie (MEMMERT), Etuve universelle de 5à 220 °C avec ventilation (MEMMERT), Agitateur magnétique (SCIOLOGEX), Vortex, Balance (OHAUS), PH -mètre.

**IV.2. Méthodes****IV.2.1. Screening phytochimique des extraits végétaux**

Cette étude permet de mettre en évidence la présence de quelques groupes chimiques (les alcaloïdes, flavonoïdes.....etc.) dans notre plante. Le matériel végétal pulvérisé est épuisé successivement par macération dans des solvants de polarité croissante (chloroforme,

méthanol, eau). Les tests phytochimique pour les tanins, les alcaloïdes, les flavonoïdes, les saponosides, les composés réducteurs ont été réalisés par différents méthodes.

#### **IV.2.1.1. Mise en évidence des tanins**

La réaction au chlorure ferrique ( $\text{FeCl}_3$ ) a permis de caractériser les tanins. À 2 ml de chaque extrait nous avons ajouté une goutte ou deux de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2%. L'apparition d'une coloration bleu-noirâtre ou verte plus ou moins foncée fut le signe de la présence de tanins. [150]

#### **IV.2.1.2. Mise en évidence des saponosides**

##### **Test 1**

Pour rechercher les saponosides, nous avons versé, dans un tube à essais, 5 ml de l'extrait méthanolique et butanolique de la sauge avec 10 ml de l'eau distillée. Le tube était agité pendant 2 min puis laissé au repos durant 15 min. Une hauteur de mousse persistante, supérieure à 1 cm indiquait la présence de saponosides.

##### **Test 2**

5ml de l'extrait sont mélangés avec 2ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique concentré. Une couleur rouge marronne de la couche d'interface indique la présence des triterpéneshétérosidique. [150]

#### **IV.2.1.3. Mise en évidence des flavonoïdes :**

5 ml des extrait sont traités avec quelques gouttes d' $\text{AlCl}_3$  (1%) ; Incubation pendant 10 min à T° ambiante, Mesurer l'absorbance à 430 nm. La présence des flavonoïdes est confirmée par l'apparition d'une couleur jaune. [151]

#### **IV.2.1.4. Mise en évidence des alcaloïdes**

On ajoute 5 ml d'HCL (2N) à l'extrait sec, le tout est chauffé au bain marie, puis filtre le mélange et traité par le réactif de Wagner. (Le réactif de Wagner est préparé comme suite :

Dans 100 ml d'eau distillée, dissoudre 2g de KI et 1.27g d' $\text{I}_2$ . Le volume obtenu est ajusté à 100ml avec l'eau distillée). La formation d'un précipité blanc ou brun révèle la présence des alcaloïdes. [152]

#### IV.2.1.5. Mise en évidence des composés réducteurs

Ce test est basé sur la réaction de Keller-Kiliani. À 1 ml de l'extrait ajouter 5 ml d'acide acétique contenant des traces de FeCl<sub>3</sub> et 5 ml d'acide sulfurique contenant des traces de FeCl<sub>3</sub>. La présence des composé réducteurs est confirmé par la formation de deux phases une colorée en brun rouge (acide acétique) et la deuxième en bleu-vert (acide sulfurique). [152]

#### IV.3. Tests antioxydants

In vitro L'activité antioxydant des extraits BES et MES a été testé en utilisant plusieurs méthodes:

##### IV.3.1. Piégeage du radical hydroxyle

Le OH<sup>•</sup> est le radical libre extrêmement réactif formé dans les systèmes biologiques à partir d'anion superoxide et le peroxyde d'hydrogène en présence des ions métalliques Comme le fer et le cuivre suivant la réaction de Haber Weiss. [153] Ce radical possède un électron libre avec un potentiel de réduction plus élevé (2310 mV) lui permet de réagir avec les lipides, les protéines, les polypeptides et l'ADN particulièrement la thiamine et la guanine. [154]

In vitro, la capacité à piéger le radical hydroxyle par les extraits des plantes est basée sur La réaction de Fenton en mesurant la génération du radical OH<sup>•</sup> et son effet sur l'oxydation et La dégradation de molécules biologiques telles que le désoxyribose de l'ADN. Pour détecter ce radical le sodium salicylate est ajouté au milieu et la couleur apparait c'est la couleur rose mais en présence des extraits cette couleur va changer vers la couleur jaune.

#### Mode opératoire

La méthode de Piégeage du radical hydroxyle adoptée dans cette étude est celle de Zhong & al., (2010). Avec peu modification. Le mélange réactionnel contient les réactifs suivants : 1 ml de (9 mm FeSO<sub>4</sub>) et 1 ml de 0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0.5 ml de 9 mm salicylique Acid-éthanol solution, 1 ml de l'extrait à différentes concentrations. Après incubation une 60 min à 37 °C la lecture est effectuée a une longueur d'onde de 510 nm. L'effet scavenger du radical hydroxyle est calculé selon l'équation suivent :

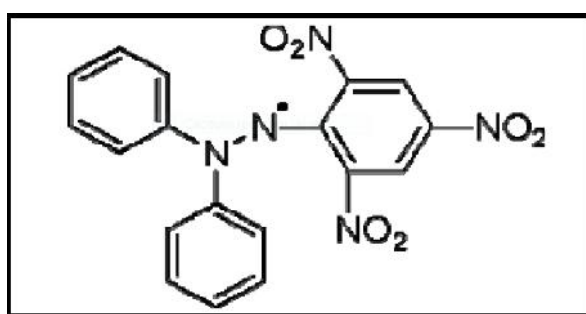
$$\text{Pourcentage d'inhibition} = [(Ac - At) / Ac] \times 100$$



La concentration inhibitrice d' $\text{OH}^\bullet$  de chaque extrait a été par la suite calculée à partir de l'équation qui détermine le pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'inhibiteur. Elle a été exprimée en mg / ml. [155]

#### IV.3.2. Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl ( , diphenyl picrylhydrazyl ) fut l'un des premiers radicaux libres utilisés pour étudier la relation structure-activité antioxydant des composés phénoliques. [156,157] Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. [158]

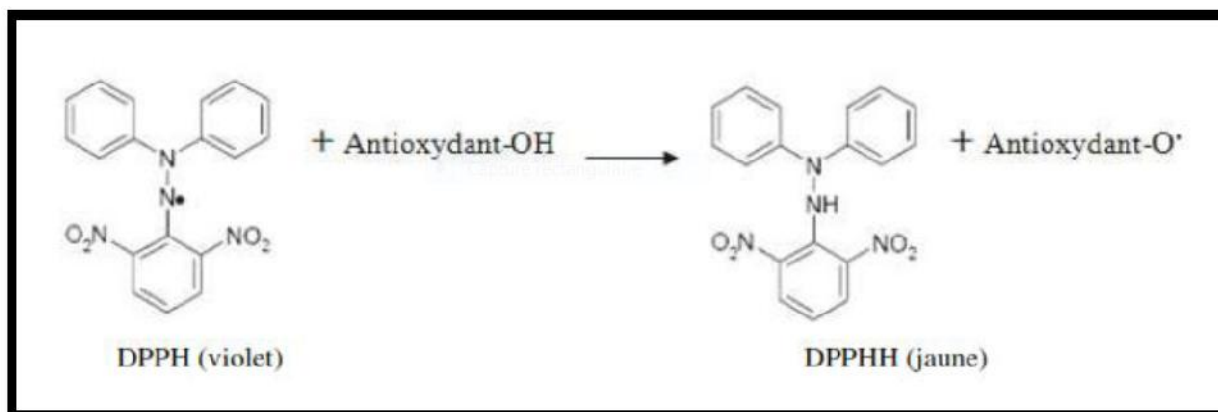


**Figure 25** : Structure chimique du radical libre DPPH• (2,2 Diphényl-1-Picryl-Hydrazyle)  
[158]

#### Principe

La méthode du DPPH• (diphénylpicryl-hydrayl) est basée sur la réduction de l'espèce radicalaire stable DPPH• en présence d'un antioxydant donneur d'hydrogène (AH), qui aboutit à la formation d'une forme non-radicalaire, le DPPHH (diphényl Picryl-hydrazine). [159]

En présence des piégeurs de radicaux libres, le DPPH de couleur violette se réduit en DPPHH de couleur jaune (**Figure 26**). [160] La réduction du radical libre DPPH° peut être suivie par spectrométrie UV- Visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm. [161]



**Figure 26** : Réaction de test DPPH (2.2 Diphenyl 1 Picryl hydrazyl). [162]

### Mode opératoire

Dans le test du DPPH les antioxydants réduisent le diphényl picrylhydrazyl ayant une couleur violette en un composé jaune, dont l'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans le milieu à donner des protons. [163]

Pratiquement, une solution méthanolique de DPPH est préparée par solubilisation de 2,4 mg de DPPH dans 100 ml de méthanol. Un volume de 50  $\mu$ L des solutions d'extraits méthanolique et butanolique à différentes concentrations (10, 5, 2,5, 1,25, 0,75, 0,5, 0,25, 0,125mg) et de l'antioxydant de référence (contrôle positif), le BHT (hydroxytoluène butyle) sont ajoutés à 5 ml de DPPH méthanolique. Le mélange est laissé à l'obscurité pendant 30 min et la décoloration par rapport au contrôle contenant la solution méthanolique de DPPH avec un volume de méthanol est mesurée à 517 nm contre un blanc de méthanol. L'activité anti-radicalaire est déterminée selon l'équation suivante: [164]

$$\text{Pourcentage d'inhibition} = [(Ac - At) / Ac] \times 100$$

L' $IC_{50}$  ou concentration inhibitrice de 50 % est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH•. Les  $IC_{50}$  sont calculées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés, pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des fractions testées. [165]

### IV.3.3. Peroxydation lipidique

#### Principe

La peroxydation lipidique a été évaluée par la mesure de la formation de la malondialdéhyde (MDA), en utilisant la méthode spectrophotométrique simple le TBARS. La MDA est un produit terminal de l'oxydation des lipides membranaires par les radicaux libres. La réaction de l'acide thiobarbiturique (TBA) avec la MDA permet la formation d'un chromophore rouge mesurable à 532 nm. [166,167]

#### Mode opératoire

On a réalisé deux tests :

##### Test 1

Dans des tubes à essais, on ajoute 0,5 ml d'extrait à différentes concentrations mélangés avec 0,5 ml d'homogénat de foie et 0,1 ml FeSO<sub>4</sub> (9 mmol / L) puis 1,25 ml de l'eau distillée plus 50µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (60 mmol / L), ont été ajoutés pour initier la peroxydation lipidique. Incubés à 37 °C pendant 30 min. la peroxydation lipidique dans le surnageant a été déterminée par addition rapide de 0,5 ml de réactif TCA-TBA (120% p / v d'acide trichloracétique, TCA et 0,7% p/v d'acide thiobarbiturique, TBA) au mélange réactionnel, incubé à 95 °C pendant 15 Min dans un bain d'eau bouillante, et après refroidissement, centrifugé à 5000 rpm pendant 10 min. L'absorption de TBARS dans le surnageant a été enregistrée à 532 nm. Pour le contrôle on utilise tout le mélange avec de l'eau distillée au lieu de l'extrait. L'effet d'inhibition sur la peroxydation lipidique a été calculé comme suit: [168]

$$\text{Pourcentage d'inhibition} = [(Ac - At) / Ac] \times 100$$

##### Test 2

L'effet d'inhibiteur de la peroxydation des lipidique a été déterminé par le dosage de l'acide Thio barbiturique-substances réactives (TBARS) en utilisant Le jaune d'œuf comme source riche en lipide.

0,5 ml de l'extrait à différentes concentrations ont été mélangés avec 0,5 ml jaune d'œuf puis 0,5 ml de l'eau distillée, 0,75 ml d'acide acétique à 20% (pH 3,5) et 0,75 ml de 0,7% (p / v) de 2-thiobarbiturique acide (TBA) , 50µl FeSO<sub>4</sub> (9 mmol / L) et 50µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (60 mmol / L) pour initier la peroxydation lipidique et après incubation à 95 °C pendant 1h , puis centrifugé à 5000 rpm pendant 10 min. L'absorbance de la surnagent a été mesurée à 532 nm. De l'eau distillée a été utilisée comme contrôle. [169]

L'effet d'inhibition sur la peroxydation lipidique a été calculé comme suit :

$$\text{Pourcentage d'inhibition} = [(Ac - At) / Ac] \times 100$$

#### IV.3.4. Test du pouvoir réducteur : (Reducing power assay)

##### Principe

Ce test est basé sur la transformation de  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$ , en présence d'un antioxydant (l'extrait de la plante) qui a le pouvoir de céder des électrons. Cette réaction se manifeste par l'apparition d'une couleur bleu mesurable à 700 nm. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des composés testés. [170]

##### Mode opératoire

Un volume égal à 2,5 ml de l'échantillon à différentes concentrations est mélangé avec 2,5 ml de tampon phosphate (0,2 M, pH 6.6) et 2,5 ml de ferricyanide de potassium [ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ] (1%). Le mélange est incubé à 50°C pendant 20 min. Ensuite, 2,5 ml de TCA (10%) sont additionnés au milieu réactionnel. Après agitation et centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min; 1,25 ml de l'eau et 250 µl de 0,1%  $\text{FeCl}_3$  sont ajoutés à 1,25 ml de surnageant. L'absorbance a été mesurée à 700 nm. [171,172]

#### IV.4. Méthodes d'étude de l'activité analgésique

Au cours de ce travail, trois méthodes différentes s'adressant à deux types de douleur ont été utilisées. L'une de ces méthodes utilise un stimulus par contact, il s'agit de la "plaque chauffante". L'autre méthode est beaucoup moins classique, la douleur est ici créée par injection intrapéritonéale (IP) d'une substance irritante: l'acide acétique ou le formaldéhyde.

##### IV.4.1. Writhing test

Writhing test est une méthode chimique décrite par Koster & al., (1959) et modifiée par Collier & al., (1968).

Cette méthode est utilisée pour induire la douleur d'origine périphérique par l'injection de principes irritants comme l'acide acétique chez le rat.

##### Principe

L'injection intrapéritonéale de l'acide acétique à 1,2% chez le rat provoque un syndrome douloureux qui se traduit par un mouvement d'étirement des pattes postérieures et des torsions de la musculature dorso-abdominale (spasmes), qui peuvent être réduites par un produit antispasmodique.

##### Protocole opératoire

Quatre lots homogènes de trois rats sont établis et dans chaque lot il y a autant de femelles.

Le lot témoin a reçu de l'eau distillée, par contre les autres lots ont reçu par gavage l'extrait méthanolique 200 mg/kg l'extrait butanolique 200mg/kg et l'indométhacine 25 mg/kg a raison de 10ml/1kg. 30 minutes après administration des extraits, les animaux ont reçu par voie intrapéritonéale l'acide acétique 1,2% à raison de 10 ml/kg. Cinq minutes après l'injection de l'acide acétique. Le nombre de contorsion a été compté chez chaque rat durant 10 minutes. [173]

#### **IV.4.2.test de la plaque chauffante**

Le test de la plaque chauffante est initialement décrit par Eddy & Leimbach (1953) vise à évaluer les propriétés analgésiques éventuelles des molécules.

##### **Principe**

Le test est basé sur une plaque métallique chauffante thermostat : [50-55°C], sur laquelle repose un cylindre en verre sans fond, il consiste à placer l'animal dans le cylindre, à même la plaque chauffante pendant une période en secondes. La variable mesurée dans ce test est la latence du 1er saut réalisé par l'animal, il peut réagir par secouement des pattes, Léchage des pattes ou sauts d'évitement. Le temps de réaction est une indication de la résistance de l'animal à la douleur et est utilisé pour évaluer l'efficacité de substances analgésiques. [174]

##### **Protocole opératoire :**

Les animaux ont été divisés en quatre lots (n = 3 chacun)

**Lot 1 :** témoins.

**Lot 2 :** traité par BES à dose de 100mg/kg donné par gavage.

**Lot 3 :** traité par MES à dose de 100mg/kg donné par gavage.

**Lot 4 :** indométhacine 5mg/kg.

Les rats de chaque groupe ont été placés sur la plaque chauffante après administration des produits. Ensuite, le temps de réaction pour que l'animal lécher la patte ou sauter de la plaque chauffante a été prise comme la latence. Ceci a été répété après 30 min, 60 minutes et 90 min de l'heure exacte donnée. La moyenne des temps de latence a été déterminée à partir des trois rats dans chaque lot. [175]

#### **IV.4.3.Test d'irritation de formaldéhyde**

##### **Principe**

La méthode utilisée est la même que celle décrite par Dubuisson et Dennis (1977) et modifié par Tjolson & al., (1992).[173,176]

L'injection d'une substance étrangère de référence, le formaldéhyde, sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure d'un rat entraîne l'apparition d'un syndrome douloureux. Les animaux sont placés dans une enceinte qui permet d'observer la patte traitée. L'effet anti-nociceptif est évalué suivant les deux phases du syndrome douloureux. L'administration préventive par voie intrapéritonéale d'un produit analgésique central ou périphérique réduit de façon significative l'apparition du syndrome douloureux. Les analgésiques centraux inhibent les deux phases de façon égale, alors que Les analgésiques périphériques inhibent uniquement la seconde phase. [176]

### **Protocole opératoire**

Les rats sont repartis en lots de 3 rats. Les lots sont les suivants :

- Un lot traité par extrait Butanolique a dose 200 mg/kg.
- Un lot traité par extrait méthanolique a dose 200 mg/kg.

L'extrait végétal injecté par voie intrapéritonéale aux rats 30 minutes avant l'injection de formaldéhyde à raison de 1ml /100g de poids corporel.

- 30 minutes après ce traitement on injecte sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite des rats 50 µl d'une solution de formaldéhyde à 2,5% puis les rats sont placés en observation pendant 1 heure.
- La classification de la réponse douloureuse est basée sur l'échelle suivante:

0 : les rats marchent ou s'appuient fermement sur la patte traitée et ne sentent aucune douleur.

1 : la patte traitée est partiellement levée.

2 : la patte traitée est franchement levée et semble douloureuse.

3 : le rat lèche, mâchonne ou agite la patte traitée et semble avoir mal.

- Les animaux sont placés dans une enceinte qui permet d'observer la patte traitée, l'effet anti nociceptif est déterminé suivant les deux phases du syndrome douloureux. La première phase de 0 à 5 minutes et la seconde de 15 à 30 minutes avec une période intermédiaire de 10 minutes. [173]

#### IV.5. Etude de l'activité antipyrétique :

##### Principe

L'injection intrapéritonéale de la levure de bière à 20% a provoqué une élévation de la température chez les rats

##### Protocole opératoire

16 rats femelles de souche blanche de poids variant entre 150 et 200g et dont les températures de base sont connues ont été sélectionnés. Les animaux ont été mis à jeun pendant 18h.

La fièvre a été provoquée par injection intrapéritonéale d'une solution aqueuse de levure de bière à 20% à la dose de 10 ml/Kg de poids corporel de l'animal.

A 16h après l'administration de la levure de bière, la température rectale de chaque animal a été prise avec un thermomètre.

Tous les animaux qui ont présenté une augmentation de température d'environ 1.5°C ont été sélectionnés et répartis en 4 lots de 4 rats.

Le lot I (témoin) a reçu de l'eau distillée par voie orale à raison de 10 ml/Kg de poids corporel de l'animal.

Le lot II : a reçu de l'indométacine de la dose de (5 mg/Kg).

Le lot III : a été traité par l'extrait Méthanolique (200 mg/Kg).

Le lot IV : a été traité par l'extrait Butanolique (200 mg/Kg).

La température rectale de chaque rat a été mesurée à 1h, 2h, 3h, après le traitement. [177]

#### IV.6. Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire in vitro d'Extrait méthanolique et butanolique de la plante médicinale *Salvia officinalis* a été effectuée selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines. La méthode consiste à préparer quatre solutions.

- La solution d'essai (0,5 ml) composée de 0,45 ml de la solution aqueuse de sérum bovine Albumine (BSA) 5 % et 0,05 ml d'extrait aqueux avec une concentration de 250 µg/ml.

- La solution control test (0,5 ml) composée de 0,45 ml de la solution aqueuse de BSA 5 % Et 0,05 ml d'eau distillé.

- La solution contrôle produit (0,5 ml) composé de 0,45 ml d'eau distillé et 0,05 ml d'extrait aqueux avec une concentration de 250 µg/ml.
- La solution standard test (0,5 ml) compose de 0,45 ml de la solution aqueuse de BSA 5 % et 0,05 ml de la solution de standard diclofenac sodium avec une concentration de 250 µg/ml.

Toutes les solutions au dessus ont été ajustées à pH 6,3 par une solution d'HCl (1N), les échantillons ont été incubés à 37 ° C pendant 20 min, ensuite la température était augmentée pour garder les échantillons à 57° c pendant 3 min. Après refroidissement des tubes, 2,5ml de la solution phosphate buffer saline (pH 6,3) a été ajouté aux solutions ci-dessus, l'absorbance a été mesurée par le spectrophotomètre UV –visible à 416 nm, et le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines été calculée comme suit:

$$\text{Pourcentage d'inhibition} = [100 - (\text{OD of test solution} - \text{OD of product control} / \text{OD of test control})] \times 100$$

Le contrôle représente 100% des protéines dénaturées ; et les résultats sont comparés avec le Diclofenac sodium (250ug/ml). [178,179]

#### **IV.7. Analyse statistique :**

Les études statistiques sont effectuées par l'Excel 2007, Les valeurs d'IC50 (concentration Inhibitrice à 50%) sont calculées par la méthode de régression linéaire à partir de la Courbe [% inhibition = f (concentrations)].



Le présent travail est basé sur l'étude phytochimique et l'évaluation de l'activité analgésique, antioxydant, anti-inflammatoire et antipyrétique de l'extrait butanolique (BES) et méthanolique (MES) de la partie aérienne de la plante médicinale « *Salvia officinalis.L* ».

### V.1. Tests de mise en évidence de certains composés Phytochimique

Les tests Phytochimiques réalisés sur MES et BES révèlent la présence de plusieurs familles de Composés, dont les résultats sont présentés dans le (Tableau 5).

**Tableau 5:** Analyse Phytochimique préliminaire de l'extrait aqueux de *Salvia Officinalis.L*.

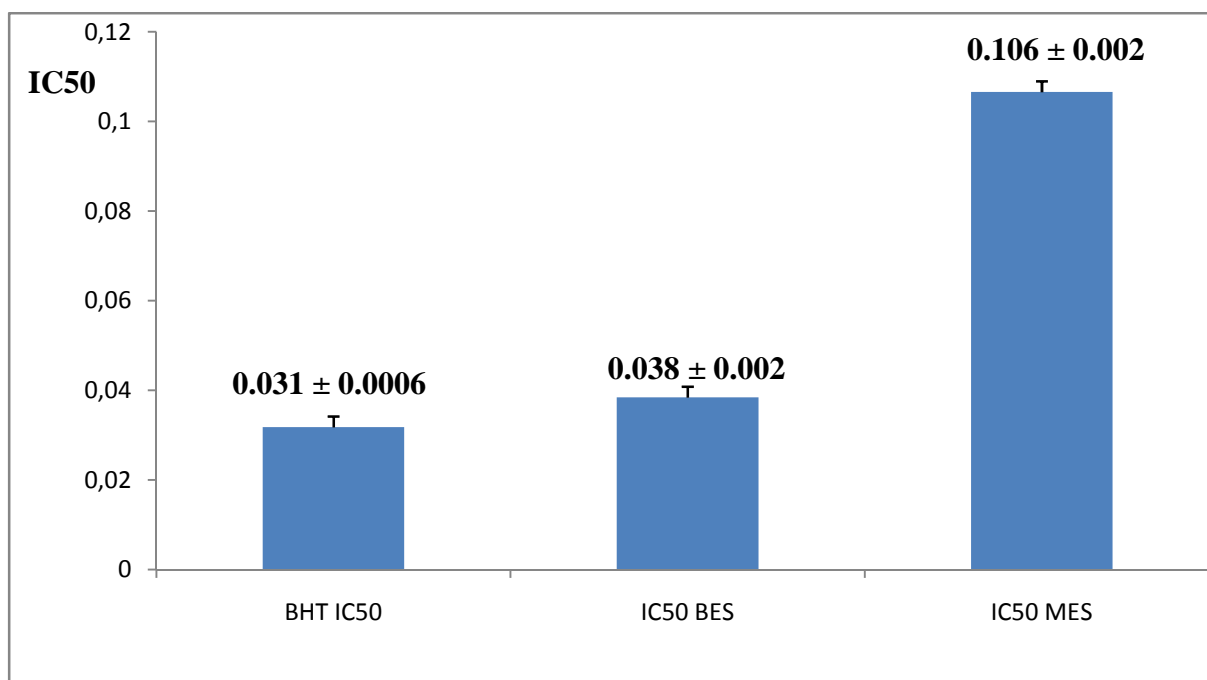
	MES	BES
Tanins	++	+++
Saponosides	++	+++
Flavonoïdes	++	+++
Composés réducteurs	++	+++
Alcaloïdes	+	+

Les résultats sont interprétés comme suit: (+) Réactions positive, (-) Réactions negatives. L'étude phytochimique de l'extrait MES ET BES a montré que cette plante contient: des flavonoïdes, des saponosides, des tannins, des composés réducteurs, et des alcaloïdes sels à faible concentration. La richesse de cet extrait en composés chimiques actives pourrait expliquer son utilisation traditionnelle comme un agent antioxydant, analgésique et anti-inflammatoire. [180]

### V.2. Les tests antioxydants (in vitro)

#### V.2.1. Piégeage DPPH

Pour étudier l'activité anti radicalaire des extraits de la sauge, nous avons opté pour la méthode qui utilise le DPPH comme un radical libre relativement stable. Dans ce test, les antioxydants réduisent le DPPH ayant une couleur violette en un composé jaune ; dont l'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans le milieu à donner des protons. [181]



**Figure 27 :** La concentration inhibitrice (IC50) d'extrait BES, MES et de BHT qui inhibent 50 % du Radical DPPH.

Les résultats obtenus (**Figure 27**) illustrent l'efficacité de l'extrait de la sauge à piéger le radical DPPH. Les concentrations inhibitrices étaient respectivement :  $0,038 \pm 0,002 \mu\text{g/ml}$  et  $0,106 \pm 0,002 \mu\text{g/ml}$  pour l'BES et MES ; supérieurs à celle de l'antioxydant synthétique : le BHT ( $IC_{50} 0,0318 \pm 0,0006 \mu\text{g/ml}$ ).

Selon les résultats trouvés, l'extrait BES est doté d'un pouvoir antioxydant modéré assez proche à celle du BHT, alors que l'extrait MES est inférieur à ce dernier.

L'IC50 est inversement liée à la capacité antioxydant des extraits, car elle exprime la quantité d'antioxydants requise pour diminuer la concentration du radical libre à 50%. Plus la valeur d'IC50 est basse, plus l'activité antioxydant des extraits est grande. [182]

En présence d'un antioxydant le mécanisme principal d'action est de piéger les radicaux libres. Les polyphénols contenus dans les extraits sont probablement responsables de l'activité antioxydant. Ils transfèrent un proton sur le DPPH de couleur violette provoquant ainsi une décoloration (couleur jaune) ; dont l'intensité de la couleur jaune reflète la capacité anti radicalaire de la molécule testée et dépend de la nature, la concentration, et la puissance de cette molécule. [183]

Les résultats obtenus par Lima & al; (2007) ont montré que l'IC<sub>50</sub> étaient  $13,5 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$  pour l'extrait méthanolique de la sauge et  $14,9 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$  pour l'extrait aqueux. [184]

Martin & al ; (2015) ont montré que les IC<sub>50</sub> étaient  $32,97 \pm 2,30 \mu\text{g/ml}$  pour l'extrait hydrométhanolique et  $75,33 \pm 4,08 \mu\text{g/ml}$  pour la décoction. [185]

Grzegorzczuk & al ; (2007) ont trouvé que les IC<sub>50</sub> étaient : compris entre 18,4 et 81,7  $\mu\text{g/ml}$  pour les extraits méthanolique par contre 61,8  $\mu\text{g/ml}$  pour l'extrait acétonique. [186]

### V.2.2. Piégeage du radical hydroxyle

Le radical hydroxyle est capable de réagir avec une large gamme de molécule trouvée dans les cellules vivantes, comme les sucres, les acides aminées, lipides et les nucléotides, [187] par échange d'électron, addition sur les doubles liaisons ou arrachement d'un atome d'hydrogène. [188]

Le test de chélation de radicaux hydroxyle a été estimé selon la méthode de Zhong & al., (2010). En présence d'agents chélateurs, la formation de ce complexe est perturbée aboutissant à une diminution de la couleur rose qui est suivie spectrophotométriquement. [179]

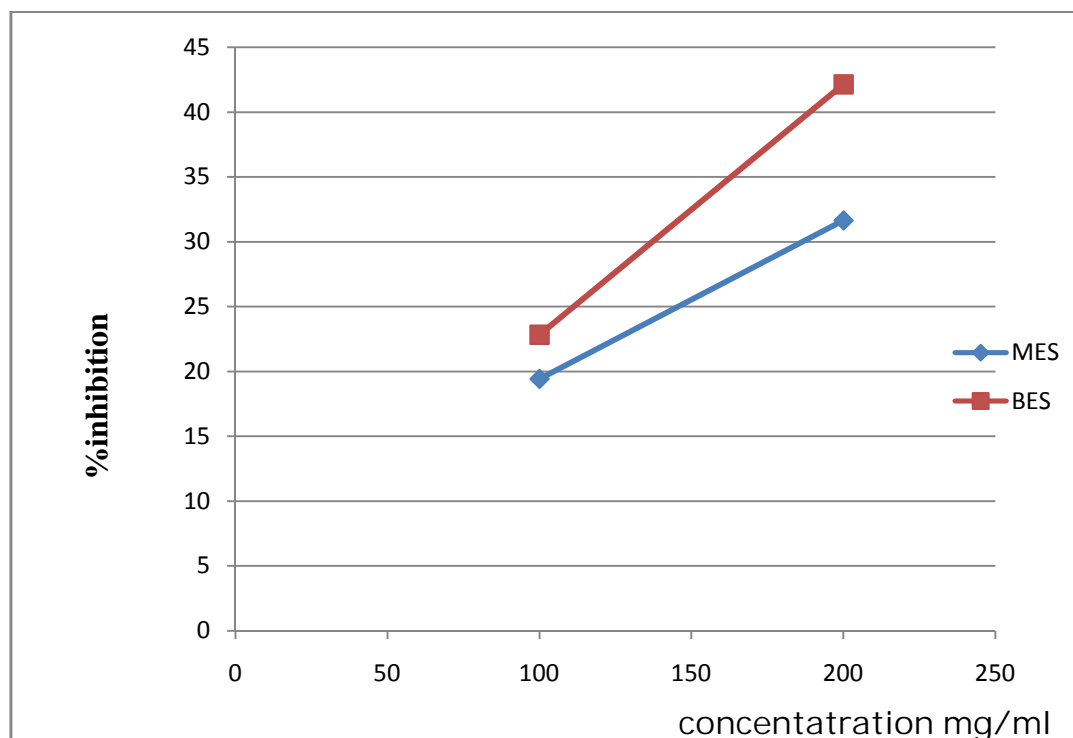


Figure 28 : Piégeage du radical hydroxyle d'extrait MES ; BES.

La capacité des extraits de la sauge à inhiber l'OH est présentée dans la (**Figure 28**), les extraits piègent le radicale hydroxyle d'une manière dose dépendante, le taux de piégeage des extraits variait entre 19,43% pour l'extrait MES à concentration 100mg/kg et 31.65% pour la concentration de 200mg/kg, alors que l'extrait BES le pourcentage d'inhibition est 22.84% et 42.14% à la concentration 100mg/kg et 200mg/kg respectivement.

D'après ces résultats on constate que l'extrait BES a un pouvoir antioxydant supérieur à celle de l'extraits MES

Les résultats sont accordés avec les études suivantes :

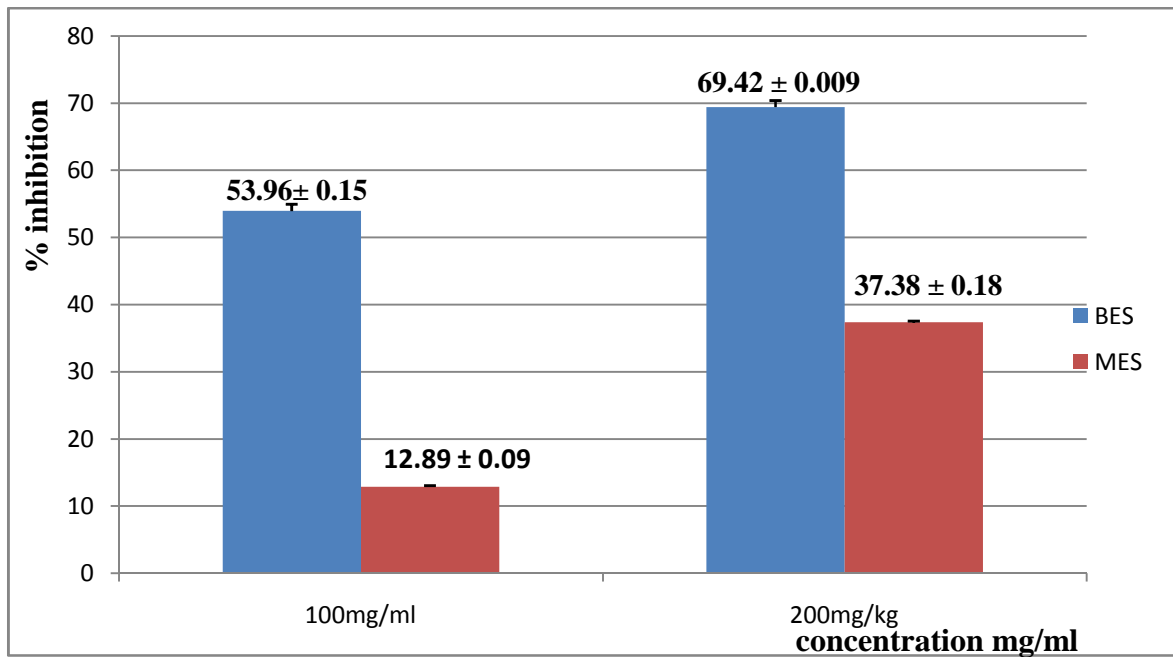
Harsha & al., (2012). Ont montré que le pourcentage d'inhibition pour l'extrait de *Leucas Linifolia* à des concentrations 100, 200, 500 µg/ml sont respectivement 40%, 60%, 80%. Et pour l'acide ascorbique à des concentrations 100, 200, 500 µg/ml sont respectivement 24%, 36%, 72%. [189]

Kumar & al., (2013). Ont montré que : pour l'extrait de A.Cepa :  
A 100 µg/ml le pourcentage d'inhibition était 20%.  
A 200 µg/ml le pourcentage d'inhibition était 32%.  
A 600 µg/ml le pourcentage d'inhibition était 73%.  
Et pour la molécule de référence l'acide ascorbique le pourcentage d'inhibition à des concentrations 100, 200, 600 µg/ml étaient respectivement 34,4%, 52%, 86%. [190]

Kumarappan & al., (2006). On montré que : pour l'extrait de *Ichnocarpus Frutescens* (HAE) à concentration 100 µg/kg le pourcentage d'inhibition était 31% et pour 200µg/kg était 63%. Pour la molécule de référence alpha tocophérol le pourcentage d'inhibition était 40% pour la concentration 100µg/kg et 77% pour 200µg/kg. [191]

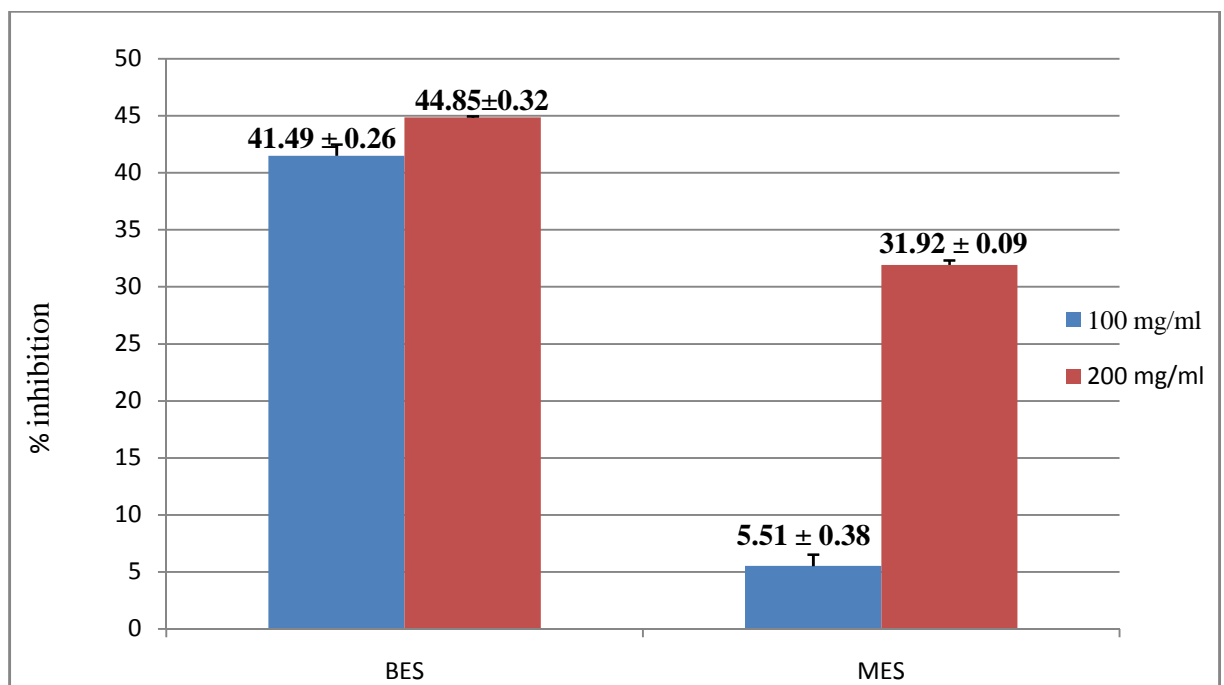
### V.2.3.Peroxydation des lipides

**Test 1** : L'effet d'inhibiteur de la peroxydation des lipidique a été déterminé par le dosage de l'acide Thio barbiturique-substances réactives (TBARS) en utilisant d' homogénat de foie des rats comme source riche en lipide.



**Figure 29** : le pourcentage d'inhibition de la peroxydation lipidique de l'extrait MES et BES de la plante *Salvia. Officinalis.L.*

**Test 2** : L'effet d'inhibiteur de la peroxydation des lipidique a été déterminé par le dosage de l'acide Thio barbiturique-substances réactives (TBARS) en utilisant Le jaune d'œuf comme source riche en lipide.



**Figure 30** : le pourcentage d'inhibition de la peroxydation lipidique de l'extrait MES et BES de la plante *Salvia Officinalis.L.*

La peroxydation lipidique est une altération oxydante d'acides gras polyinsaturés dans les membranes cellulaires, qui génère un certain nombre de produit de dégradation. Le MDA est l'un des produits de la peroxydation lipidique, qui peut réagir avec le TBA. [192]

Dans la présente étude, le système de  $\text{FeSO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$  a été utilisé pour induire la peroxydation des lipides dans le foie. L'inhibition de la peroxydation lipidique induite par  $\text{Fe}^{+2}$  dans des homogénats de (foie, jaune d'œuf) par des extraits de *Salvia.Officinalis* est illustrée dans la (Figure 29,30), les résultats confirme que  $\text{Fe}^{+2}$  est un initiateur fort de la peroxydation lipidique comme déjà prouvé. L'interaction entre les composés phénoliques de la sauge et les lipides membranaires peut aider à prévenir la peroxydation lipidique, Car les antioxydants pourraient être répartis dans le compartiment lipophile des membranes, l'extrait BES présentait une forte capacité à réduire la formation induite par  $\text{Fe}^{+2}$  de MDA.

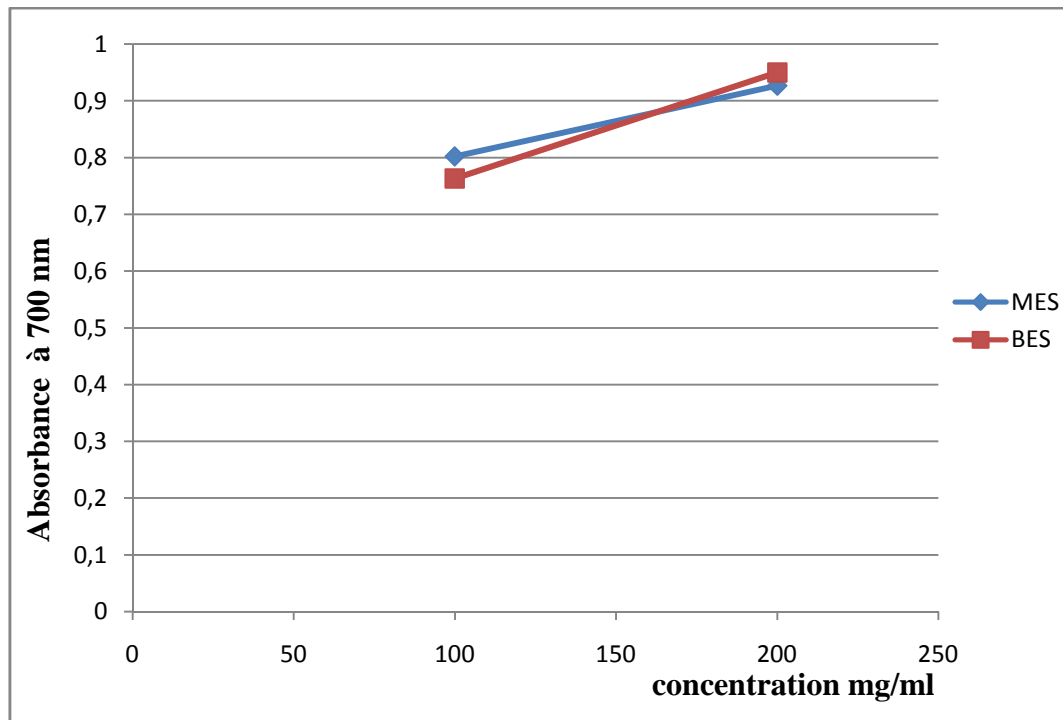
A la concentration de 100 mg/ml de BES l'effet inhibiteur était 53,96% et à la concentration de 200 mg/ml le pourcentage d'inhibition était 69,42%. Les effets d'inhibition de la peroxydation lipidique de BES ont augmentés avec l'augmentation des concentrations simples comme indiqué à la (Figure 29,30). Pour l'extrait MES à concentration 100 mg/ml et 200 mg/ml les effets inhibiteurs était respectivement 12,89% et 37,38%.

D'après les résultats précédentes, on conclut que la capacité de protéger les membranes lipidiques contre le processus oxydatifs a été remarquable dans l'extrait BES par rapport à l'extrait MES.

Ces résultat sont relativement en accord avec les études de : Grzegorzcyk & al., (2007) qui ont montré que : les pourcentages d'inhibition de la *Salvia Officinalis* à concentration de 100  $\mu\text{g/ml}$  étaient 53-56%, [186] et les résultats de Wu al., (2014) qui ont trouvé que : les effets d'inhibition de W-PTR et A-PTR à concentration de 0,3g/l étaient respectivement 50% et 79% et à la concentration de 0,6 g/l était 85,6% pour W-PTR. [192]

#### V.2.4.Reducing power

C'est une méthode de mesure de la puissance des substances de nos extraits à réduire le Fer Ferrique  $\text{Fe}^{3+}$  en Fer ferreux  $\text{Fe}^{2+}$ , cette réaction se manifeste par l'apparition de la couleur bleu mesurable à 700 nm.



**Figure 31** : pouvoir réducteur de extrait MES et BES.

D'après les résultats présentés dans la (**Figure31**), les extraits BES et MES possèdent un bon pouvoir réducteur, dont les valeurs de l'absorbance sont respectivement : 0,763 ; 0,802 pour l'extrait BES et MES à la concentration de 100mg/ml et 0,95 ; 0,927 pour une concentration de 200mg/ml.

La capacité de réduction de Fer est proportionnelle à l'augmentation de la concentration des extraits.

Le pouvoir réducteur des extraits de la plante est probablement due à la présence de groupement hydroxyle dans les composés phénoliques qui peuvent servir comme donneur d'électrons par conséquent les antioxydants sont considérés comme des réducteurs et inactivateurs des oxydants [193].

Les études menées par He & al., (2012) ont trouvé : 0,4 pour l'extrait méthanolique à concentration de 10 $\mu$ g/ml. [194]

Kalita & al., (2012) ont trouvé : 0,7 pour l'extrait aqueux à concentration de 250 $\mu$ g/ml. [195]

Kumar & al., (2013) ont trouvé : 0,2 pour l'extrait aqueux à concentration de 250 $\mu$ g/ml et 0,8 pour le vit C à concentration de 250 $\mu$ g/ml. [196]

### V.3. Test analgésiques

#### V.3.1. Writhing test

**Tableau 6** : effet analgésique de l'indométhacine et des extraits BES et MES sur le nombre de crampes abdominales induites par l'acide acétique chez les rats.

Groupes	Traitements	Nombre de crampes abdominales	%Inhibition
I	Témoin	34.7 ± 2.5	-
II	BES 200mg/kg	18.66 ± 1.15	46.22 ± 1.2
III	MES 200mg/kg	6.66 ± 2.03	80.80 ± 3
IV	Indométhacine 5mg/kg	5.00 ± 0.7	85.89 ± 2.1

Dans les conditions expérimentales de notre travail, l'injection d'une dose de 1ml/kg de l'acide acétique à 1,2% par voie IP provoque un symptôme douloureux.

Le mécanisme d'apparition de la douleur résulte d'une lésion tissulaire responsable d'une augmentation de la libération de nombreux médiateurs chimiques tels que : l'histamine, la prostaglandine et la sérotonine, dans le liquide intrapéritonéale, qui vont stimuler les récepteurs nociceptifs situés au niveau péritonéale. [176]

Chez les rats, les douleurs sont manifestées sous formes de crampes abdominales.

D'après les résultats, on trouve que l'acide acétique induit une moyenne de 34,7 crampes comptabilisés au bout de 10 minutes chez le lot témoin.

L'extrait MES et BES a concentration de 200mg/ml et l'indométhacine 5mg/kg réduisent le nombre des crampes abdominales ; les pourcentages d'inhibition étaient : 46,22% pour le BES et 80,80% pour le MES, l'indométhacine inhibe la douleur à 85,89%.

Les résultats précédents montrent que le MES est plus ou moins efficace par rapport au BES.

On a déjà confirmé la présence de nombreux composants possèdent plusieurs activités biologiques notables dans notre extrait, ces composants ayants peut être la capacité d'inhiber la libération des médiateurs chimiques (tel que : l'histamine), qui sont responsables de l'apparition du symptôme douloureux.



Les résultats précédents sont accordés avec les études suivantes :

Soro & al., (2009) ont trouvé que : les pourcentages d'inhibition sont respectivement : 80,8% pour la morphine à 5mg/kg ; 61,1% pour l'extrait de *Ximenia americana* à 100mg/kg [173]

Cela montre que l'effet de notre extrait est comparable à celui de la morphine.

Ouedraogo & al., (2012) ont montré que :

- Pour les feuilles de l'extrait de *Fabaceae* à concentrations de 100 à 600 mg/kg, les pourcentages d'inhibition étaient de 47,86 à 68%.
- Pour les racines à même concentrations, les pourcentages d'inhibition étaient de 47% à 73,30%.

Les pourcentages d'inhibition sont proportionnels avec la concentration de l'extrait.

Pour le médicament à 100mg/kg, l'effet inhibiteur était à 47,36%. [204]

Ezeja & al., (2011) ont montré que :

Pour l'extrait DGE de la plante *Dialium guineense*(Wild) à concentration de 250 et 500 mg/kg, les pourcentages d'inhibition sont respectivement 8% et 59% et 48% pour l'aspirine comme molécule de référence a concentration de 400 mg/kg. [205]

### V.3.2. Test de la plaque chauffante

**Tableau 7:** effets de l'extrait MES et l'extrait BES de la sauge et l'indométhacine sur la réponse du rat vis-à-vis la température de la plaque chaude (55 c°) dans un temps définit.

Groupes	Traitement	temps (secondes)		
		30min	60min	120min
I	Témoin	3,92 ± 1,28	3,14 ± 1,02	3,01 ± 0,42
II	MES 200mg/kg	5,9 ± 0,17	5,26 ± 0,24	4,98 ± 0,92
III	BES 200mg/kg	5,07 ± 0,98	4,03 ± 0,01	4,84 ± 0,01
IV	Indométhacine 5mg/kg	5,43 ± 0,64	5,98 ± 0,70	6,30 ± 1,44

Dans cette expérience, on enregistre la réponse du rat vis-à-vis la température de la plaque chauffante réglée à 55 c° dans un intervalle de temps définit. On a constaté que le rat témoin a réagi en léchant sa patte après une durée de 3,92 secondes, alors que l'animal qui a subi une injection intrapéritonéale de l'indométhacine n'a pas réagi qu'après 5,43 secondes et cette résistance augmente jusqu'aux 3 heures après l'injection.

Le temps de résistance diminue au cours de 3 heures chez les rats traités par les extraits (MES ; BES) respectivement :

Après 30 minute : (5,9±0,17 ; 5,07±0,98).

Après 60 minute : (5,26±0,24 ; 4,03±0,01).

Après 120 minute : (4,98±0,32 ; 4,84±0,01).

On peut donc conclure que les extraits et le médicament ont diminuée l'anxiété chez le rat, ce qui explique leurs propriétés analgésiques.

Les résultats sont accordés avec les études suivantes :

Zulfiker & al., (2010) ont montré que : pour l'extrait *S.dulcis* a 100 mg/kg le temps de résistance était :

Après 30 minutes : 3,86s avec pourcentage d'inhibition 35,23%.

Après 60 minutes : 5,82s avec pourcentage d'inhibition 58,14%.

Après 120 minutes : 5,13 avec pourcentage d'inhibition 54,78%. **[202]**

Srivastava & al., (2013) ont montré que : pour l'extrait de *Costuspuciosus* à dose de 400 mg/kg le temps de résistance était :

Après 30 minutes : 7,35±0,325 s. Après 60 minutes : 9,00±0,171 s. Après 120 minutes : 14,12±0,355 s.

Et pour le médicament diclofenac à dose de 9 mg/kg le temps de résistance était :

Après 30 minutes : 10,73±0,275 s. Après 60 minutes : 16,67±0,300 s. Après 120 minutes : 18,42±0,376 s. **[203]**

### V.3.3. Test de formaldéhyde

**Tableau 8:** effets des extraits MES et BES de la sauge sur la douleur introduits par le formaldéhyde.

Traitement	1 <sup>ère</sup> phase		2 <sup>ème</sup> phase	
	Intensité de la douleur	Inhibition %	Intensité de la douleur	Inhibition %
Témoin	3	-	-	-
BES 200mg/kg	2,33 ± 0,57	22,33 ± 0,57	0,66 ± 0,57	78 ± 0,57
MES 200mg/kg	1,66 ± 0,57	44,66 ± 0,57	0,33 ± 0,57	89 ± 0,57
Phénylbutazone 100mg/kg	2,88 ± 0,2	6,66 ± 1	1,25 ± 0,13	58,33 ± 3

L'injection de la solution de formaldéhyde provoque une réponse biphasique :

La première phase est déclenchée immédiatement après l'injection de la solution de formaldéhyde, et est caractérisé par la stimulation des fibres C et la libération de la substance P et bradykinine ; la seconde phase est due à la douleur inflammatoire locale. [204]

Les extraits MES et BES à dose de 200 mg/kg ont inhibé les 2 phases :

Au cours de la première phase (0-5 min), nous observons un faible pourcentage d'inhibition de la douleur pour les deux extraits, elle est égale à 22,33% pour l'extrait BES et 44,66% pour l'extrait MES.

L'intensité de la douleur des lots traités par les extraits ainsi que le médicament (phénylbutazone à 100 mg/kg) sont inférieures à l'intensité de la douleur dans le lot témoin, elle est égale à 2,33±0,57 pour l'extrait BES et 1,66±0,2 pour l'extrait MES et 2,8±0,2 pour le médicament (phénylbutazone).

Au cours de la deuxième phase (15-30 min), nous avons observé un important pourcentage d'inhibition de la douleur, elle égale à 78% pour l'extrait BES et 89% pour l'extrait MES et 58,33% pour le médicament.

L'intensité de la douleur diminue au cours de cette phase passe à 0,66±0,57 pour l'extrait BES et 0,33±0,57 pour l'extrait MES et 1,25±0,13 pour le phénylbutazone.

D'après les résultats précédant on conclut que l'extrait MES possède un effet important par rapport à l'extrait BES.

Les résultats sont accordés avec les études suivantes :

Soro & al., (2009) ont montré que pour l'extrait de *Ximenia Americana* à dose de 100 mg/kg l'intensité de la douleur était  $2,8 \pm 0,2$  avec un pourcentage d'inhibition 6,66% pour la première phase (0-5 min), pour la deuxième phase (15-30 min) l'intensité de la douleur était  $0,5 \pm 0,1$  avec un pourcentage d'inhibition 38,33%, et pour la morphine comme molécule de référence à dose de 5 mg/kg l'intensité de la douleur était  $0,75 \pm 0,1$  avec un pourcentage d'inhibition 75% à la première phase, pour la deuxième phase l'intensité de la douleur était  $0,75 \pm 0,11$  avec un pourcentage d'inhibition de 75%. [173]

Kouakou & al., (2010) ont montré que pour l'extrait de MITRACARPUS SCABER ZUCC. (RUBIACEAE) à dose de 10 mg/kg, on observe au cours de la première phase l'intensité de la douleur était 2 avec un pourcentage d'inhibition 27,27%. Au cours de la deuxième phase l'intensité de la douleur était  $0,05 \pm 0,58$  avec un pourcentage d'inhibition  $98,18 \pm 0,58$ . Pour la molécule de référence Kitoprofène à dose de 10 mg/kg l'intensité de la douleur était  $2,37 \pm 0,29$  avec un pourcentage d'inhibition  $13,81 \pm 0,29$  pour la première phase ; au cours de la deuxième phase l'intensité de la douleur était  $1,75 \pm 0,5$  avec un pourcentage d'inhibition  $6,36 \pm 0,5\%$ . [176]

#### V.4. Test Antipyrétique

**Tableau 9 :** étude des effets antipyrétiques des extraits de la sauge sur l'hyperthermie induite par la levure de bière.

Traitement mg/kg	Température rectale °C				
	Avant l'injection de levure	Après 16h de l'injection de levure	Temps après le traitement (min)		
			60	120	180
Témoin	$37,14 \pm 0,1$	$38,6 \pm 0,11$	$37,7 \pm 0,16$	-	-
BES 200mg/kg	$37,18 \pm 0,2$	$39,5 \pm 0,31$	$37,98 \pm 0,40$	$37,5 \pm 0,17$	$37,4 \pm 0,57$
MES200mg/kg	$37,55 \pm 0,4$	$39,12 \pm 0,32$	$38,4 \pm 0,51$	$38,3 \pm 0,1$	$38,3 \pm 0,1$
Indométhacine 5mg/kg	$37,2 \pm 0,2$	$39,2 \pm 0,41$	$38,7 \pm 0,11$	$38,3 \pm 0,16$	$38,0 \pm 0,11$

L'injection intra péritonéale de la levure de bière a 20% a provoquée une élévation de la température chez les rats, cette élévation est liée à la libération des cytokines (TNF- , IL-1, IL6...) qui ayant atteint les vaisseaux sanguins stimulent la biosynthèse des prostaglandines aux environs du centre hypothalamique thermorégulateur. [204]

On a constaté que la température a été réduite au bout de 3 heures chez les lots traités par :

- Extrait BES (200 mg/kg) de 37,96 °C à 37,76 °C.
- Extrait MES (200 mg/kg) de 38,4 °C à 38,03 °C.
- Médicament (indométhacine) (5 mg/kg) de 38,7 à 38 °C.

L'hyperthermie induite par la levure de bière relèverait de mécanismes complexes mettant en jeu des réactions immunoinflammatoires avec libération des pyrogènes endogènes et de prostaglandines. Il est fort probable que l'huile essentielle de la sauge interfère avec la biosynthèse des prostaglandines comme le font les salicylés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. [206]

La présence des flavonoïdes et des composés phénoliques pourrait être responsable des propriétés antipyrétiques observées.

Les résultats sont accordés avec les études suivantes :

Tag & al., (2010) Ont montré que les températures pour l'extrait MECCEL de la plante *Chloranthus erectus* (Buch.-Ham.) à dose de 200 mg/kg étaient Après 1 heures : 37,6 °C ±0,4. Après 2 heures : 37,4 °C ±0,12. Après 3 heures : 37,3°C ±0,24.

Pour le médicament (paracétamol) 5 mg/kg Après 1 heures 38,3±0,31 °C. Après 2 heures 38,4± 0,7 °C. Après 3 heures 38,5 ±0,21 °C. [207]

Gupta & al., (2014) Ont montré que pour l'extrait CDME-1 de la plante à dose 200 mg/kg la température après : 1 heure était 39,02±0,06 et après 2 heures 38,88±0,08 et 38,25±0,05 après 3 heures.

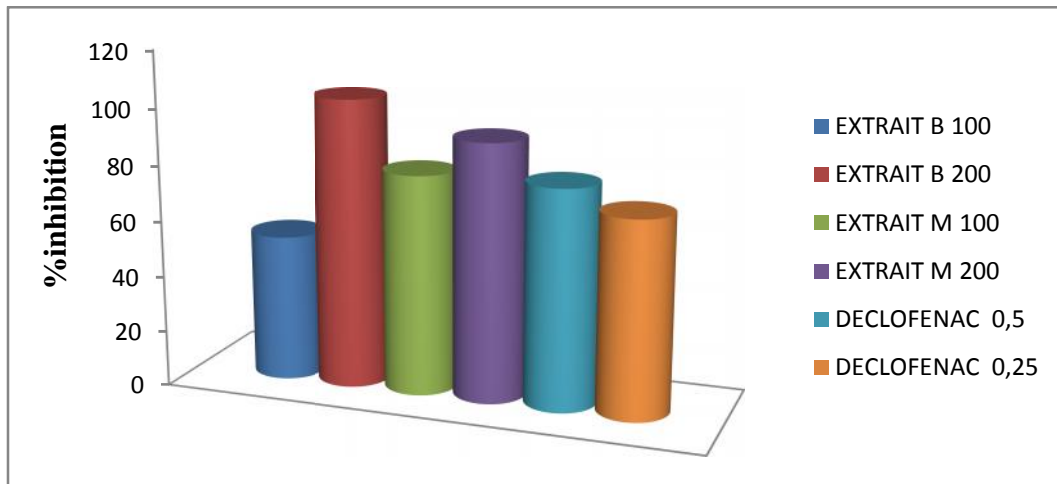
Pour l'extrait à dose 400 mg/kg la température était après 1 heure 38,98±0,06 et après 2 heures 38,85±0,05 et après 3 heures 37,95±0,05. [208]

Srivastava & al., (2013) On montré que pour l'extrait MECS de la plante à dose 400 mg/kg la température était après 1 heure 37,77± 0,140 et après 2 heures 37,47± 0,140 et après 3 heures 37,03±0,103.

Pour le médicament aspirine à dose de 300 mg/kg la température était après 1 heure 36,95±0,234 et après 2 heures 36,72± 0,204 et après 36,72± 0,127. [203]

### V.5. Activité anti-inflammatoire

L'effet anti-inflammatoire de l'extrait de la sauge a été évalué in vitro par rapport à la dénaturation de BSA ; les résultats sont résumés dans la (Figure 32).



**Figure 32 :** Pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA.

Les résultats actuels ont montrés une inhibition concentration-dépendante de la dénaturation des protéines par l'extrait.

Les pourcentages d'inhibition étaient : 52,47% et 78,85% pour les extraits BES et MES à dose de 100mg/ml respectivement ; et 99,18% et 92,10% pour le BES et MES respectivement à dose de 200mg/ml.

Le Diclofenac sodique à dose de 0,25 mg/ml et 0,5mg/ml, a été utilisé comme molécule de référence, les pourcentages d'inhibition étaient respectivement 70,43% et 78,60%.

Ces résultats montrent que l'effet anti-inflammatoire de l'extrait a été supérieur à celui de diclofenac.

La dénaturation des protéines a été provoquée par l'application d'un stress externe : un composé comme un acide ou une base forte, un sel inorganique concentré, un solvant organique ou avec la chaleur. C'est un processus dans lequel les protéines perdent leurs structures tertiaires et secondaires ainsi que leurs fonctions biologiques ; ce qui peut conduire à la production d'auto-antigènes. [197]

Le mécanisme de la dénaturation peut impliquer une altération de la liaison électrostatique, hydrogène, hydrophobe ou disulfure. [198]

L'analyse phytochimique préliminaire a révélée la présence de polyphénols, d'alcaloïdes, de saponines, de flavonoïdes, de tannins et de sucres réducteurs ; ces composants possèdent plusieurs propriétés biologiques notables qui sont peut être à l'origine de l'effet anti-inflammatoire de l'extrait.

D'après les résultats précédents, on peut affirmer que les extraits de la sauge étaient capables de contrôler la dénaturation des protéines et donc d'inhiber la production d'auto-antigènes.

Alhakmani & al., (2013) ont montré que l'effet inhibiteur de la fleur de *M.oleifera* était : entre 58,16% et 101,5% à concentrations de 100-500µg/ml, et 84,95% pour le diclofenac à 100µg/ml. [199]

Leelaprakash & al., (2011) ont montré que : l'extrait EAME à concentration de 100-500µg/ml a un effet inhibiteur de 32% à 71%, et l'aspirine à 10µg/ml a un effet inhibiteur de 68%. L'effet augmente par augmentation de la concentration. [200]

Chandrika & al., (2016) ont montré que l'extrait de *Borreria hispida* à concentration de 0,625-10µg/ml a un effet inhibiteur de 14,9% à 89,3%, et le diclofenac a concentration de 0,078 à 1,250 mg/ml a une pourcentage d'inhibition de 39,4% à 95,2%. L'effet inhibiteur est proportionnel à la concentration de l'extrait. [201]

**Conclusion**

L'utilisation des plantes médicinales de la pharmacopée traditionnelle africaine dans le traitement des différentes infections est connue de longue date ; les effets positifs de cette phytothérapie ne sont plus à démontrer. Cependant, c'est l'empirisme qui est à la base de ces pratiques.

L'extrait de la plante *Salvia.Officinalis* a des propriétés analgésiques, antioxydants, anti-inflammatoire et antipyrétique ; ce qui justifient son usage traditionnel. Ces propriétés sont probablement liées à la présence de polyphénols, flavonoïdes et de saponosides mis en évidence par l'étude phytochimique.

Les tests utilisés *in vivo* et *in vitro* peuvent être utiles pour prédire ces activités biologiques :

Les résultats obtenus par l'étude analgésique ont montré que les extraits sont doués d'une activité analgésique importante.

L'activité antioxydant des extraits a été évaluée par de nombreux tests *in vitro* ; les résultats obtenus confirment que l'extrait est doué d'un fort pouvoir antioxydant. Les tests évaluant l'activité anti-inflammatoire ont montré que la sauge possède un important effet inhibiteur de la dénaturation des protéines provoquant l'inflammation.

Vu les résultats obtenus à partir de test antipyrétique, l'extrait de la sauge était d'une efficacité plus ou moins importante de réduire l'hyperthermie induite par la levure de bière.

L'extrait de la sauge constituerait donc une source avantageuse de médicament traditionnelle améliorée très accessible et reviendrait moins cher aux populations.



## Résumé

L'homme s'est toujours donné les moyens de combattre la douleur en utilisant d'abord les moyens que lui offrent son environnement et en particulier les plantes. La pharmacopée africaine est riche de milliers de plantes ; elle varie en fonction de son écosystème et de son couvert végétal.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'activité antioxydant, analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire de l'extrait buthanolique (BES) et l'extrait méthanolique (MES) de la plante *Salvia.Officinalis.L.*

La première technique consiste à évaluer l'activité anti-oxydante en utilisant les tests suivants : Piégeage du radical hydroxyle, DPPH, la peroxydation des lipides et le test du pouvoir réducteur. L'activité antioxydante de BES et de MES étudiée par la méthode de DPPH montre une grande activité avec un IC<sub>50</sub> de  $0,038 \pm 0,002 \mu\text{g/ml}$  et  $0,106 \pm 0,002 \mu\text{g/ml}$  respectivement, supérieurs à celle de l'antioxydant synthétique le BHT (IC<sub>50</sub>  $0,0318 \pm 0,0006 \mu\text{g/ml}$ ).

La deuxième technique consiste à étudier l'activité analgésique. Elle est évaluée par le Test du Writhing, test de la plaque chauffante et test d'irritation du formaldéhyde. Les résultats obtenus montrent que les extraits BES et MES possèdent un effet inhibiteur des crampes abdominales avec un pourcentage de 46,22% et 80,80% respectivement. Le test de plaque chaude montre aussi que MES et BES possède un fort effet analgésique contre la chaleur par rapport à l'indométhacine pris comme référence.

La troisième technique consiste à étudier l'activité antipyrétique, en utilisant la levure de bière comme source de l'hyperthermie. Les résultats obtenus montrent que les extraits MES et BES possèdent une importante activité antipyrétique.

La quatrième technique consiste à étudier l'activité anti-inflammatoire selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines et d'après les résultats obtenus, l'extrait BES et MES de la sauge sont dotés d'une forte activité anti-inflammatoire dont les pourcentages d'inhibition sont : 52,47% et 78,85% respectivement.

Les résultats de ces travaux nous ont permis d'affirmer que l'ensemble des extraits de la sauge présentent des très bonnes propriétés antioxydants, analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire qui pourraient nous permettre de les recommander dans la biotechnologie.

**Mots clés :** *Salvia Officinalis.L.*, DPPH, antipyrétique, inflammation, activité analgésique.

## Abstract

Man has always made efforts to combat pain by first using the means offered by his environment and more precisely plants. The African Pharmacopoeia is rich in thousands of plants; they vary according to its ecosystem and vegetation cover.

The objective of this study is to evaluate the antioxidant, analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activity of the butanol extract (BES) and the methanol extract (MES) of the plant *Salvia.Officinalis.L.*

The first technique consists of evaluating the antioxidant activity using the following tests: Hydroxyl radical trapping, DPPH, lipid peroxidation and reducing power test. The antioxidant activity of BES and MES is studied by the DPPH method and shows a high activity with an IC<sub>50</sub> of  $0.038 \pm 0.002 \mu\text{g} / \text{ml}$  and  $0.106 \pm 0.002 \mu\text{g} / \text{ml}$  respectively, which is higher than that of the synthetic antioxidant BHT ( IC<sub>50</sub>  $0.0318 \pm 0.0006\mu\text{g} / \text{ml}$ ).

The second technique is to study analgesic activity. It is evaluated by the writhing test, heating plate test and formaldehyde irritation test. The results obtained show that the BES and MES extracts have an inhibitory effect on abdominal cramps with a percentage of 46.22% and 80.80%, respectively. The hot plate test also shows that MES and BES have a strong analgesic effect against heat compared to indomethacin taken as a reference.

The third technique is to study antipyretic activity, using brewer's yeast as a source of hyperthermia. The results obtained show that the extracts MES and BES possess a high antipyretic activity.

The fourth technique consists in studying the anti-inflammatory activity according to the method of inhibition of the denaturation of the proteins and according to the results obtained, the extract BES and MES of the sage are endowed with a strong anti-inflammatory activity whose inhibition percentages are: 52.47% and 78.85%, respectively.

The results of this work allowed us to state that all the extracts of the sage have very good antioxidant, analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties which could allow us to recommend them in biotechnology.

**Key words:** *Salvia Officinalis.L* , DPPH, antipyretic, inflammation, analgesic activity.

:

بدل الإنسان جهودا كبيرة لمكافحة الألم الوسائل التي تمنحها إياه الطبيعة و خاصة النباتات, الأدوية الإفريقية غنية من النباتات التي تتغير حسب النظام الإيكولوجي و الغطاء النباتي .

الهدف من هذه الدراسة هو تقدير النشاط المضاد للأكسدة, التهابات الخافض للحرارة لكل من المستخلص الميثانولي والبيتانولي للنبتة *Salvia. officinalis. L*

التقنية الأولى التجارب التالية : التخلص من الجدر الهيدروكسيلي, DPPH, الأكسدة الليبيدية, تجربة التقليل من الطاقة. أثبت النشاط المضاد للأكسدة لكل من المستخلصين البيتانولي و الميثانولي بالنسبة *Salvia.officinalis.L* DPPH وجود نشاط كبير قدر بالنتائج التالية: التركيز المثبط 0,002 BHT  $\pm 0,038$  ميكروغرام/ ميلي لت  $0,002 \pm 0,106$  ميكروغرام/ ميلي لت ( $0,0006 \pm 0,0318$  ميكروغرام/ ميلي لت ).

التقنية الثانية تدرس نشاط مسكن الألم باستعمال طريقة writhing, الصفيحة الساخنة وتهيج الفورمالدهيد, المتحصل عليها بينت أن كل من المستخلصين ا يثانولي و ا يثانولي يملكان خاصية تثبيط التقلص العضلي بنسبة 80,80 % أما نتائج إختبار الصفيحة الساخنة بينت أن المستخلصين البيتانولي و الميثانولي لهما تأثير . Indométhacine

التقنية الثالثة النشاط الخافض للحرارة و ذلك باستعمال خميرة الجعة كمصدر للحرارة. عليها أن كل من المستخلصين الميثانولي و البيتانولي يملكان نشاط خافض للحرارة .

التقنية الرابعة للالتهاب التي تحققت حسب طريقة تثبيط البروتينات و عليها تبين أن المستخلصين البيتانولي و الميثانولي يملكان نشاط مضاد للالتهاب حيث نسبة التثبيط علي الترتيب 52,47 %, 78,85 %.

و في الخاتمة سمحت النتائج هذا العمل بالتأكد أن مستخلي *salvia.officinalis.L* لها خصائص مضادة للأكسدة, للالتهاب مما يسمح لنا بتقديم اقتراحات في مجال البيوتكنولوجيا.

: *Salvia Officinalis.L* , DPPH , التهاب,

## Les références

- [1] **Diallo, B., Diouf, A.** (2000). Etude de l'activité analgésique du *pilostigma reticulatum* (Nguiguis). *Odonto-Stomatologie Tropicale*. N°92.
- [2] **Mohammedi, Z.** (2013). Etude phytochimique et activités biologique de quelques plantes médicinales de la région nord et sud ouest de l'Algérie. Thèse de doctorat : Biologie. Tlemcen : université Abou bakr belkaid.
- [3] **Djerroumi, A., Nacef, M.** (2004). Plantes médicinales d'Algérie. Ed Palais du livre. P. 100, 131-135.
- [4] **Maksimovic, M., Danijela, V., Mladen, M., Marija, E.S., Sabaheta, A & Soja, S.Y.** (2007). Effet of environmental condition on essential oil profile in two dynamic salvia species : *Salvia brachydon vandas* and *Salvia officinalis* L. *biochemical systematics and ecology*. Vol. 35, pp. 473-478.
- [5] **Radulescu, V., Silvia, C., & Eliza O.** (2004). Capillary gas chromatography-mass spectrometry of volatile and semi volatile compound of *Salvia officinalis*. *Journal of Chromatography A*. Vol.1027, pp. 121-126.
- [6] **Duling, E.N., Owen, J.C., John, B.G., Rosmary, F.W., Kevin, A.M., Yeap, L.F., & Nigel B.P.** (2007). Extraction of phenolic and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanol- water mixture. *Food chemistry*. Vol.101, pp. 1417- 1424.
- [7] **Medzhitov, R.** (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. Vol.454, N°7203, pp. 428-435.
- [8] **Libby, P.** (2007). Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*. Vol.65, pp. 6-140.
- [9] **Mansour, S.** (2015). Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium* L, *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericum scarboides*- Etude *in vivo*-. Thèse de doctorat : Biologie. Oran : Université des sciences et de la technologie Med boudiaf.
- [10] **Graval, S.P.** (2010). Rôles des kinases IKK et IKK-related dans les maladies inflammatoires chroniques ; implications dans l'athérosclérose et la réponse hypoxique. thèse de doctorat: pharmacologie. Montréal : université de Montréal.
- [11] **Charles, N.S., Peter, A.W & Derek, W.G.** (2010). *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press. pp. 2-3.
- [12] **Kumar, V., Abul, K.A., Nelson, F & Richard, M.** (2007). *Robbins Basic Pathology*, 8th Edition, 20-60.
- [13] **Nathan, C.** (2002). Points of control in inflammation. *Nature*. Vol.420, pp. 846-852.

- [14] **Hellal, M.** (2007). Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine : Synthèses et activités anti-cytokine. Thèse de doctorat : Pharmacochimie. Strasbourg : Université Louis Pasteur (Strasbourg I).
- [15] **Mcever, R.P.** (1991). GMP-140: A receptor for neutrophils and monocytes on activated platelets and endothelium. *Journal of cellular biochemistry*. Vol. 45, N°2, pp.156-161.
- [16] **Klebanoff, S.J., Vadas, M.A., Harlan, J.M., Sparks, L.H., Gamble, J.R., Agosti J.M & Waltersdorff A. M.** (1986). Stimulation of neutrophils by tumor necrosis factor. *J Immunol* .Vol.136, pp. 5-4220.
- [17] **Nathan, C.F.** (1987) Neutrophil activation on biological surfaces. Massive secretion of hydrogen peroxide in response to products of macrophages and lymphocytes. *J Clin Invest* .Vol.80, pp.1550-60.
- [18] **Weill, B., Batteux, F., Dhainaut, J.** (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), pp.12-23.
- [19] **Clos J.** (2012). L'immunité chez les animaux et les végétaux, impression et brochage sepec-france, médecine sciences publications Lavoisier ; p 294.
- [20] **Espinosa, E. Chillet, P.** (2006). *Immunologie*.30-37, 347-363.
- [21] **Chebira, M.** (2014).Contribution à la mise en évidence de nouveaux anti-inflammatoire par docking moléculaire. Mémoire : Biochimie moléculaire et santé. Constantine : Université constantine1.
- [22] **Dyckaets, C., Fouret, P & Hauw, J. J.** (2003).Anatomie pathologie.Université Marie curie.
- [23] **Male, D., Brostof, J., Roth, D. B & Roitt, I.** (2007).*Immunologie*.7ème édition.29-30.
- [24]**Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes (CoPath).** (2012).La réaction inflammatoire. Les inflammations.
- [25] **De-Revel, T & Doghmi, K.** (2004).Physiologie de l'hémostase. *EMC dentisterie*, Vol.1, N°1, pp.71-81 Vol. 45, N°2, pp.156-161
- [26] **Fischer, E & Kazatchkine, M.** (1993). Rôle du complément dans la réaction inflammatoire, Vol. 24, N°4, pp. 347.
- [27] **Abbal, M.** (2012).Tissu sanguin *Immunologie*, Le système du complément, 13 : 31.
- [28] **Dragon-Durey, M. A., Cesbron, J. Y., Drouet, C & Uring-lambert, B.** (2010). Le système du complément, p6.
- [29] **Griffon, C., Mitermique-Grosse, A., Hudlett, P & Stephan, D.** (2005). Système kinine-kallicréine et maladies cardiovasculaires : renaissance d'une entité centenaire. Vol.1, N°1.

- [30] **Potier, L.** (2014). Rôle du système kallikréine-kinines dans le diabète et ses complications. *Sciences agricoles. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI*, pp. 14.
- [31] **Mayol, K.** (2013). François Cavalié, Nathalie Davoust-Nataf. Les médiateurs de l'inflammation.
- [32] **Aghmir, F.** (2011). Ischemie myocardique concomittente d'un choc anaphylactique (A propos de 2 cas).
- [33] **Galoppin, L & Ponvert, C.** (1997).L'Histamine. *Rev Fr Allergol*.Vol.37,N°.7,pp.80-865.
- [34] **Favier, A.** (2003). Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*. pp.108 -115.
- [35] **Serteyn, D., Grulke, S., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A & Deby-Dupont, G.** (2003). La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Ann. Méd. Vét*.Vol.147, pp.79-93.
- [36] **Delarue, J.** (2001). Acides gras polyinsaturés et inflammation. *Nutrition clinique et métabolisme*.Vol. 15, N°.3, pp. 172-176.
- [37]**Martini, M. C & Seiller, M.** (2006). Actifs et additifs en cosmétologie. 3e édition. *Lavoisier, France*. pp.763-793.
- [38] **Zhang, J. M & An, J.** (2007). Cytokines, inflammation and pain. *International anesthesiology clinics*. Vol.45, N°.2, pp.27.
- [39] **Jean-Pierre, P.** (2001). Immunologie. 4ème édition .p 117.
- [40] **Vasanthi, P., Nalini, G & Rajasekhar, G.** (2007). Rôle of Tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: a review. *APLAR Journal of Rheumatology*.Vol.10, N°.4, pp.270-274.
- [41] **Dempsey, P.W., Doyle, S.E., He, J.Q & Cheng, G.** (2003). The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. *Cytokine & growth factor reviews*. Vol.14, N°.3, pp.193-209.
- [42] **Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B & Roitt, I.** (2007). Immunologie. Traduction de la 7 éme édition anglaise. Page 143.
- [43] **Gabay, C.** (2001).Cours donné dans le service de Rhumatologie du Professeur Olivier Meyer, Hôpital Bichat, Paris.
- [44] **Ricote, M., García-Tuñón, I., Bethencourt, F.R., Fraile, B., Paniagua, R & Royuela, M.** (2004). Interleukin-1 (IL-1 and IL-1 ) and its receptors (IL-1RI, IL-1RII, and IL-1Ra) in prostate carcinoma. *Cancer*.Vol.100, N°.7, pp.1388-1396.
- [45] **Baartman, T.L., Swanepoel, T., Barrientos, R.M., Laburn, H.P., Mitchell, D & Harden, L. M.** (2017). Divergent effects of brain interleukin-1 $\beta$  in mediating fever, lethargy, anorexia and conditioned fear memory. *Behavioural brain research*. Vol.324, pp.155-163.

- [46] **Dinarello, C.A.** (1991). Inflammatory cytokines: interleukin-1 and tumor necrosis factor as effector molecules in autoimmune diseases. *Current opinion in immunology*.Vol.3,N°6, pp. 941-948.
- [47] **Akira, S., Taga, T., Kishimoto, T.** (1993). Interleukin-6 in biology and medicine. *Advances in immunology*.Vol.54, pp.1-78.
- [48] **Kindt,T.J., Goldsby,R.A., Osborne,B.A.** (2008).Immunologie.le cours de janis kuby avec question de révision.6 éme édition. pp.351-352.
- [49] **Ferradji, A.** (2010). Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies Pistacia lentiscus. mémoire : biochimie. setif : Université ferhat Abbas.
- [50] **Bekkai, S., Abadi, I., Allel, K.** (2009).les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Mémoire de fin d'étude : biochimie. Annaba :Université Badji mokhtar de Annaba.
- [51] **Al-Sobarry, M.A.M.** (2012).Valorisation pharmacologique *d'aloë perryi baker* et *jatropha uniconstata balf*, plantes endémiques du Yemen : toxicité, potentiel anti-inflammatoire et analgésique. thèse de doctorat : Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacogenosie. Université Mohammed V- souissi.
- [52] **Tremellen, K.** (2008). Oxidative stress and male infertility-a clinical perspective. *Human reproduction update*,Vol. 14, N°3, pp.243-258.
- [53] **Kulbacka, J., Saczko, J & Chwiłkowska, A.** (2009). Oxidative stress in cells damage processes. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 27(157), 44-47.
- [54] **Klaunig, J.E., Xu, Y., Isenberg, J.S., Bachowski, S., Kolaja, K.L., Jiang, J & Walborg Jr, E. F.** (1998). The rôle of oxidative stress in chemical carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*. Vol. 106, Suppl 1, pp.289.
- [55] **Azzam, E.I., Jay-Gerin, J.P & Pain, D.** (2012). Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer letters*.Vol. 327, N°1, pp.48-60.
- [56] **Sies, H., Stahl, W & Sevanian, A.** (2005). Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *The Journal of nutrition*. Vol.135, N°5, pp.969-972.
- [57] **Trachootham, D., Alexandre, J & Huang, P.** (2009). Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach?. *Nature reviews Drug discovery*. Vol.8, N°7, pp.579-591.
- [58] **Vogiatzi, G.,Tousoulis, D & Stefanadis, C.** (2009). The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol*.Vol. 50, N°5, pp.402-9
- [59] **Pitocco, D., Zaccardi, F., Di Stasio, E., Romitelli, F., Santini, S.A., Zuppi, C & Ghirlanda, G.** (2010). Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *Rev Diabet Stud*. Vol.7, N°1, pp.15-25.

- [60] **Darvesh, A.S., Carroll, R.T., Bishayee, A., Geldenhuys, W.J & Van der Schyf, C.J.** (2010). Oxidative stress and Alzheimer's disease: dietary polyphenols as potential therapeutic agents. *Expert review of neurotherapeutics*. Vol.10, N° .5, pp.729-745.
- [61] **Roessner, A., Kuester, D., Malfertheiner, P & Schneider-Stock, R.** (2008). Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathology-Research and practice*. Vol.204, N° .7, pp.511-524.
- [62] **Morena, M., Martin-Mateo, M., Cristol, J. P & Canaud, B.** (2002). Stress oxydant, h mo-incompatibilit  et complications de la dialyse au long cours. *N phrologie*. Vol.23, N° .5, pp.201-208.
- [63] **Moller, P., Wallin, H & Knudsen, L.E.** (1996). Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chemico-biological interactions* Vol. 102, N° .1, pp.17-36.
- [64] **Beaudeau, J. L & Vasson, M. P.** (2005). Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène. Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Paris: Lavoisier.45-86.
- [65] **Sutherland, B. M., Harber, L. C & Kochevar, I. E.** (1980). Pyrimidine dimer formation and repair in human skin. *Cancer research*. Vol.40, N°9, pp.3181-3185.
- [66] **Yzydorczyk, C.** (2011). Rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte.
- [67] **Bennamara, F. Z.** (2017). Stress oxydant Et pathologies humaines. Thèse de doctorat : pharmacie. UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT.
- [68] **Koehlin-Ramonatxo, C.** (2006). Oxygène, stress oxydant et supplémentations antioxydantes ou un aspect diff rent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*. Vol.20, N° .4, pp.165-177.
- [69] **Colas, R.** (2010). Syndrome métabolique et diabète chez l'Homme. Composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatiques en relation avec l'activation des plaquettes sanguines. Thèse de doctorat .biochimie. UNIVERSITE DE LYON.
- [70] **Lavoie, M. E.** (2012). Inflammation, stress oxydant, profil métabolique: influence des apports alimentaires et de la dépense énergétique.
- [71] **Lavrovsky, Y., Chatterjee, B., Clark, R. A & Roy, A. K.** (2000). Rôle of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases. *Experimental gerontology*. Vol.35, N°5, pp.521-532.
- [72] **Lamb, R. E., Goldstein, B. J.** (2008). Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. *International journal of clinical practice*. Vol.62, N°7, pp.1087-1095.



- [73] **Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P & Lomri, A.** (2007). Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du rhumatisme*. Vol.74, N°7, pp.636-643.
- [74] **Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C & Chapelle, J. P.** (2007). Le stress oxydant. *Revue Medicale de Liege*. Vol.62, N°10, pp.628-38.
- [75] **Kabel, A. M.** (2014). Free radicals and antioxidants: role of enzymes and nutrition. *World Journal of Nutrition and Health*. Vol.2, N°3, pp.35-38.
- [76] **Gill, S. S., Tuteja, N.** (2010). Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant physiology and biochemistry*. Vol.48, N°12, pp.909-930.
- [77] **Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S & Kalayci, O.** (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*. Vol.5, N°1, pp.9.
- [78] **Haliwell, B.** (1989). Tell me about free radicals, doctor: a review. Vol.82, N°12, pp.747-752.
- [79] **Durand, G., Beaudeau, J. L.** (2011). Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives. Lavoisier.
- [80] **Stamler, J. S., Slivka, A.** (1996). Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutrition Reviews*. Vol.54, N°1, pp.1-30.
- [81] **Steenvoorden, D.P., van Henegouwen, G.M.B.** (1997). The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. Vol.41, N°1-2, pp.1-10.
- [82] **Sekli-Belaidi, F.** (2011). Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3, 4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique: application à l'étude des propriétés antioxydants du sérum sanguin. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- [83] **Belkheiri, N.** (2010). Derives phenoliques a avtivites antiatherogenes. Thèse de doctorat : chimie- biologie-santé. Université de Toulouse.
- [84] **Lopez, G.V., Batthyány, C., Blanco, F., Botti, H., Trostchansky, A., Migliaro, E & Rubbo, H.** (2005). Design, synthesis, and biological characterization of potential antiatherogenic nitric oxide releasing tocopherol analogs. *Bioorganic & medicinal chemistry*. Vol.13, N°20, pp.5787-5796 .
- [85] **Delattre, J., Beaudeau, J.L., Bonnefont-Rousselot.** (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Edition Lavoisier TEC & DOC éditions Médicales Internationales, Paris. pp. 14, 93, 94.
- [86] **Evans, W. J.** (2000). Vitamin E, vitamin C, and exercise. *The American journal of clinical nutrition*. Vol.72, N°2, pp.647-652.

- [87] **Fain, O.** (2004). Carences en vitamine C. *La Revue de médecine interne*. Vol.25, N°.12, pp.872-880.
- [88] **Martini, M.C., Seiller, M.** (1999). Actifs et additifs en cosmétologie. Éd. Tec & Doc.
- [89] **Reichl, F.X.** (2010). Guide pratique de toxicologie 2e édition .partie toxicologie spécifique .pp.148-149.
- [90] **Groussard, C., Machefer, G., Rannou, F., Faure, H., Cillard, J & Gratas-Delamarche, A.** (2003). Effet d'un exercice de sprint de 30 s sur le statut antioxydant plasmatique Effect of a 30s sprint exercise on plasma non-enzymatic antioxidant status. *Science & Sports*. Vol.18, pp.108–110
- [91] **Ohla, S.E., Opere, C.A., Leday, A.M.** (2005). Pharmacological consequences of oxidative stress in ocular tissues, *Mutation Research*. Vol.579, pp.22 -36.
- [92] **Chandan, K., Sens, M.A., Osmo, H.** (1994). Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency. *Journal of Applied Physiology*. Vol.77, N°.5, pp.2177 – 2187.
- [93] **Médart, J.** (2009). Manuel pratique de nutrition: l'alimentation préventive et curative. 2<sup>ème</sup> édition. Edition de Boeck Université. Pp. 51,52.
- [94] **Lehucher-Michel, M.P., Lesgards, J.F., Delubac, O., Stocker, P., Durand, P & Prost, M.** (2001). Oxidative stress and human disease, Current knowledge and perspectives for prevention. *Presse Medicale*. Vol.30, pp.1076 -1081.
- [95] **Benarous, K.** (2006). Effets des extraits de quelques plantes médicinales locales sur les enzymes alpha amylase, trypsine et lipase. Mémoire d'Ingénieur d'état.
- [96] **Manallah, A.** (2012), Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea L.* Thèse de doctorat : Biochimie appliquée. Université Ferhat Abbas de Sétif 1).
- [97] **David Hoffmann, F.** (2003). Medical herbalism: the science and practice of herbal medicine. Inner Traditions/Bear & Co.
- [98] **Pincemail, J., Degruene, F., Voussure, S., Malherbe, C., Paquot, N & Defraigne, J.O.** (2007). Effet d'une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs. *Nutrition clinique et métabolisme*. Vol. 2, pp.66-75.
- [99] **Cavin, J.F., Dartois, V., Diviès, C.** (1998). Gene cloning, transcriptional analysis, purification, and characterization of phenolic acid decarboxylase from *Bacillus subtilis*. *Applied and environmental microbiology*. Vol.64, N°4, pp.1466-1471.
- [100] **Bessas, A., Benmoussa, L., Kerarma, M.** (2008). Dosage biochimique des composés phénoliques dans les dattes et le miel récoltés dans le sud Algérien. Diplôme d'ingénieur d'Etat en biologie. Algérie : Université Djillal Liabes, Sidi Bel Abbas.

- [101] **Chira, K., Suh, J. H., Saucier, C & Teissèdre, P. L.** (2008). Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*. Vol.6, N°2, pp.75-82.
- [102] **Bavaresco, L., Fregoni, C., Cantu, E & Trevisan, M.** (1998). Stilbene compounds : from the grapevine to wine. *Drugs under experimental and clinical research*. Vol.25, N°2-3, pp.57-63.
- [103] **Leray, C.** (2010). Les lipides dans le monde vivant: introduction à la lipidomique. Tec et Doc.
- [104] **Sun, B., Ribes, A. M., Leandro, M. C., Belchior, A. P & Spranger, M. I.** (2006). Stilbenes: Quantitative extraction from grape skins, contribution of grape solids to wine and variation during wine maturation. *Analytica Chimica Acta*. Vol.563, pp. 382-390.
- [105] **Collin, S., Crouzet, J.** (2011). Polyphénols et procédés. Paris: Tec & Doc. pp.1-337.
- [106] **Ahuja, M. R., Ramawat, K. G. (Eds.)**. (2014). Biotechnology and Biodiversity .Vol. 4.
- [107] **Peterson, J., Dwyer, J., Adlercreutz, H., Scalbert, A., Jacques, P & McCullough, M. L.** (2010). Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. *Nutr. Rev.* Vol. 68, N°10, pp.571-603.
- [108] **Costa, M. A., Xia, Z. Q., Davin, L. B & Lewis, N. G.** (1999). Toward Engineering the Metabolic Pathways of Cancer-Preventing Lignans in Cereal Grains and Other Crops. Edition Springer. *Recent Advances in Phytochemistry*. Vol.33, pp. 67-87.
- [109] **Jost-Tse, Y. C.** (2016). Stratégie de défense des plantes contre les maladies et les parasites et quelques applications prat. Editions Publibook.
- [110] **Hoffmann, L.** (2003). Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes; analyse de l'interaction de la caféoyl-coenzyme A 3-O-méthyltransférase (CCoAOMT) avec son substrat et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle acyltransférase, l'HydroxyCinnamoyl-CoA: shikimate/quinate hydroxycinnamoyl Transférase (HCT). Thèse de doctorat. Université Louis Pasteur-Strasbourg I.
- [111] **Alignan, M.** (2006). Phoma du tournesol: déterminisme de la tolérance de l'hôte à la maladie (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Toulouse).
- [112] **Edardes, J. P.** (2008). Coumarin Anticoagulant Research Progress. Edition Nova Biomedical Books.
- [113] **Bruneton, J.** (2009). Pharmacognosie: Phytochimie, Plantes médicinales. 4ème édition. Edition Lavoisier Tec & Doc. Médicales Internationales. Paris. pp. 261 ,308 ,571.
- [114] **Panda, S. S., Chand, M., Sakhuja, R & Jain, S. C.** (2013). Xanthones as potential antioxidants. *Current medicinal chemistry*. Vol.20, N° .36, pp.4481-4507.
- [115] **Kuete, V.** (2013). Medicinal plant research in Africa: Pharmacology and chemistry. 1ère édition. Edition Elsevier Insights. pp. 393, 394.

- [116] **Gongbo, L., Stacey, T & Jeremy, J. J.** (2013). Polyphenols from the mangosteen (*Garcinia mangostana*) fruit for breast and prostate cancer. *Frontiers in pharmacologie*. Vol.4, N°.80, pp.1-4.
- [117] **Machmudah, S., Widiyastuti, W., Kanda, H & Winardi, S.** (2015). Subcritical Water Extraction of Xanthone from Mangosteen (*Garcinia Mangostana Linn*) Pericarp. *J Adv Chem Eng*. Vol.5, N°.117, pp.2.
- [118] **Fraga, C. G. (Ed.)**. (2009). Plant phenolics and human health. *Biochemistry, nutrition and pharmacology* . John Wiley & Sons. Vol. 1.
- [119] **Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C & Jiménez, L.** (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*. Vol.79, N°.5, pp.727-747.
- [120] **Portet, B.** (2007). Recherche bioguidée de molécules antipaludiques d'une plante guyanaise: *Piper hostmannianum var. berbicense* .Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- [121] **Tomas-Barberan, F.A., Ferreres, F & Gil, M.L.** (2000). Antioxydant phenolic metabolites from fruit and vegetables and changes during postharvest storage and processing. Atta-ur-Rahman (Ed.) *Studies in Natural Products Chemistry*.Vol. 23, pp.747.
- [122] **El-Gharras, H.** (2009). "Polyphenols: Food sources, properties and applications - A review." *International Journal of Food Science and Technology*. Vol.44, N°.12, pp.2512-2518.
- [123] **Bouheroum, M.** (2007). Etude phytochimique des plantes médicinales algériennes: *Rhanterium adpressum* et *Ononis angustissima*. Thèse de Doctorat : Université menrouri de constantine- Algérie.
- [124] **Castaneda-Ovando, A.M.d.L., Pacheco-Hernandez, M.E., Paez-Hernández, J.A., Rodriguez, C.A & Galan-Vidal** (2009). "Chemical studies of anthocyanins: A review." *Food Chemistry*.Vol.113, N°.4, pp.859-871.
- [125] **Vierling, E.** (2008). *Aliments et boissons: technologies et aspects réglementaires*. Wolters Kluwer France.
- [126] **Brunet, S.** (2008). Analyse des mécanismes d'action antiparasitaire de plantes riches en substances polyphénoliques sur les nématodes du tube digestif des ruminants. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- [127] **Manolaraki, F.** (2011). Propriétés anthelminthiques du sainfoin (*Onobrychis viciifoliae*): Analyse des facteurs de variations et du rôle des composés phénoliques impliqués. Thèse de doctorat. Institut National Polytechnique de Toulouse.
- [128] **Sereme, A., Millogo-Rasolodimby, J., Guinko, S & Nacro, M.** (2010). Anatomie et concentration des tannins des plantes tannifères du Burkina Faso. *Journal des Sciences. J.Sci*.Vol.10, N°2, pp .24-32.

- [129] **Michel, J.** (2012). Classification et influences des polyphénols du bois de chêne sur la qualité sensorielle des vins (Application du procédé OakScan®). Thèse de doctorat. Bordeaux 2.
- [130] **Zimmer, N., Cordesse, R.** (1996). Influence des tanins sur la valeur nutritive des aliments des ruminants. *INRA Prod. Anim.* Vol.9, N°3, pp.167-179.
- [131] **Fraga, C.G., Oteiza, P.I.** (2011). Dietary flavonoids: Role of (-)-epicatechin and related procyanidins in cell signaling. *Free Radical Biology and Medicine.* Vol.51, N°4, pp.813-823.
- [132] **Boudjouref, A.** (2011). Etude de l'activité antioxydant et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisia campestris* L. Thèse de doctorat. biochimie appliqué. Université Ferhat abbes, setif.
- [133] **Rezaire, A.** (2012). Activité anti-oxydante, et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien *Oenocarpus bataua (patawa)*. Thèse de doctorat. Antilles-Guyane.
- [134] **Tsao, R.** (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients.* Vol.2, N°12, pp.1231-1246.
- [135] **Pereira, D.M., Valentão, P., Pereira, J.A & Andrade, B.P.** (2009). Phenolics: From chemistry to biology. *Molecules.* Vol.14, pp. 2202-2211.
- [136] **Lenoir, L.** (2011). Effet protecteur des polyphénols de la verveine odorante dans un modèle d'inflammation colique chez le rat. Thèse de doctorat. Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I.
- [137] **Djerroumi, A., Nacef, M.** (2013). 100 plantes médicinales d'Algérie. Ed. Houma.
- [138] **Maksimovic, M., Danijela, V., Mladen, M., Marija, E.S., Sabaheta, A & Soja, S.Y.** (2007). Effet of environmental condition on essential oil profile in two dynamic salvia species : *Salvia brachydon vandas* and *Salvia officinalis* L. *biochemical systematics and ecology.* Vol.35, pp.473-478.
- [139] **Longaray-Delmar, A.P., Ivete, T.M.P., Liane, A., Luciana, A.S., Sergio, E.** (2007). Antibacterial activity of the essential oil of *Salvia officinalis* and *Salvia triloba* cultivated in south brazil. *Food chemistry.* Vol 100, pp.306-308.
- [140] **Hans, W. K.** (2007). 1000 plantes aromatiques et médicinales. *Terre édition*, 6-7.
- [141] **Madi, A.** (2010). Caractérisation et comparaison du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales (thym et sauge) et la mise en évidence de leurs activités biologiques. Research Master, Mentouri Constantine University, Constantine.
- [142] **Alloun, K.** (2013). Composition chimique et activités antioxydante et antimicrobienne des huiles essentielles de l'aneth (*Anethum graveolens* L.), de la sauge (*Salvia officinalis* L.) et de la rue des montagnes (*Ruta montana* L.) Thèse de doctorat.

[143] **Laghrifi, K., Lemrhari, A., Zouhair, R & ELIDRISSI, M.** (2013). Composition chimique de l'huile essentielle de la sauge officinalis. L. (*Salvia. Officinalis S*). Vol.5, N°.131213.

[144] **Hamidpour, M. R. S., Shahlari, M.** (2014). Chemistry, Pharmacology, and Medicinal Property of Sage (*Salvia*) to Prevent and Cure Illnesses such as Obesity, Diabetes, Depression, Dementia, Lupus, Autism, Heart Disease, and Cancer. Vol.4, N°2, pp.82–88.

[145] **El-Feky, A. M., Aboulthana, W. M.** (2016). Etudes Phytochimiques et biologiques de sage (*Salvia Officinalis.L*).

[146] **Ghorbani, A., Esmacilizadeh, M.** (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*.

[147] **Fruleux, L.** (2009). Monographie de *Salvia officinalis*, faculté libre des sciences et technologies.

[148] **Radulescu, V., Silvia,C & Eliza, O.** (2004). Capillary gas chromatography-mass Spectrometry of volatile and semi volatile compound of *Salvia officinalis*. *Journal of Chromatography A*. Vol.1027, pp.121-126.

[149] **Teuscher, E., Anton, R & Lobstein, A.** (2005). Plantes aromatiques: épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Tec & Doc.

[150] **N'Guessan, K., Kadja, B., Zirihi, G., Traoré, D & Aké-Assi, L.** (2009). Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sciences & Nature*. Vol.6, N°1.

[151] **Zhishen J., Mengcheng T & Jianming W.** (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scanenging effects on superoxide radicals, *Food chemistry*. Vol.64, N°4, pp.555-559.

[152] **Sasidharan, S., Chen, Y., Saravanan, D., Sundram, K. M & Yoga-Latha, L.** (2010). Extraction, Isolation and Characterization of Bioactive Compounds from Plants' Extracts. Vol.8, N°1, pp.1-10.

[153] **Castro, L., Freeman, B. A.** (2001). Reactive oxygen species in human health and disease. *Nutrition*. Vol.170, pp.161-165.

[154] **Siddhuraju, P., Becker, K.** (2007). The antioxidant and free radical scavenging activities of processed cowpea (*Vigna unguiculata (L.) Walp*) seed extracts. *Food Chem*. Vol.10, pp.10-19.

[155] **Liu, J., Jia, L., Kan, J & Jin, C. H.** (2013). In vitro and in vivo antioxidant activity of ethanolic extract of white button mushroom (*Agaricus bisporus*). *Food and chemical toxicology*. Vol.51, pp.310-316.

[156] **Bloism, S.** (1958). Antioxidant determinations by the use of stable free radical. *Nature*. N°.181, pp.1199-1200.

- [157] **Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E & Berset, C.** (1995). Use of A free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel–Wissenschaft und Technologie*. N°28, pp.25-30.
- [158] **Popovici, C., Saykova, I & Tylkowski, B.** (2009). Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de Génie Industriel*. N°4, pp.25-39.
- [159] **Mansouri, A., Embarek, G., Kokkalou, E & Kefalas, P.** (2005). Phenolic profile and antioxidant activity of the Algerian ripe date palm fruit (*Phoenix dactylifera*). *Food Chemistry*. Vol.89, pp.411-420.
- [160] **Maataoui, B. S., Hmyene, A & Hilali, S.** (2006). Activités anti-radicalaires d'extraits de jus de fruits du figuier de barbarie (*Opuntia ficus indica*). *Lebanese Science Journal*. N°1, pp.3-8.
- [161] **Molyneux, P & Songklanakarin, J.** (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *SciencesTechnology* .Vol .26, N° 2, pp.211-219.
- [162] **Congo, M.** (2012). Etude des propriétés antiradicalaire et antiproliferative d'extraits de feuilles et de rameaux de *Salvadora Persica L.* (*Salvadoraceae*).Thèse de pharmacie. Université d'Ouagadougou Burkina Faso.
- [163] **Sanchez-Moreno, C.** (2002). Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems. *Inter. J. Food Sci. And Technol*. Vol.8, pp.121-137.
- [164] **Paraschos, S., Magiatis, P., Mitaku, S., Petraki, K., Kaliaropoulos, A., Maragoudakis, P., Mentis, A., Sgouras & Skaltsounis.** (2007). In vitro and in vivo activity of chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother*. Vol.51, pp.551-559.
- [165] **Takaoa, L.K., Imatomib, M & Gualtieria, S.C.J.** (2015). Antioxidant activity and phenolic content of leaf infusions of Myrtaceae species from Cerrado (*Brazilian Savanna*). *Braz. J. Biol*.Vol.75, N°4, pp.948-952.
- [166] **Wlostowski, T., Bonda, E & Krasowska, A.** (2008). Effect of cold on lipid peroxidation in the brown adipose tissue and liver of rats. *Journal of Thermal Biology*. Vol.33, pp.180-184.
- [167] **Robert, F., Pascard, J & Aubert, T.** (2006). Evaluation of an oxidative stress biomarker during stress challenge: calving, transport and mixing of calves. *Renc. Rech. Ruminants*. Vol.13, pp.442.
- [168] **Olivero-Verbel, J., González-Cervera, T., Güette-Fernandez, J., Jaramillo-Colorado, B & Stashenko, E.** (2010). Chemical composition and antioxidant activity of essential oils isolated from Colombian plants. *Rev. bras. farmacogn*. Vol.20 ,N°4.

[169] **Bounatirou, S., Smiti, S., Miguel, M.G., Faleiro, L., Rejeb, M.N., Neffati, M., Costa M.M., Figueiredo, A.C., Barroso, J.G & Pedro L.G.** (2007). Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of the essential oils isolated from Tunisian *Thymus capitatus* Hoff. Et Link. *Food Chemistry*. Vol.105, pp.146-155.

[170] **Benbrinis, S.** (2012). Evaluation des activités antioxydante et antibactérienne des extraits de *Santolina chamaecyparissus*. pp47.

[171] **Topçu, G., Ay, M., Bilici, A., Sarıkurkcu, C., Ozturk, M & Ulubelen, A.** (2007). A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food Chemistry*. N°103, pp.816-822.

[172] **Xuena, Yang., Fen, Yan., Shangrong, Huang & Caili Fu.** (2014). Activités antioxydantes des fraction des péricarps longan. *Food Sci. Technol, Campinas*. Vol.34, N°2, pp.341-345.

[173] **Soro, T.Y., Traore, F & Sakande, J.** (2009). Activité analgésique de l'extrait aqueux de *Ximenia americana* (Linné) (*Olacaceae*). *Comptes Rendus Biologies*. Vol.332, N°4, pp.371-377.

[174] **Rippol, N.** (2006). Le test-retest dans un modèle animal d'anxiété chez la souris : sensibilisation, discrimination dans le test des quatre-plaques.

[175] **Qamruzzama-Ansari, J.A & Sayye, M.** (2012). Analgesic and Anti-inflammatory Effect of Ethanolic Extract of *Taberna montana divaricata* L. Flowers in Rats. Vol.4, N°5, pp.1518-1522.

[176] **Kouakou, S., Kouakou, G., Laba, I.D & Brou, J.** (2010). Evaluation de l'activité analgésique de l'extrait aqueux des feuilles de *Mitracarpus scaber* Zucc (*Rubiaceae*), une plante médicinale de Côte d'Ivoire. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. Vol.4, N°2.

[177] **Forestieri, A.M., Monforte, M.T., Ragusa, S., Trovato, A & Iauk, L.** (1996). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity in rodents of plant extracts used in African medicine. *Phytotherapy Research*. Vol.10, N°2, pp.100-106.

[178] **Williams, L., O'connar, A., Iatore, L., Dennis, O & Ringer, S.** (2008). ANTI-inflammatory. *West indian Med j*. Vlo.57, pp.327-331.

[179] **Sangita, C & priyanka, C.** (2012). Evaluation of in-vitro ant-inflammatory. Vol.2 (suppl1), pp.1-178-180.

[180] **Mekhaldi, A., Bouznad, A., Djibaoui, R & Hamoum, H.** (2014). Phytochemical Study and Biological Activity of Sage (*Salvia officinalis* L.). *World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering*. Vol.8, N°11.



- [181] **Talbi, H., Boumaza, A., El-mostafa, K., Talbi, J & Hilali, A.** (2015). Evaluation de l'activité antioxydante et la composition physico-chimique des extraits méthanolique et aqueux de la *Nigella sativa* L. (Evaluation of antioxidant activity and physico-chemical composition of methanolic and aqueous extracts of *Nigella sativa* L.). Vol.6, N°4, pp.1111-1117.
- [182] **Barkat, M & Laib, I.** (2011). Composition chimique et activité antioxydante de l'huile essentielle des fleurs sèches de *Lavandula officinalis*. Vol.6, pp.46-54.
- [183] **Babovic, N., Djilas, S., Jadranin, M., Vajs, V., Ivanovic, J., Petrovic, S & Zizovic, I.** (2010). Supercritical carbon dioxide extraction of antioxidant fractions from selected Lamiaceae herbs and their antioxidant capacity. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. Vol.11, pp.98–107.
- [184] **Lima, C. F., Valentao, P. C., Andrade, P. B., Seabra, R. M., Fernandes-Ferreira, M & Pereira-Wilson, C.** (2007). Water and methanolic extracts of *Salvia officinalis* protect HepG2 cells from t-BHP induced oxidative damage. *Chemico-biological interactions*. Vol.167, N°2, pp.107-115.
- [185] **Martins, N., Barros, L., Santos-Buelga, C., Henriques, M., Silva, S & Ferreira, I. C.** (2015). Evaluation of bioactive properties and phenolic compounds in different extracts prepared from *Salvia officinalis* L. *Food chemistry*. Vol.170, pp. 378-385.
- [186] **Grzegorzczak, I., Matkowski, A & Wysoki ska, H.** (2007). Antioxidant activity of extracts from in vitro cultures of *Salvia officinalis* L. *Food Chemistry*. Vol.104, N°2, pp.536-541.
- [187] **Sowndhararajan, K & Kang, S. C.** (2013). Free radical scavenging activity from different extracts of leaves of *Bauhinia vahlii* Wight & Arn. *Saudi journal of biological sciences*. Vol.20, N°4, pp.319-325.
- [188] **Zhao, Y., Du, S. K., Wang, H & Cai, M.** (2014). In vitro antioxidant activity of extracts from common legumes. *Food chemistry*. Vol.152, pp.462-466.
- [189] **Ramakrishna, H., Murthy, S. S., Divya, R., MamathaRani, D. R & Panduranga Murthy, G.** (2012). Hydroxyl radical and DPPH scavenging activity of crude protein extract of *Leucas linifolia*: A folk medicinal plant. *Asian J Plant Sci Res*. Vol.2, N°1, pp.30-5.
- [190] **Kumar, K. E., Harsha, K. N & Sudheer, V.** (2013). In vitro antioxidant activity and in vivo hepatoprotective activity of aqueous extract of *Allium cepa* bulb in ethanol induced liver damage in Wistar rats. *Food Science and Human Wellness*. Vol.2, N°3, pp.132-138.
- [191] **Kumarappan, C. T., Chandra, R & Mandal, S. C.** (2006). Anti-inflammatory activity of *Ichnocarpus frutescens*. *Pharmacologyonline*. Vol.3, N°2, pp.201-206.
- [192] **Wu, G. H., Hu, T., Li, Z. Y., Huang, Z. L & Jiang, J. G.** (2014). In vitro antioxidant activities of the polysaccharides from *Pleurotus tuber-regium* (Fr.) Sing. *Food chemistry*. Vol.148, pp.351-356.
- [193] **Bougandoura, N & Bendimerad, N.** (2012). Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. *Nepeta* (L.) Briq. *Nature & Technologie*. N°9, pp.14-19.

- [194] He, J., Huang, B., Ban, X., Tian, J., Zhu, L & Wang, Y. (2012). In vitro and in vivo antioxidant activity of the ethanolic extract from *Meconopsis quintuplinervia*. *Journal of ethnopharmacology*. Vol.141, N°1, pp.104-110.
- [195] Kalita, S., Kumar, G., Karthik, L & Rao, K. V. B. (2012). In vitro antioxidant and DNA damage inhibition activity of aqueous extract of *Lantana camara L. (Verbenaceae)* leaves. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Vol.2, N°3, pp.1675-1679.
- [196] Kumar, G., Karthik, L & Rao, K. V. B. (2013). Phytochemical composition and in vitro antioxidant activity of aqueous extract of *Aerva lanata (L.) Juss. ex Schult. Stem (Amaranthaceae)*. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. Vol.6, N°3, pp.180-187.
- [197] Sivaraj, C., Nikhishaa-Sree, R. P., Arumugam, P & Gayathri, K. (2017). Anti-inflammatory, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Essential Oil Extracted from *Salvia officinalis L.* *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.5, N°6, pp.257-263.
- [198] Kar, B., Kumar, R. S., Karmakar, I., Dola, N., Bala, A., Mazumder, U. K & Hadar, P. K. (2012). Antioxidant and in vitro anti-inflammatory activities of *Mimusops elengi* leaves. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Vol.2, N°2, pp.976-980.
- [199] Alhakmani, F., Kumar, S & Khan, S. A. (2013). Estimation of total phenolic content, in-vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of flowers of *Moringa oleifera*. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*. Vol.3, N°8, pp.623-627.
- [200] Leelaprakash, G & Dass, S. M. (2011). In vitro anti-inflammatory activity of methanol extract of *Enicostemma axillare*. *International Journal of Drug Development and Research*.
- [201] Chandrika, M & Chellaram, C. (2016). Efficacy of antioxidant and anti-inflammation of the leaf extracts of *Borreria hispida*. *Int J Pharm Pharm Sci*. Vol.8, N°8, pp.369-372.
- [202] Zulfiker, A. H. M., Rahman, M. M., Hossain, M. K., Hamid, K., Mazumder, M. E. H & Rana, M. S. (2010). In vivo analgesic activity of ethanolic extracts of two medicinal plants *Scoparia dulcis L.* and *Ficus racemosa Linn.* *Biol Med*. Vol.2, N°2, pp.42-8.
- [203] Srivastava, S., Singh, P., Jha, K. K., Mishra, G., Srivastava, S & Khosa, R. L. (2013). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of aerial parts of *Costus speciosus Koen.* *Indian journal of pharmaceutical sciences*. Vol.75, N°1, pp.83.
- [204] Ouédraogo, N., Lompo, M., Sawadogo, R. W., Tibiri, A., Hay, A. E., Koudou, J & Guissou, I. P. (2012). Etude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus Poir. (Fabaceae)*. *Phytothérapie*. pp. 1-7.
- [205] Ezeja, M.I., Omeh, Y.S., Ezeigbo, I.I & Ekechukwu, A. (2011). Evaluation of the analgesic activity of the methanolic stem bark extract of *Dialium guineense (Wild)*. *Annals of medical and health sciences research*. Vol.1, N°1, pp.55-62.
- [206] Abena, A.A., Kibori, D.P & Bioka, D. (1995). Propriétés antianalgiques et antipyrétiques de l'huile essentielle d'*ageratum conyzoides*. *IPharm. Méd. trad. Afro*. pp.67-72

**[207] Tag, H., Namsa, N.D., Mandal, M., Kalita, P., Das, A.K & Mandal, S. C. (2010).** Antipyretic and antibacterial activity of *Chloranthus erectus* (Buch.-Ham.) Verdcourt leaf extract: A popular folk medicine of Arunachal Pradesh. *Indian journal of pharmacology*. Vol.42, N°5, pp.273.

**[208] Gupta, R & Kaur, J. (2015).** Evaluation of analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activity on *Cordia dichotoma* G. Forst. Leaf. *Pharmacognosy research*. Vol.7 N°1, pp.126.