



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE
ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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
Département : Biologie Animale.

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم : 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 :

Les Anti Inflammatoires naturelles aspects Bénéfiques et Toxiques

Présenté et soutenu par :

Le : 04 /09/2019

- *Guechi Fatma Zohra*
- *Mokhtari Fairouz*
- *Boukhadra Manel*

Jury d'évaluation :

- **Président du jury : Amrani Amel (Grade- UFM Constantine).**
- **Rapporteur : Lalaoui Korichi (Grade- UFM Constantine).**
- **Examineurs 1 : Boubekri Nassima (Grade- UFM Constantine).**
- **Examineur 2 : Ihoual Safia (Grade- UFM Constantine).**

Année universitaire
2018- 2019

Remerciement

*Avant tout, nous tenons à remercier infiniment et profondément ALLAH LE TOUT
PUISSANT pour nous avoir donné le courage, la volonté, la santé et surtout la
patience pour achever ce travail..*

*Nos remerciements et notre vive reconnaissance à notre encadreur Monsieur
LAALAOUI KORICHI, pour avoir accepté de nous encadrer et dirigé ce travail par
excellence. Aussi bien pour ces conseils judicieux, sa disponibilité, son attention et
pour l'ambiance sympathique qu'elle a créé lors de la réalisation de ce travail. Soyez
assuré monsieur, de notre estime et de nos profonds respects.*

*Nous remercions les membres du jury Madame AMRANI A ; Madame BOUBEKRI
.N et Madame IHOUEL .S qui ont acceptés de lire et évaluer notre travail.*

*On tient également à remercier profondément le responsable de la filière Toxicologie et
Santé.*

*Nos remerciements les plus sincères et les plus profonds sont adressés aussi à tous les
enseignants qui nous ont encouragé et soutenu pendant notre cursus.*

Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

*A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère *HABIBA* qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*

*A mon cher père *RACHID* qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes études, pour son sacrifice ses conseils et ses encouragements.*

A mon frère: Nidal

A ma petite sœurs: Romaiissa

A ma grande sœur : Sara et son mari : Skander et ses enfants : Siradj edin, Sadjed et Sirine

Spécialement à mes fidèles amies : RANIA, FAIROUZ, MANEL et ses familles

Aux étudiants de la promotion de toxicologie 2018/2019

A mes chères amies « Manel » et « Fairouz » qui sont partagées avec moi les moments difficiles de ce travail.

A toute ma famille, proche ou éloignée.

Et enfin je le dédie à moi-même



Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance Aussi, c'est tout simplement que Je dédie ce modeste travail :

À MES CHERS PARENTS « HACENE » et « HABIBA », à ma deuxième mère, ma tante « ZOULAIKHA », Rien au monde ne pourra vous exprimer mon amour, respect et reconnaissance pour la tendresse et les grands efforts que vous avez faits pour moi depuis mon enfance. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

À Mes Adorable Sœurs **amel** et **amira** et **kawther** Je tien a exprimer que rien ne pourra jamais compenser votre amour dans mon cœur.

À mon frère **skander**

À ma sœur et ma chère amie et ma voisine **Rahil** et sa mère tante **Najia**

À ma grand-mère que Dieu la guérisse

À mes très chères amies et sœurs « **Manel** » et « **Fatma zohra** » et « **rania** » qui sont partagées avec moi les moments difficiles de ce travail et ses familles.

À toute ma famille ,mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité

À Tout qui m'ont soutenu de près ou de loin à l'élaboration de ce travail que dieu leur accorde santé et prospérité.



Dédicace

Je dédie ce mémoire à Ma mère « KARIMA », qui a oeuvré pour ma réussite, par son amour, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père « MOHAMED », qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ;

Mon cher frère : SEIF EDIN

Mes chères et adorables soeurs : AYA et RITADJ

*Je voudrais ensuite adresser un remerciement particulier à mon mari
MEHDI pour ses encouragements et son aide.*

J'exprime mes profonds remerciements à ma belle-mère, Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé que dieu la garde pour nous.

Et sans oublié mes chères amies et sœurs : FATIMA ; FAYROUZ et RANIA

Enfin, que tous ceux qui ont contribués, de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude



Résumé

Curcuma longa ; *Ocimum basilicum* ; *L'eucalyptus globulus* ; *nigella* ; sont des plantes utilisée en médecine traditionnelle dans le traitement des pathologies inflammatoires. Cette étude avait pour objectif d'évaluer in vitro l'activité anti- inflammatoire des extraits aqueux de ces plantes.

Le screening phytochimique a révélé l'absence des alcaloïdes et la présence des flavonoïdes, des saponines et des composés phénoliques qui pourraient être à l'origine des propriétés anti-inflammatoires de ces extraits.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vitro a été faite selon la méthode de l'inhibition de la dénaturation du BSA par extraits aqueux des plantes déjà mentionnées a présente un taux d'inhibition de la dénaturation du BSA estimé par 64.23%±0.045 (Curcuma) ; 65.26%±0.066 (Basilic) ; 62.29%±0.027(Eucalyptus) et 64.47%±0.033(Nigelle).

Les résultats de l'étude de l'activité anti-inflammatoire in vitro montrent que les extraits aqueux de ces plantes présente une efficacité inhibitrice légèrement supérieure à celle de l'ibuprofène.

Mots clés : nigelle, curcuma, eucalyptus, basilic, polyphénol, flavonoïde, saponine, alcaloïdes, activité anti-inflammatoire.

Abstract

Turmeric longa; Ocimum basilicum; Eucalyptus globulus; nigella; are herbs used in traditional medicine in the treatment of inflammatory diseases. This study aimed to evaluate in vitro the anti-inflammatory activity of the aqueous extracts of these plants.

Phytochemical screening revealed the absence of alkaloids and the presence of flavonoids, saponins and phenolic compounds which could be at the origin of the anti-inflammatory properties of these extracts.

The evaluation of the anti-inflammatory activity in vitro was carried out according to the method of the inhibition of the denaturation of BSA of the aqueous extracts of the plants already mentioned has an inhibition rate of the denaturation of BSA estimated by $64.23\% \pm 0.045$ (Turmeric); 65.26 ± 0.066 (Basil); 62.29 ± 0.027 (Eucalyptus) and 64.47 ± 0.033 (Nigella).

The results of the study of the anti-inflammatory activity in vitro show that the aqueous extracts of these plants have an inhibitory efficiency slightly higher than that of ibuprofen.

Key words: nigella, turmeric, eucalyptus, basil, polyphenol, flavonoid, saponin, alkaloids, anti-inflammatory activity.

ملخص

الكركم، الكاليتوس الريحان و السينوج. هي أعشاب مستخدمة في الطب التقليدي في علاج الأمراض الإلتهابية. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم النشاط المضاد للإلتهابات في المستخلصات المائية لهذه النباتات..

كشف الفحص الكيميائي النباتي عن عدم وجود قلويدات ووجود مركبات فلافونويد وسابونين ومركبات فينولية يمكن أن تكون أصل الخصائص المضادة للإلتهابات لهذه المستخلصات.

تم إجراء تقييم للنشاط المضاد للإلتهابات في المختبر وفقاً لطريقة تثبيط تمسخ البروتينات عن طريق المستخلصات المائية للنباتات المذكورة سابقاً ومعدل تثبيط تحول البروتينات مقداره 64.23% 0.045 45 (الكركم) ؛ 65.26 ± 0.066 (الريحان) ؛ 62.29 ± 0.027 (كاليتوس) و 64.47 ± 0.033 (السينوج).

أظهرت نتائج دراسة النشاط المضاد للإلتهابات في المختبر أن المستخلصات المائية لهذه النباتات لها كفاءة مثبطة أعلى بقليل من الإيبوبروفين.

الكلمات المفتاحية : الكركم ، كاليتوس ، الريحان ، السينوج ، البوليفينول ، الفلافونويد ، السابونين ، القلويات ، النشاط المضاد للإلتهابات.

Sommaire :

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	01

Chapitre I : Revue bibliographique

1. L'inflammation.....	03
1.1. Historique.....	03
1.2. Généralités.....	04
1.3. Etiologie	04
1.4. Les formes cliniques de l'inflammation.....	05
1.4.1. Inflammations aiguës.....	05
1.4.1.1. Phase vasculaire (initiation).....	05
1.4.1.2. Phase cellulaire (amplification).....	06
1.4.1.3. Phase de réparation (effectrice).....	06
1.4.2. Inflammations chroniques.....	06
1.5. Les acteurs de la réaction inflammatoire.....	06
1.5.1. Cellules de l'inflammation.....	07
1.5.2. Les médiateurs chimiques de l'inflammation.....	08
1.5.2.1. Les médiateurs plasmatiques circulants.....	08
1.5.2.2. Les facteurs d'origine locale.....	09
1.6. Marqueurs de l'inflammation.....	13
2. Les Anti-inflammatoires pharmaceutiques.....	15
2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes.....	15
2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	15
2.3. Les principaux Effets indésirables des AINS.....	16
3. Les Anti-inflammatoires naturels.....	18

Chapitre II : La phytothérapie et Les plantes médicinales

Partie 1 : La phytothérapie

1. Définition de la Phytothérapie.....	23
2. Différents types de la Phytothérapie	23
3. Les avantages de la phytothérapie.....	24
4. Les plantes médicinales.....	24
4.1. Définition.....	24
4.2. Le pouvoir des plantes.....	24
4.3. Efficacité des plantes entières.....	25
4.4. Les objectifs de l'étude des plantes médicinales.....	25

Partie 2 : Les plantes médicinales sélectionnées

1. <i>Curcuma longa</i>	27
1.1. Etymologie	27
1.2. Classification.....	27
1.3. Description botanique de la plante.....	28
1.4. Répartition géographique	28
1.5. Description de la drogue (la partie utilisée).....	29
1.6. Usages en Médecine traditionnelle.....	32
1.7. Pharmacologie.....	32
1.8. Contre-indications et précautions d'emploi	33
1.9. Toxicité et Effets indésirables.....	33
2. <i>Basilic (Ocimum basilicum)</i>	34
2.1. Etymologie	34

2.2. Position systématique (Dupont et Guignard, 2012).....	34
2.3. Description botanique d’Ocimum basilicum L.....	34
2.4. Origine et Répartition géographique.....	35
2.5. Partie utilisée.....	36
2.6. Composition chimique.....	36
2.7. Composition de l’huile essentielle.....	36
2.8. Usage et propriétés thérapeutiques d’Ocimum basilicum.....	37
2.9. Les effets biologiques d’Ocimum basilicum.....	38
2.10. Toxicité.....	40
3. <i>L’eucalyptus globulus</i>	42
3.1. Étymologie.....	42
3.2. Description botanique de la plante.....	42
3.3. Répartition géographique.....	42
3.4. Parties utilisées.....	43
3.5. Composition de l’huile essentielle d’eucalyptus globulus.....	43
3.6. Utilisations traditionnelles.....	43
3.7. Propriétés thérapeutiques d’Eucalyptus globulus.....	44
3.8. Activité biologique des monoterpènes.....	44
3.9. Toxicité et génotoxicité.....	46
4. <i>Les graines de Nigelle (nigella)</i>	47
4.1. Étymologie.....	47
4.2. Description botanique de Nigella sativa L.....	47
4.3. Composition chimique.....	48
4.4. Composition de l’huile essentielle.....	49
4.5. Utilisation dans la médecine traditionnelle.....	50

4.6. Propriétés thérapeutiques de <i>Nigella sativa</i>	50
4.7. Toxicité, effets indésirables, précautions d'emplois, interactions médicamenteuses et contre-indications	53
4.7.1. Toxicité.....	53
4.7.2. Effets indésirables et précautions d'emplois.....	54
4.7.3. Interactions médicamenteuses et contre-indications.....	55

Chapitre III : Les métabolites secondaires

1. Les Composés phénoliques	57
1.1. Généralité	57
1.2. Définition des polyphénols ou composés phénoliques	57
1.2.1. Les Propriétés des composés phénoliques.....	58
2. Les flavonoïdes	59
2.1. Définition et structure chimique des flavonoïdes	60
2.2. Les principales propriétés des flavonoïdes.....	60
3. Les alcaloïdes.....	62
3.1. Définition.....	62
3.2. Activités Biologiques des Alcaloïdes.....	62
4. Les saponozides.....	63
4.1. Définition et structure chimique des saponines.....	63
4.2. Activité anti-inflammatoire.....	63

Chapitre IV: Partie expérimentale

1. Matériels et méthodes.....	66
1.1.1. Matériel biologique (Echantillonnage).....	66

1.2. Méthodes	67
1.2.1. Préparation des extraits végétaux	67
1.2.3. Screening phytochimique de l'extrait végétale	68
1.2.3.1. Détection des composés phénoliques	69
1.2.3.2. Détection des flavonoïdes.....	69
1.2.3.3. Mise en évidence des saponosides.....	69
1.2.3.4. Mise en évidence des alcaloïdes	70
1.2.4. Activité Anti-inflammatoire.....	70
2. Résultats et Discussion	71
2.1.1. Le rendement des extraits.....	71
2.1.2. Tests de mise en évidence de certains composés Phytochimiques.....	72
2.1.3. Tests Biologiques (Activité anti-inflammatoire in vitro)	75
Conclusion générale	77
Références bibliographiques	78

Liste des abréviations :

ACTH : adrenocorticotrop hormone (corticotrophine)

ADP : adénosine diphosphate

C : complément

CCL4 : Tétrachlorure de carbone

CD4:cluster de différenciation 4

CD8: cluster de différenciation 8

Cellule NK : cellule Natural Killer

DFG : Le débit de filtration glomérulaire

DL : dose létale

DPPH : 2,2 Diphenyl 1 picryl hydrazyl

EFR : épreuve fonctionnelle respiratoire

H₂O₂ : Peroxyde d'Hydrogène

ICAM-1 : Intra cellular adhesion molecule-1

IFN- γ : Interféron- γ I2CAM : International Institute for Complex Adaptive Matter

I κ B : inhibiteur de kappa B

iNOS : L'oxyde nitrique synthase inductible

LPS : Lipopolysaccharide

PAMP :Pathogen-Associated Molecular Pattern

PECAM-1 : Platelet endothelial cell adhesion molecule-1

PGE₂:prostaglandines E₂

PP : placenta praevia, pression de perfusion ou pneumopéritoine

STAT : Signal transducer and activator of transduction

TNF : Facteur de nécrose tumoral

Liste des figures :

Figure 01 : représentation des différents inducteurs en formes exogènes et Endogènes

Figure 02 : structures chimiques de quelque anti-inflammatoires non stéroïdiens

Figure 03 : classification de la plante *curcuma longa*

Figure 04 : la plante entière (rhizome et fleur)

Figure 05 : rhizomes de curcuma

Figure 06 : structure chimique des curcuminoïdes

Figure 07 : principaux constituants de l'huile essentielle du rhizome de curcuma

Figure 08 : *Ocimum basilicum.L*

Figure 09 : Graine de nigelle cultivée

Figure 10 : propriété des polyphénols

Figure 11 : structure des flavonoïdes

Liste des tableaux :

Tableau 01 : les cellules de l'inflammation

Tableau 02 : exemples de plantes douées d'activités anti-inflammatoires

Tableau 03 : composition moyenne de l'huile essentielle d'O.basilicum

Tableau 04 : composition des graines de nigelles de Nigella Sativa

Tableau 05 : le rendement des extraits aqueux des différentes plantes (eau chaude)

Tableau 06 : le rendement des extraits aqueux des différentes plantes (diffusion)

Tableau 07 : analyse phytochimique préliminaire des extraits aqueux des différentes plantes
médicinales

Tableau 08 : pourcentage d'inhibition de la denaturation de BSA à la concentration de 250 μ G/L

Introduction

Introduction :

L'inflammation est le problème de santé le plus fréquent auquel nous sommes confrontés au cours de nos vies. Elle est associée à chaque infection qui se produit dans le corps, telles que la grippe ou des infections pulmonaires. Mais l'inflammation ne se limite pas uniquement à des infections, elle est également associée à des maladies courantes telles que l'artériosclérose et les maladies cardiovasculaires, l'arthrite, ainsi que des processus cancéreux. En outre, l'inflammation est aussi la réponse de l'organisme à des blessures principalement externes.

Devant l'augmentation considérable du nombre de pathologies inflammatoires et les effets secondaires des médicaments synthétiques anti-inflammatoires, de nombreux chercheurs dans le monde, s'associent la recherche des composés d'origine végétale qui pourraient palier ces cotés négatifs.

La phytothérapie, qui propose des remèdes naturels, est bien acceptée par l'organisme et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel, spécialement dans le traitement de maladies inflammatoires.

En Algérie, les plantes sont utilisées depuis longtemps et leur utilisation s'inspire de l'utilisation populaire ainsi que de la médecine arabe classique. Cependant, cette utilisation ne suit pas des règles précises et ne tient pas compte des nouvelles nécessités de la thérapeutique actuelle. Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientés vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté et l'efficacité des plantes utilisées et d'établir des règles scientifiques pour l'usage de ces plantes.

C'est dans ce but s'inscris notre travail qui consiste d'une part à déterminer les composés naturelles et d'autre part à évaluer l'activité anti-inflammatoire de quatre extraits de plantes médicinales (Mansour S., 2014).

Chapitre I:
Etude bibliographique

1. L'inflammation :

1.1. Historique :

Les premières références à l'inflammation datent de 1650 avant JC, en Egypte, où le terme d'inflammation est associé à la chaleur et au symbole de la flamme. Dans l'ancienne Grèce, la notion de chaleur est également conservée lors de l'utilisation du terme d'inflammation.

C'est au premier siècle de notre ère que le romain Aulus Cornelius Celsus définit les quatre signes cardinaux de l'inflammation : « Rubor et tumor cum calore et dolor ». Rougeur, tumeur (au sens d'œdème), chaleur et douleur sont ainsi les mots d'ordre de l'inflammation.

Au début 19ème siècle, Rudolf Virchow rajoute un cinquième signe cardinal : la perte de fonction de l'organe touché.

Au milieu du 19ème siècle, Julius Cohnheim décrit des phénomènes vasculaires de l'inflammation. Avec l'aide de Paul Ehrlich, il propose la théorie humorale de l'inflammation.

Elie Metchnikoff est le premier à décrire le phénomène de phagocytose. La théorie cellulaire de l'inflammation est alors proposée.

Thomas Lewis s'intéresse par la suite à la réponse inflammatoire de la peau et établit alors le concept des substances chimiques agissant comme médiateurs des changements vasculaires lors de l'inflammation.

Aujourd'hui, la bonne compréhension du phénomène inflammatoire repose sur les découvertes des différents médiateurs chimiques de l'inflammation et leurs rôles dans les différentes étapes de celle-ci. La recherche pharmaceutique des anti-inflammatoires a ainsi pris toute son importance grâce à ces découvertes (Kirassian., 2015).

1.2. Généralités :

L'inflammation est une réponse protectrice normale aux dommages de tissu provoqués par des traumatismes physiques, produits chimiques nocifs ou agents microbiens (Gy et al., 2008). Cependant, cette réaction se manifeste par des symptômes plus ou moins pénibles décrits comme rougeur, chaleur, douleur et gonflement (Musteur., 2005). Elle est déclenchée par le dégagement des médiateurs chimiques des tissus et des cellules blessés de migration. La fonction principale de l'inflammation est de résoudre l'infection et réparer les dommages afin de rétablir l'équilibre d'homéostasie, ainsi, la réponse inflammatoire idéale est rapide et destructive (Lafuente et al., 2009). Les médiateurs chimiques spécifiques changent avec le type de processus inflammatoire et incluent des amines telles que l'histamine; la sérotonine, les prostaglandines et les kinines (Vijayalakshmi., 2011). Il y a également des augmentations de certaines protéines plasmatiques et leucocytes sanguines ainsi l'élévation de la température (Shankhajit et al., 2010).

L'inflammation et le système immunitaire sont intimement attachés. En effet, une activation excessive d'immuno-réaction innée peut causer l'inflammation chronique due à un dérèglement de la réponse inflammatoire (Lafuente et al., 2009).

1.3. Etiologie :

Les agents pathogènes sont nombreux (Figure 1), à être responsables de lésions cellulaires ou tissulaires à l'origine d'une inflammation. Les causes d'une réaction inflammatoire sont donc diverses :

- Infectieuses : bactérienne, virale, parasitaire, fongique.
- Physiques : chaleur, froid, UV, rayons X.
- Chimiques : toxine, caustique, venin.
- Traumatiques : blessure, intervention chirurgicale.
- Immunologiques : maladies auto-immunes, allergie.
- Cancéreuses : lymphomes.
- Par défaut de vascularisation : nécrose tissulaire.

L'agent agresseur entraîne en général une destruction tissulaire ou cellulaire, Formant le signal d'appel de la réaction du système immunitaire. Selon cet agent, la réponse inflammatoire varie en intensité et en durée (Lakhani et al., 2009).

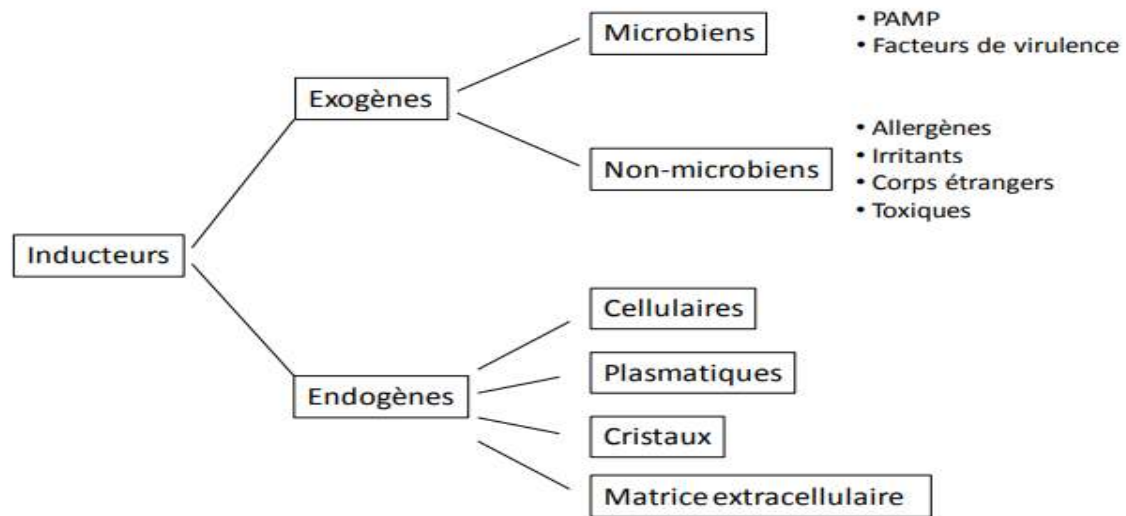


Figure 2 : représentation des différents inducteurs en formes exogènes et endogènes.

1.4. Les formes cliniques de l'inflammation :

L'inflammation est classée en deux catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoires (Mansour ., 2015).

1.4.1. Inflammations aiguës :

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou 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 (MC Rousselet et al., Mai 2005).

- l'inflammation aigue peut être divisée en trois grandes phases (Weill et al., 2003).

1.4.1.1. Phase vasculaire (initiation) :

La phase est immédiate, de l'ordre de quelque minute et caractérisée par une vasodilatation artérielle entraînant un érythème et un dégagement de chaleur locale. Cette phase se produit une altération des micro-capillaires par relâchement des cytokines et des substances vasoactives (histamine, bradykinine, sérotonine, prostaglandine et dérivés du complément) et l'exsudation des cellules et du plasma vers les tissus (Weill et al., 2003).

1.4.1.2. Phase cellulaire (amplification) :

La réponse cellulaire fait suite à la phase vasculaire. Se déroule en trois étapes essentielles, la première met en jeu les cellules de l'immunité innée (Les polynucléaires neutrophiles et monocyte/macrophage), la seconde comprend une réponse non adaptative précoce (lymphocytes porteurs des récepteurs pour l'antigène) et la dernière étape, le développement d'une réponse immunitaire adaptative (activation des lymphocytes T (LT) et B (LB) spécifique) (Weill et al., 2003).

1.4.1.3. Phase de réparation (effectrice) :

C'est la phase de résolution permettant la restauration du tissu lésé. En effet les conditions les plus favorables, les agents agresseurs et les débris cellulaires et tissulaires du foyer inflammatoire sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages qui vont sécréter des médiateurs induisant ainsi la réparation tissulaire, les cellules fibroblastes et endothéliales forment alors un tissu conjonctivo-vasculaire aboutissant à la cicatrisation (Weill et al., 2003).

1.4.2. Inflammations chroniques :

Inflammation chronique C'est une inflammation de durée prolongée, due à la persistance des facteurs d'agression. Elle peut suivre l'inflammation aiguë ou débiter de façon insidieuse sous forme d'une réponse de faible intensité et souvent asymptomatique. Les facteurs prédisposant, une agression persistante (l'acide gastrique dans l'ulcère peptique), une réponse inadéquate de l'hôte à l'infection et une maladie auto-immune chronique (polyarthrite rhumatoïde).

L'inflammation chronique est associée à une réponse immunitaire tissulaire, peut mettre en jeu des moyens de défense spécifiques ou non spécifiques (Jackson et Evers., 2006).

1.5. Les acteurs de la réaction inflammatoire :

La réaction inflammatoire est l'aboutissement d'un processus complexe faisant intervenir des cellules et des médiateurs cellulaires, par différentes voies d'activation.

1.5.1. Cellules de l'inflammation :

Les cellules impliquées dans l'inflammation sont appelées immunocompétentes, elles proviennent d'un précurseurs commun, la cellule souche hématopoïétique pluripotente de la moelle osseuse (Tableau 1) (Charles et al., 2010).

Tableau 1 : Les cellules de l'inflammation (Charles et al., 2010).

Type	Fonction
Cellules Phagocytaires	Comprennent les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages, elles sont les premières cellules à migrer vers le foyer lésé sont capable d'éliminer les agressions par phagocytose.
Lymphocytes	Sont des cellules de l'immunité spécifique, humorale et cellulaire, de type B, T ou NK. Parmi les lymphocytes T, certains sont dits auxiliaires (helper) (CD4), d'autres cytotoxiques (CD8) secrètent des cytokines, les plasmocytes (la maturation de la lignée B) sécrètent les anticorps et les lymphocytes NK peuvent avoir une action cytotoxique.
Polynucléaires Basophiles	Ce sont les acteurs majeurs de la réaction allergique et de divers évènements immuns et inflammatoires, ils agissent par libération de composés vasoactifs (histamine).
Polynucléaires Eosinophiles	Sont des cellules clés de l'inflammation allergique. En effet, ils possèdent dans leurs granules de l'histaminase, une enzyme qui agit sur l'histamine et la neutralise.
Mastocytes	Les mastocytes comportent des granulations qui contiennent des médiateurs chimiques de l'inflammation, l'histamine, l'héparine et sérotonine. Elles sont capables d'envoyer des signaux au système immunitaire en présence d'une bactérie ou d'un parasite et de déclenchent une réponse immédiate.

Plaquettes	Où encore appelées thrombocytes, sont de petites cellules dépourvues de noyau. Les plaquettes jouent un rôle primordial dans le processus de coagulation, Elles suppriment un saignement lors de l'apparition d'une brèche au niveau du tissu lésionnel.
Fibroblastes	Ce sont les cellules qui produisent le collagène, elles jouent un rôle important dans la cicatrisation.

1. 5.2. Les médiateurs chimiques de l'inflammation :

Le déclenchement et la poursuite de l'inflammation, sa diffusion à partir du foyer inflammatoire font appel à des facteurs synthétisés localement ou qui sont présents à l'état de précurseur inactif dans la circulation sanguine.

1.5.2.1 Les médiateurs plasmatiques circulants :

Les médiateurs circulants ne sont actifs qu'à la suite d'une cascade de réactions qui permet d'en réguler la production.

1.5.2.1.1. Le système de coagulation :

L'activation du facteur XII par des éléments solides (cristaux), des composés biologiques (LPS bactérien) et immunologiques (complexes immuns) déclenche la coagulation et aboutit à la formation de fibrine à partir du fibrinogène. La fibrine ainsi formée vient consolider le clou hémostatique formé par l'agrégation des plaquettes. C'est aussi un puissant agent chimiotactique des polynucléaires neutrophiles. La fibrine intervient aussi dans la perméabilité vasculaire en agissant sur le système des kinines (Weill B et al., 2003).

1.5.2.1.2. Le système des kinines :

Les kinines proviennent du kininogène activé par la kallibréine, elle-même issue du clivage de la prékallibréine circulante. Les kinines sont de puissants vasodilatateurs. La bradykinine, produit emblématique de cette famille, est un nonapeptide qui augmente puissamment la perméabilité

vasculaire. Elle est responsable de la douleur par interaction avec des récepteurs spécifiques sur les neurones sensoriels et elle agit avec la plasmine en activant la voie alterne du complément, ce qui amplifie la réaction inflammatoire (Weill B et al., 2003).

1.5.2.1.3. Le système du complément :

Le système du complément regroupe un ensemble de protéines sériques dont l'activation s'effectue par des réactions de protéolyse en cascade. Les facteurs sont numérotés (C1, C2, C3...) avec éventuellement une lettre minuscule pour décrire le fragment. Le système est activé par la réaction antigène-anticorps (c'est la « voie classique »), ou par divers composés provenant en particulier de micro-organismes comme les bactéries (c'est la « voie alterne »). Les voies classique et alterne ont toutes les deux la propriété d'activer C3. Le facteur C3a (une « anaphylatoxine ») provoque la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, entraînant la libération d'histamine et donc l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Le facteur C3b (une « opsonine ») adhère aux bactéries et permet leur phagocytose par les cellules phagocytaires pourvues des récepteurs correspondants (Weill B et al., 2003).

1.5.2.2. Les facteurs d'origine locale :

1.5.2.2.1. Les dérivés de l'acide arachidonique :

La phospholipase A2 favorise la formation d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires des plaquettes et des cellules endothéliales. Le métabolisme de l'acide arachidonique conduit par la voie de la cyclooxygénase à la synthèse des prostaglandines, et par la voie de la 5-lipoxygénase aux leucotriènes. La phospholipase A2 peut être stimulée par l'histamine, la sérotonine et la bradykinine et inhibée par les glucocorticoïdes et l'adrénaline (Silbernagl S et al., 2007, Weill B et al., 2003).

1.5.2.2.1.1. La voie de la cyclooxygénase :

Les prostaglandines (PGE2, PGF2 α , PGD2, PGI2 et TxA2) sont des agents vasodilatateurs et algogènes qui contribuent à l'érythème, à l'œdème, à la douleur et à la fièvre. Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique par la cyclooxygénase (COX). Il existe au moins deux isoenzymes des cyclooxygénases : COX-1 et COX-2. L'isoenzyme COX-1 est présente de façon durable dans de nombreux tissus. Elle aboutit par exemple à la production de thromboxane A2 (TxA2) par les plaquettes, de prostacycline (PGI2) par les cellules endothéliales et la muqueuse gastrique et de prostaglandine E2 (PGE2) par le rein.

Ces prostaglandines ont un effet protecteur dans les conditions physiologiques de production. La COX-2 est une enzyme inductible lors des réactions inflammatoires. Elle est présente dans les monocytes/macrophages, synoviocytes, chondrocytes articulaires, fibroblastes dermiques, cellules endothéliales, cellules mésangiales rénales, cellules épithéliales trachéales si ces cellules sont activées (Mazières B., 2000). Sa synthèse est induite dans diverses situations physiopathologiques, par exemple sous l'action de médiateurs de l'inflammation comme l'interleukine-1 (IL-1) ou le TNF- α (Lüllmann H et al., 2006). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent les deux COX, ce qui explique leur action anti-inflammatoire et leurs effets secondaires.

1.5.2.2.1.2 La voie de la lipoxygénase :

Les dérivés de la lipoxygénase comme les leucotriènes (LTB₄, LTC₄ et LTD₄) ont une forte activité chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles (Weill B et al., 2003).

La distribution de la 5-lipoxygénase (5-LO) est limitée à certaines cellules d'origine médullaire telles que les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, monocytes macrophages, mastocytes et lymphocyte B. Lorsque ces cellules sont activées, la 5-LO s'associe fermement à la membrane où elle entre en contact avec son substrat, l'acide arachidonique (Russo-Marie F., 1998).

1.5.2.2.2. Le PAF-acéther :

Le PAF-acéther (platelet activating factor) est un phospholipide membranaire produit par les polynucléaires, les monocytes, les macrophages et les cellules endothéliales. Tout en étant le plus puissant des agrégants plaquettaires connus, il a aussi une action chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles. Il active les phagocytes et les cellules endothéliales (Weill B et al., 2003). Une partie des effets du PAF est médiée par sa puissante activation de la phospholipase A₂ et par la production amplifiée d'eicosanoïdes (Russo-Marie F., 1998).

1.5.2.2.3. Les cytokines et chimiokines :

Le recrutement de cellules phagocytaires et de molécules effectrices sur le site de l'infection est assuré par la sécrétion de cytokines et de chimiokines par les cellules de l'immunité. Les cytokines sont des petites molécules sécrétées par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes et les macrophages. Elles jouent un rôle dans la communication intercellulaire et ont de nombreux effets. Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α et IL-6) jouent un rôle prépondérant dans la régulation des cellules phagocytaires. Elles interviennent en particulier dans

les phénomènes d'adhérence à l'endothélium, de déplacement orienté vers le site de l'agression, de phagocytose et d'activation des systèmes lytiques (Weill B et al., 2003).

Les chimiokines sont des petits peptides apparentés aux cytokines qui ont toutes la propriété d'être chimiotactiques pour les leucocytes. Elles permettent le recrutement des monocytes et des polynucléaires du sang vers le site de l'infection. Certaines chimiokines participent aussi au développement des lymphocytes et à l'angiogenèse (Weill B et al., 2003).

1.5.2.2.3.1. L'IL-1 :

est un médiateur polypeptidique produit par un grand nombre de cellules, principalement les macrophages, les kératinocytes, les fibroblastes et les lymphocytes B. Contrairement à la plupart des autres cytokines, l'IL-1 peut être stockée dans la cellule. Son action peut donc être immédiate. L'IL-1 joue un rôle essentiel dans l'induction de la réponse immune non spécifique et dans l'induction de la réponse immune spécifique.

L'IL-1 agit sur le système nerveux central, induisant fièvre, somnolence et anorexie, sur les hépatocytes, entraînant la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et sur les ostéoclastes entraînant une augmentation de la résorption osseuse. Si la production d'IL-1 est parfois spontanée, la plupart du temps elle est stimulée par les micro-organismes, les virus, les particules (microcristaux), ou les lésions cellulaires (Weill B et al., 2003).

1.5.2.2.3.2. Le TNF- α :

Est produit par les monocytes et les macrophages sous l'influence de différents stimuli (produits bactériens, viraux). Le TNF- α est la première cytokine libérée lors de la réaction inflammatoire et il stimule lui-même la synthèse d'IL-1 et d'IL-6. Il possède la plupart des propriétés pro-inflammatoires de l'IL-1, ainsi qu'une activité anti-tumorale, antivirale et antiparasitaire. Son effet pyrogène peut s'exercer soit de façon directe, soit par l'intermédiaire de l'IL-1. Il a une activité pro-coagulante et induit la sécrétion de leucotriènes et de PAF.

Le TNF- α agit sur les cellules endothéliales ; il augmente le flux sanguin, la perméabilité vasculaire aux fluides, aux protéines et aux cellules, et conduit à la fixation des leucocytes et des plaquettes à l'endothélium (Weill B et al., 2003).

1.5.2.2.3.3. L'IL-6 :

L'IL-6, comme l'IL-1, est produite par de nombreuses cellules (épithéliales, endothéliales, monocytes, macrophages, kératinocytes, mastocytes, cellules gliales) sous l'effet de différents stimuli. Au cours de l'inflammation, l'IL-6 agit comme un pyrogène endogène, à l'image de l'IL-1 et du TNF- α . Il est aussi le principal inducteur des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par les hépatocytes, en synergie avec l'IL-1 et le TNF- α . L'IL-6 est aussi produite par les lymphocytes T CD4+ et agit sur la maturation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps lors de la mise en place de la réponse immunitaire adaptative spécifique (Weill B et al., 2003).

1.5.2.2.3.4. Autres cytokines :

D'autres cytokines comme l'IL-2, l'IL-4, l'IL-3, l'IFN- γ et les CSF (colony stimulating factor) interviennent dans les phénomènes inflammatoires, mais leurs actions sont plus restreintes et moins bien définies *in vivo*. Une de leurs fonctions est d'augmenter le pool de granulocytes (Weill B et al., 2003).

1.5.2.2.4. Les molécules d'adhérence :

Les cellules du foyer inflammatoire sont concentrées à l'endroit précis de l'organisme où l'agression a eu lieu. Ce ciblage est le résultat d'interactions complexes de molécules d'adhérence et de leurs ligands cellulaires qui, par exemple, augmentent ou diminuent l'adhérence pour retenir les cellules sanguines qui portent le ligand correspondant.

Les mécanismes de la diapédèse des leucocytes reposent sur l'expression de plusieurs types de molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales vasculaires et des leucocytes :

- Les sélectines (L, E et P) sont responsables d'une interaction cellulaire transitoire, entraînant le roulement des leucocytes sur la paroi vasculaire.
- Les intégrines $\beta 2$ leucocytaires, activées par un ensemble de molécules pro-adhérentes (agents chimiotactiques, chimiokines), assurent l'adhérence ferme des leucocytes en interagissant avec leurs contre-récepteurs endothéliaux ICAM-1 et VCAM-1 dont l'expression est sous le contrôle de cytokines inflammatoires.
- La migration transendothéliale, dirigée selon un gradient chimiotactique, paraît alors dépendre des molécules PECAM-1 exprimées à la surface des leucocytes et au niveau des jonctions endothéliales.

- Enfin, la rétention tissulaire des leucocytes est assurée par interaction de leurs intégrines (principalement $\beta 1$) avec les protéines de la matrice extracellulaire ou avec des cellules résidentes des tissus (Russo-Marie F., 1998).

1.6. Marqueurs de l'inflammation :

Les marqueurs de l'inflammation sont des protéines libérées par les tissus endommagés et par les différentes cellules du site inflammatoire. Ces protéines présentent une augmentation de leur taux plasmatique d'au moins 25 % lors d'une réaction inflammatoire : c'est une traduction biologique de l'inflammation.

1.6.1. La vitesse de sédimentation (VS) :

La vitesse de sédimentation est mesurée par la hauteur en millimètres du coagulum obtenu à partir du sang en une heure. Elle varie en fonction de l'âge et du sexe. En cas de réaction inflammatoire, l'augmentation du taux de protéines inflammatoires accroît cette vitesse de sédimentation. Ce test est simple et peu coûteux, mais ne reste qu'indicatif car il présente de nombreux risques d'erreurs techniques (température, inclinaison du tube, qualité de l'anticoagulant...).

De manière standard pour les hommes, la VS est inférieure à 15 avant 50 ans et inférieure à 20 après 50 ans. Pour les femmes, elle est inférieure à 20 avant 50 ans et inférieure à 30 après 50 ans.

1.6.2. La protéine-C-réactive :

La protéine-C-réactive (CRP) est principalement d'origine hépatique, mais également d'origine adipeuse. C'est un marqueur de haute sensibilité de l'inflammation, dont la synthèse sous contrôle de l'interleukine-6 connaît des variations très importantes. De manière physiologique, le dosage de la CRP est inférieur à 5mg/l de sang. Cette valeur peut être multipliée jusqu'à 1000 fois. (Colombet et al., 2010).

Cette variation rapide en fait un test de choix lorsqu'un trouble inflammatoire est soupçonné. (Colombet et al., 2010).

1.6.3. La numération formule sanguine :

La numération de formule sanguine (NFS) est utilisée comme test général de dépistage pour les anémies et les infections (à l'origine de réaction inflammatoire). Il s'agit d'une analyse qualitative et quantitative des différents constituants du sang. Elle est modifiée en cas de syndrome

inflammatoire chronique. Ainsi, peut être observée une thrombocytose pouvant atteindre jusqu'à 700 000/mm³ (standard entre 150 000 et 400 000/ mm³). (Haute autorité de santé, « Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques ».) L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles peut également être le signe d'une inflammation chronique, même si elle signe plus généralement une infection.

Cette chronicité inflammatoire peut entraîner des anémies, d'abord normochromes normocytaires (les globules rouges sont normaux mais leur nombre est anormal), puis microcytaires (globules rouges anormalement petits).

(Collège français des enseignants en rhumatologie, « Réaction inflammatoire. Aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir »).

1.6.4. L'électrophorèse des protéines sériques :

L'électrophorèse des protéines sériques est un test demandé en complément de la NFS lorsque celle-ci présente une concentration de protéines anormales et qu'une fuite de protéines est suspectée. Les protéines de l'inflammation présentes dans le sérum sont séparées en fonction de leur poids moléculaire. L'électrophorèse permet d'obtenir cinq fractions : l'albumine (33 à 50 g/l), les α 1-globulines (1,5 à 4 g/l), les α 2-globulines (5 à 10 g/l), les β -globulines (6 à 13 g/l) et les γ -globulines (7,5 à 16 g/l).

Les fractions α 1 et α 2 augmentent au début du syndrome inflammatoire, mais peuvent reprendre des valeurs standards si celui-ci persiste.

L'albumine, la préalbumine et la transferrine, qui est une β -globuline, voient leur taux diminuer en cas d'inflammation.

Une hyper γ -globulinémie peut être le signe de différentes pathologies comme un processus infectieux chronique, une maladie auto-immune, une hépatopathie chronique ou un myélome. (Abbal et al., 2004).

2 .Les Anti-inflammatoire pharmaceutiques :

Les anti-inflammatoires appartiennent à des classes chimiques très variées et agissent de façon purement symptomatique sur la réaction aspécifique des tissus à un agent agresseur et évitent la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique (Muster., 2005).

2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiennes (AIS) ou glucocorticoïdes :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse.

Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR) du cytoplasme de la cellule. Après quoi, le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. (Barnes., 1998).

Les glucocorticoïdes ordinaires ne font pas de différence entre la transactivation et la transrépression, et influencent à la fois les gènes immuns "voulus" et ceux "non voulus" régulant les fonctions métaboliques et cardiovasculaires. Actuellement, les efforts de recherche visent à découvrir des glucocorticoïdes agissant sélectivement qui seraient capables de ne réprimer que le système immunitaire (Henzen ., 2003).

2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens regroupent un ensemble de molécules présentant des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Leur efficacité comme leurs principaux effets secondaires sont liés à leur mécanisme d'action principal qui est l'inhibition des cyclo-oxygénases, enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques, c'est à- dire non sélectifs, inhibent les deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2), contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la COX-2 (coxib). Ces derniers sont supposés avoir moins d'effets secondaires (Figure 2) (Bacchi et al., 2012).

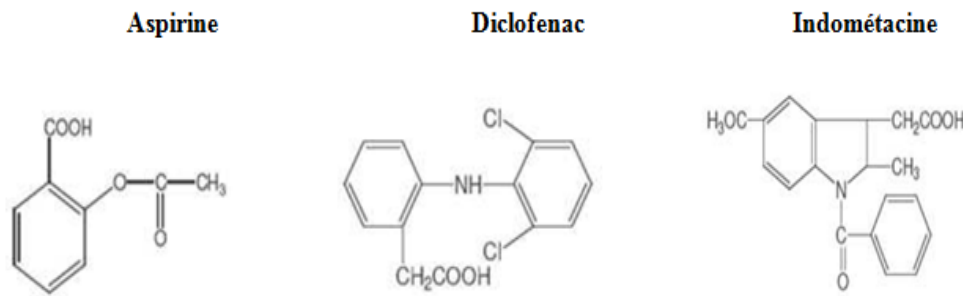


Figure 3 : Structures chimiques de quelques anti-inflammatoire non stéroïdien (Yvan., 1997).

2.2.1. Les principaux Effets indésirables des AINS :

Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux

En générale Les AINS peuvent être responsables de maux de tête ou de vertiges, d'effets indésirables digestifs plus ou moins graves (nausées, douleurs ou brûlures d'estomac, ulcère ou hémorragie du tube digestif), de réactions allergiques (éruption cutanée, asthme) et d'insuffisance rénale dans certaines circonstances rares.

2.2.1. 1.Troubles digestifs :

Les AINS, en agissant sur les COX, inhibent la formation des PG qui ont une activité protectrice sur la muqueuse gastro-intestinale. Les troubles fonctionnels (gastralgies, dyspepsies, nausées, diarrhées...) sont ainsi fréquents et réversibles à l'arrêt du traitement (COFER., 2010, Brunton et al., 2011). Ils favorisent également la survenue d'ulcères gastroduodénaux, 3 à 5 fois supérieurs, pouvant se compliquer de manifestations sévères comme des perforations ou des hémorragies digestives parfois létales (Thiéfin., 2003, Nagata et al., 2016).

Une étude italienne a montré récemment que les enfants sont également exposés aux saignements digestifs dus aux AINS, y compris lors d'une utilisation de quelques jours (Cardile et al., 2016). Ces effets la peuvent affecter l'ensemble du tube digestif, essentiellement l'estomac et duodénum, mais aussi œsophage, intestin grêle et colon (Russell R., 2001). De plus, ils augmentent les poussées de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (Russell R., 2001).

2.2.1.2. Réactions cutanéomuqueuses et allergiques :

Elles peuvent apparaître sous forme de prurit, d'urticaire, d'éruptions diverses, mais également de rhinite, de bronchospasme voire d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique. Il existe également un risque, que on appelé Le syndrome de Widal a été décrit comme associant allergie à l'aspirine (Cofer., 2010).

2.2.1.3. Troubles rénaux :

Les COX 1 interviennent dans la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire, alors que les COX 2 jouent un rôle dans l'excrétion du sodium et de l'eau (Hörl., 2010, Brunton et al., 2011). Leur blocage par les AINS va donc avoir des conséquences sur la fonction rénale. Il s'agit d'une rétention hydro-sodée, à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs, d'une hausse de la pression artérielle ou d'une décompensation cardiaque (Hörl., 2010, COFER., 2010, Brunton et al., 2011). Les AINS, en diminuant le DFG, ont exposent également au risque d'insuffisance rénale aiguë. Cela est observé notamment en cas d'hypo perfusion rénale (déshydratation, sujet âgé, néphropathie sous-jacente...) ou en association avec un diurétique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

Enfin, et plus rarement, peuvent apparaître des néphrites interstitielles, des nécroses tubulaires aiguës ou des glomérulopathies (Brunton et al., 2011). Aux États-Unis, on estime de 2,5 millions cas d'Rénaux annuels liés aux AINS (Hörl., 2010).

2.2.1.4. Troubles cardiovasculaires :

Les EI cardiovasculaires (CV) des AINS elle commencé d'être rapportés au début des années 2000, notamment avec les coxibs. Ces anti-COX 2 sélectifs, développés au départ pour réduire la toxicité digestive, se sont avérés associés à un risque augmenté d'événements vasculaires thrombotiques (Lancet., 2013, Meek et al., 2010). Le rofécoxib a même été retiré du marché en 2004 (Meek IL et al., 2010). les AINS comme le diclofénac ou l'ibuprofène à fortes doses de 2400 mg par jour elle provoque un effet CV (Lancet., 2013). Ce risque serait plus faible, mais aussi présent, pour le naproxène (Lancet., 2013). Des auteurs Taïwanais ont aussi souligné un risque accru d'infarctus du myocarde associé à la prise d'AINS pendant une infection respiratoire aiguë (Wen et al., 2017).

D'autre part, les AINS, en bloquant la synthèse des PG, peuvent favoriser la rétention hydro-sodée et majorer le risque d'hypertension artérielle (Brunton et al., 2011). Une récente étude

européenne a démontré un risque significativement supérieur d'insuffisance cardiaque pour sept AINS utilisés (dont diclofénac, ibuprofène et naproxène) et 2 anti-COX 2 (dont rofécoxib), avec une propriété dose-dépendante pour certains (Arfè A et al. 2016). Enfin, une hausse faible mais significative de risque de fibrillation atriale a été rapportée (Liu et al., 2014).

2.2.1.5. Complications obstétricales et fœtales :


Les AINS augmentent le risque d'avortements spontanés durant le premier trimestre de grossesse (Moore et al., 2015). Ils sont contre-indiqués à partir de 24 semaines d'aménorrhée (correspondant au 6ème mois de grossesse), Certains AINS comme le célécoxib et l'étoricoxib sont même contre-indiqués pendant toute la grossesse. Le blocage de synthèse de PG chez le fœtus expose à des fermetures prématurées du canal artériel, des hypertensions artérielles pulmonaires ou des insuffisances rénales parfois irréversibles voire mortelles (Kassaw et Wabe., 2012).






Une étude menée en France a montré que 5000 à 6000 femmes enceintes sont exposées chaque année au-delà du 6ème mois à un AINS sur prescription médicale, hors automédication.





3 Les Anti-inflammatoires naturels :



Le nombre de composés phytochimiques, trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti inflammatoire. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes. (Barnes., 1998).

Tableau 2 : exemples de plantes douées d'activités anti-inflammatoires

La plante	Le nom latin	Le nom français	Le nom arabe	L'origine	La photo	reference
L'euphrase	Euphrasia officinalis	euphrase	Arqoun عرقون	Du nord et de l'ouest Asie ,Amérique du nordet l'Europe		Pahlow., 1993.

Rêne de près	Filipendula ulmaria	Reine- des prés	إكليلة المروج ملكة المروج	Europe, mais aussi présente en Amérique du Nord		Wichtl M, Anton R., 2003 Debuigne G, et al., 2006
Saule blanc	Salix alba	Saule blanc	Safsaf abyad صفصاف أبيض	Europe et de l'Asie, et dans une certaine mesure en Amérique du Nord.		Wichtl M, Anton R., 2003
Curcuma	Curcuma longa L. (Zingiberaceae)	Curcuma	الكرم Al kurkum	Asie du sud		Bruneton J., 2009.
Laurier	Laurus nobilis	Laurier noble Laurier sauce	Errand الرند	Asie mineure méditerranéenne		Quezel et Santa, 1962.
Pin sylvestre (les aiguilles)	Pinus sylvestris	Pin sylvestre	Assnawber الصنوبر	Europe et du nord de l'Asie		Matyas, C.; Ackzell, I.; Samuel, C.J.A., 2003.

Feuilles de cassis	Ribes nigrum L	cassis groseille noire	al kichmich (الكشمش)	Europe centrale et orientale, mais aussi en France (Lorraine, Alsace)		Wichtl M, Anton R., 2003.
Nigelle	Nigella sativa L	Cumin noir Nigelle cultivée, Nigelle de Crète	ES- SANOUJE, habat al baraka سانوج حبة البركة	Europe centrale et de l'ouest de l'Asie.		D'Antuono et al., 2002 , Raj Kapoor et al., 2002 , Aljabre et al., 2005 , Kokdil et al., 2005.
Eucalyptus citronné	Eucalyptus citriodora Corymbia citriodora	Eucalyptus	Kalitûs كاليثوس	Australie, Ethiopie, Brésil		Ghidira et al., 2008.
Lavande	Lavandula angustifolia, Lavandula vera (sauvage),	Lavande vraie, Lavande officinale	khuzama خزامة	bassin méditerranéen		Barrett., 1996.

Camomille	Chamæme lum nobile	camomille noble	Babounij بَابُونِج	Europe et d'Asie occidentale		Bisset., 1994.
Les feuilles de basilic	Ocimum basilicum. L	Basilic commun basilic romain herbe royale pistou	Rehan ريحان	Inde et de l'Asie tropicale		Ernest Small et al., 2001.

Chapitre II :
La phytothérapie et Les
plantes médicinales

Partie 1 : La phytothérapie

Si l'on ne sait pas précisément ce que nos ancêtres utilisent les plantes comme une source d'alimentation mais pouvaient également soulager voire guérir certaines maladies.

Aujourd'hui les principes actifs des plantes sont des composants essentiels d'une grande partie de nos médicaments et produits de soins (Hans., 2007). Malgré les multiples progrès de la médecine moderne, il y a un net regain d'intérêt vis-à-vis de la phytothérapie. Selon OMS (Organisation Mondiale de la Santé) plus de 80% de la population mondiale ont recours à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de la santé (Farnsworth et al., 1986).

En effet sur les 300 000 espèces végétales recensées sur la planète plus de 200 000 espèces vivent dans les pays tropicaux d'Afrique ont des vertus médicinales (Millogo et al., 2005).

1. Définition de la Phytothérapie :

Traitement ou prévention des maladies par l'usage des plantes, la phytothérapie fait partie des médecines parallèles ou des médecines douces.

2. Différents types de la Phytothérapie :

2.1. Aromathérapie : est une thérapeutique qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes, ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau.

2.2. Gemmothérapie : se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de Végétaux tels que les bourgeons et les radicelles.

2.3. Herboristerie : correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche que le sujet avale.

2.4. Homéopathie : a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive; les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.

2.5. Phytothérapie pharmaceutique : utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en

quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats... (Strang., 2006).

3. Les avantages de la phytothérapie :

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps à l'exception de ces cent dernières années, les hommes n'ont pas eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît, les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus.

La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (Iserin et al., 2001).

4. Les plantes médicinales :

4.1. Définition :

La définition d'une plante médicinale est très simple. En fait il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses (Farnsworth et al., 1986). Environ 35 000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne (Elqaj et al., 2007).

4.2. Le pouvoir des plantes :

L'action de la phytothérapie sur l'organisme dépend de la composition des plantes, depuis XVIIIème siècle, au cours duquel des savants ont commencé à extraire et à isoler les substances chimiques qu'elles contiennent. On considère les plantes et leurs effets en fonction de leurs

principes actifs. La recherche des principes actifs extraits des plantes est d'une importance capitale car elle a permis la mise au point de médicaments essentiels.

Aujourd'hui les plantes sont de plus en plus utilisées par l'industrie pharmaceutique, il est impossible d'imaginer le monde sans la quinine qui est employée contre la malaria ou sans la digoxine qui soigne le cœur, ou encore l'éphédrine que l'on retrouve dans de nombreuses prescriptions contre les rhumes (Iserin et al., 2001).

4.3. Efficacité des plantes entières :

La phytothérapie à la différence de la médecine classique, recommande d'utiliser la plante entière, appelée aussi "totum" plutôt que des extraits obtenus en laboratoire. Une plante entière est plus efficace que la somme de ses composants, les plantes contiennent des centaines voire des milliers de substances chimiques actives (Iserin et al., 2001).

4.4. Les objectifs de l'étude des plantes médicinales :

Les objectifs de l'étude des plantes médicinales utilisées par une ethnie ou une communauté sont multiples. En outre, pour accélérer l'intégration des connaissances et hnomédicales dans la médecine moderne, afin de mieux répondre aux besoins de santé, pour rechercher de nouvelles plantes méconnues ou mal connues dans la flore médicinale et d'y rechercher également de nouvelles propriétés éventuelles et de nouvelles formes d'utilisation plus pratique. Enfin, constituer une banque de données de plantes médicinales nécessaire à la contribution d'élaboration de la pharmacopée nationale, est un souhait de la communauté scientifique. Un autre intérêt économique de l'utilisation des ressources nationale en produits phytopharmaceutique revêt une grande importance pour l'économie d'un pays, en particulier pour les pays en développement (Laouer. H., 2004).

*Partie 2 : Les plantes
médicinales sélectionnées*

1. *Curcuma longa* :

1.1. Etymologie :

Le nom scientifique *Curcuma longa* fait allusion à sa forme allongée. Il se nommait jadis en sanscrit Haridra ou Gauri et en hindi Haldi. Il est connu par les Arabes sous le terme de Kourkoum, d'où le terme européen Curcumin dérive. *Curcuma* est connu depuis des millénaires surtout en Asie comme source d'épices et est apprécié par la médecine traditionnelle. Observé par Marco Paulo en Chine, il est parfois qualifié de safran indien, safran des Indes, safran du Sud ou safran des pauvres, bien qu'il soit très éloigné tant sur le plan botanique que sur le plan organoleptique du « vrai » safran issu de *Crocus sativus*.

La ressemblance de sa poudre avec l'ocre minéral précieux a donné le terme turmérique (turmeric en anglais) souvent utilisé aux Indes et par les Anglais et qui dérive du latin terra-merita et du français médiéval terre-mérite (Lecerf J.-M., 2012).

1.2. Classification :

D'après la classification phylogénétique, il existe de nombreuses espèces de *Curcuma* dont les propriétés sont exploitées en santé. Parmi ces espèces peuvent être citées le *Curcuma aeruginosa*, *Curcuma amada*, *Curcuma aromatica*, *Curcuma brog*, *Curcuma malabarica* ou encore *Curcuma sylvaticas* ... l'espèce la plus couramment utilisée et citée dans la littérature est le *Curcuma longa*. Reconnue pour ses propriétés préventives et curatives, Aujourd'hui cette espèce est d'un intérêt croissant en Santé pour les composés actifs qu'elle contient (Figure 3) (Pierre S., 2014).

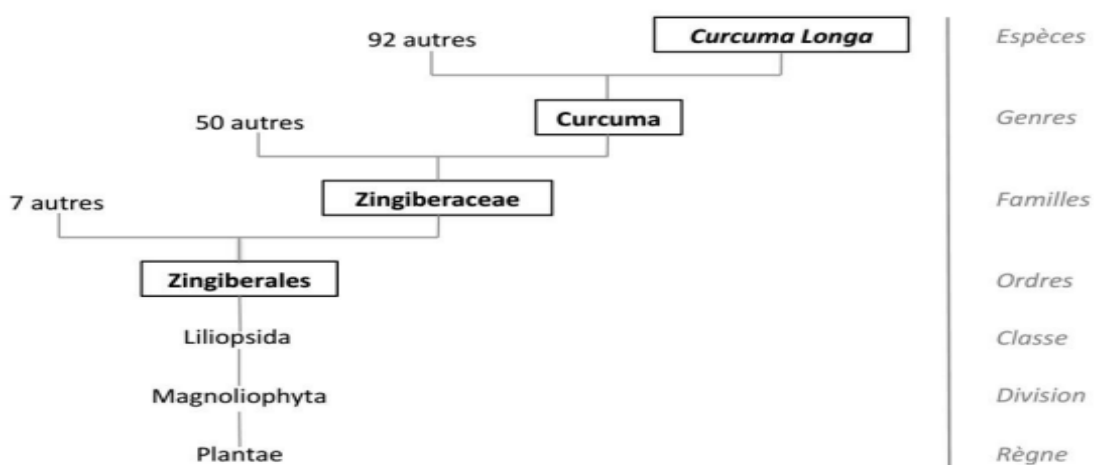


Figure3 : classification de la plante curcuma longa.

1.3. Description botanique de la plante :

Curcuma longa (famille des Zingibéracées) est une grande plante herbacée, vivace, robuste, qui pousse sous tous les climats tropicaux, pouvant atteindre 1, 50 m de haut. Rhizome épais, charnu, ramifié. Feuilles vertes lancéolées, longues d'une cinquantaine de centimètres, à l'extrémité en pointe et engainées à leur base. Fleurs jaune pâle regroupées en un épi apical cylindrique (Figure 4).

Le rhizome (La partie active) peut être globuleux, ou cylindrique et ramifié, ce qui permet de différencier *Curcuma xanthorrhiza* (curcuma rond) de *Curcuma longa*. La surface externe est gris-jaune (Figure 4), marquée par la cicatrice des racines. La section est franche et finement granuleuse, variant du jaune à l'orange sombre (la curcumine est un pigment orangé) (Figure 4). Sur le plan microscopique, on distingue des cellules parenchymateuses entre lesquelles circule un réseau vasculaire. Les cellules des tissus profonds sont remplies de nombreux grains amylicés. On repique des tronçons de rhizome puis on récolte neuf mois après. On le fait bouillir, on ôte la peau, on le sèche au soleil (perte de 75 % de son poids), puis on le réduit en poudre. La poudre est jaune orangé, des cellules parenchymateuse est de nombreux grains d'amidon (Loap S., 2008).



Figure4 : la plante entier (rhizome et fleur) (Gaurisankar S, Tanya D., 2008).

1.4. Répartition géographique :

Le curcuma est cultivé en Inde, au Sri Lanka, en Indonésie, en Chine, à la Jamaïque. L'essentiel de la production mondiale provient de l'Inde (80 %) (Bruneton J., 2009).

1.5. Description de la drogue (la partie utilisée) :

1.5.1. Matière première :

Le rhizome de *Curcuma longa* L. (= *Curcuma domestica* VAL) est inscrit à la Pharmacopée française (Wichtl M, Anton R., 2003).

1.5.1.1. Caractéristiques :

Les rhizomes secondaires cylindriques ou digités peuvent atteindre 15 mm d'épaisseur et 4 cm de long. Ceux-ci ont une surface brun grisâtre et sillonnée. La cassure est nette, non fibreuse, jaune rougeâtre, brillante (Figure 5). L'odeur est aromatique (Bruneton J., 2009, Wichtl M, Anton R., 2003).



Figure 5 : Rhizomes de curcuma (Wichtl M, Anton R., 2003).

La poudre de curcuma issue du rhizome séché est chimiquement constituée de composés volatiles et non volatiles :

1.5.1.2. Les huiles essentielles :

La fraction volatile représente environ 6 à 7% de l'ensemble. Elle est obtenue par distillation. De couleur jaune, elle est composée d'huiles essentielles volatiles, dont les principaux composés chimiques sont des monoterpènes et des sesquiterpènes pour environ 60%, le zingiberène pour 25%,

ainsi que d'autres éléments présents en faibles concentrations (atlantone, cinéole, dphallandrène...) (Dohare P et al., 2008).

1.5.1.3. La fraction non volatile :

Elle comprend les curcuminoïdes et autres composants :

- Les curcuminoïdes (environ 5 à 8%) sont des antioxydants très puissants, qui pourraient à l'origine de certain nombre des indications médicinales traditionnelles de cette plante, notamment pour le traitement de divers troubles inflammatoires dont les douleurs rhumatismales.
- Le curcuma contient également des flavonoïdes et des composés phénoliques.

1.5.2. Propriétés chimiques :

La Curcumine (diferuloylmethane), un polyphénol de couleur jaune. Il a été isolé la première fois en 1815, a obtenu sous forme cristalline, en 1870.

1.5.2.1. Les curcuminoïdes :

Le squelette feruloylmethane de la curcumine a ensuite été confirmé en 1910. Les principaux curcuminoïdes présents dans le curcuma sont: (curcumine I) déméthoxycurcumine (curcumine II) bisdeméthoxycurcumine (curcumine III) et le cyclocurcumine récemment identifié. La curcumine Commercial contient la curcumine I (77%), curcumine II (17%) et la curcumine III (3%) en tant que ses principaux composants. Le complexe de curcuminoïdes est aussi appelé safran des Indes, le gingembre jaune, racine jaune, kacha Haldi, ukon, ou jaunes naturelles (Figure 6).

Les Curcuminoïdes constituent 3-5% de curcuma. La curcumine est moins soluble dans l'eau, mais est tout à fait soluble dans des solvants organiques tels que le diméthylsulfoxyde, l'éthanol, le méthanol ou l'acétone et présente une point de fusion de 183 C, la formule moléculaire $C_{21}H_{20}O_6$ et un poids moléculaire de 368, 37 g/mol. En Spectrophotométrie, la curcumine a une absorption maximale (K max) dans le méthanol à 430 nm. La curcumine a une teinte jaune brillante à pH 2,5 à 7 et prend une teinte rouge à pH 7.

La Curcumine, qui existe sous la forme dicétone énolique, est stable à pH acide mais elle est instable à un pH neutre et basique. En revanche, le tétrahydrocurcumine (THC), l'un des principaux métabolites de la curcumine est très stable à pH neutre ou basique. La molécule est soluble dans 0,1 M d'hydroxyde de sodium

La curcumine est plus stable dans un milieu de culture cellulaire contenant 10% de sérum de veau fœtal et dans le sang humain; moins de 20% de la curcumine de composé dans la première heure. Le Trans-6- (40-hydroxy-30-méthoxy-phényl)- 2,4-dioxo-5-hexénal est le produit de dégradation principal, et la vanilline, l'acide férulique, le méthane et le féruloyl ont été identifiés comme des produits de dégradation mineure (Ajaikumar B et al., 2008).

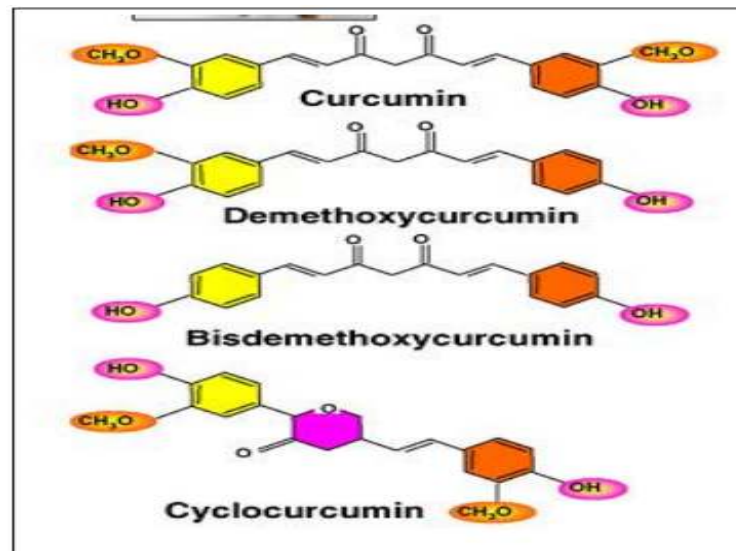


Figure 6: Structure chimique des curcuminoïdes. (Ajaikumar B et al., 2008)

1.5.2.2. Huile essentielle :

Le rhizome de curcuma renferme 25 à 60 mL/kg d'une huile essentielle composée majoritairement de sesquiterpènes le zingibérène, les α -, β - et δ -curcumènes et le β -sesquiphellandrène et des cétones : turmérone, curlone, germacrone (Figure 7) (Bruneton J., 2009, Wichtl M, Anton R., 2003).

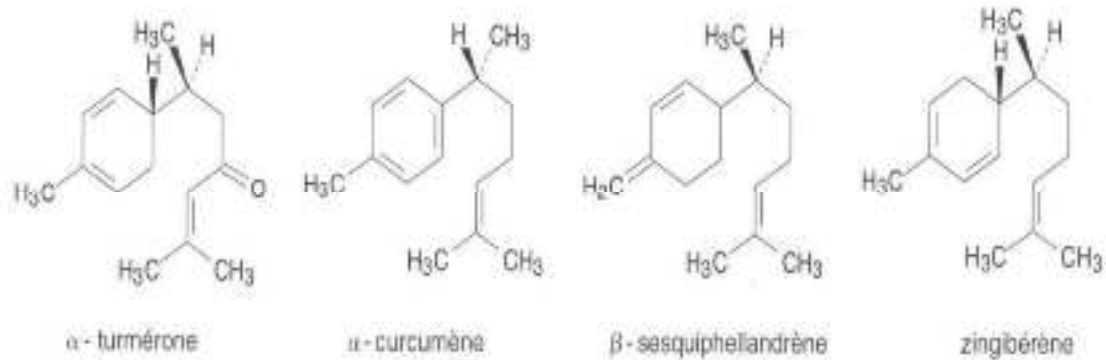


Figure 7 : Principaux constituants de l'huile essentielle du rhizome de curcuma (Wichtl M, Anton R., 2003)

1.5.2.3. Glucides :

Le rhizome de curcuma est riche en amidon, il en renferme 40-50 %. Des arabino-galactanes (les ukonanes) sont également présents (Bruneton J., 2009).

1.6. Usages en Médecine traditionnelle :

Le curcuma n'est pas un simple condiment, mais un véritable médicament, très utile comme désinfectant intestinal et contre les rhumatismes. Le curcuma fut longtemps prescrit pour soigner la jaunisse. De nos jours, en Inde, il est encore utilisé par la médecine populaire. En pommade, il apaise les démangeaisons et soigne les dermatoses. Sous forme de décoction, il est utilisé en compresses sur les yeux contre la conjonctivite. Si vous avez un rhume de cerveau, il faut bouillir dans du lait sucré qu'il vous dégagera les voies respiratoires. Et, comme de nombreux condiments, c'est un excellent allié de la digestion. Mais ses vertus ne s'arrêtent pas là. Car toutes ces indications, qui nous viennent de la tradition, sont aujourd'hui complétées par d'autres applications, liées directement aux études pharmacologiques et cliniques récemment faites sur le curcuma (Lacoste., 2004).

1.7. Pharmacologie :

1.7.1. Un puissant antioxydant :

Une des propriétés majeures de la curcumine est sa capacité à neutraliser les radicaux libres, notamment hydroxyle et anion superoxyde, induisant un effet protecteur contre les dommages radicalaires des lipides et de L'ADN. Il a été également montré que la curcumine pouvait inhiber l'activité de la NOS inductible (iNOS), enzyme produisant le monoxyde d'azote [NO] (Edeas M., 2006).

1.7.2. La maladie d'Alzheimer (MA) :

Suite à une observation en Inde, où l'on consomme quotidiennement de grandes quantités de curry, la prévalence de la MA est nettement plus faible que dans les autres pays, de nombreuses études ont été entreprises pour évaluer le potentiel du curcuma dans la prévention et le traitement de la MA.

Des études in vitro et in vivo ont montré que la curcumine, montrait des actions inhibitrices de l'AChE et de la bêta - sécrétase. De plus, cette molécule réduit la formation des plaques bêta - amyloïdes, impliquées dans le développement de la MA, dans le cerveau d'animaux de laboratoire.

Une autre étude a été réalisée au Japon, en 2012, auprès de patients âgés de 79 à 84 ans et gravement atteints par la MA. Ces patient's ont reçu quotidiennement 764 mg de poudre de curcuma (sous forme de gélules), correspondant à 100 mg de curcumine, pendant douze mois.

Après trois mois, les médecins ont observé une amélioration des symptômes comportementaux et psychologiques (moins d'agitation et d'anxiété, diminution des hallucinations et de l'état dépressif). Et Après douze mois, ils ont constaté une amélioration des fonctions cognitives et certains patients arrivaient à nouveau à reconnaître les membres de leur famille (Hostettmann., 2015).

1.7.3. L'activité anti-inflammatoire :

Mécanisme d'action :

La curcumine a une large action anti-inflammatoire suppressive de cytokines, elle régule à la baisse l'expression des enzymes cyclooxygénase-2 (COX-2), lipoxygénase et inductible monoxyde d'oxyde synthase (iNOS).

La curcumine inhibe également la production de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1, -2, -6, -8 et -12, et les facteurs neurotoxiques dans les monocytes et les macrophages alvéolaires stimulés par le LPS (Abe et al., 1999).

1.8. Contre-indications et précautions d'emploi :

L'utilisation de curcuma est contre-indiquée en cas d'obstruction des voies biliaires et à n'utiliser qu'après avis médical en cas de calculs biliaires en raison de l'action cholérétique de la curcumine.

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée. En l'absence de données chez la femme enceinte et allaitante, l'utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement)

1.9. Toxicité et Effets indésirables :

Aucun effet toxique majeur n'a été répertorié avec des doses orales allant jusqu'à 8 g/jour, à part quelques troubles gastro-intestinaux du type diarrhées et nausées, s'amendant Spontanément sans interruption du traitement. Enfin quelques rares cas de dermatite allergique de contact ont été répertoriés (Bernard M et al., 2005).

2. Basilic (*Ocimum basilicum*) :

2.1. Etymologie :

L'*Ocimum basilicum* a pour nom commun « le basilic », le mot basilic à l'origine vient de grec basilikom qui signifie plante royale (Mohammed, Chenni., 2016).

Les *Ocimum basilicum* sont des plantes à croissance rapide (Métali, M,et Kerras, Kh., 2016) c'est une plante de la famille lamiacée largement utilisé comme plante condimentaire pour ces propriétés culinaires, par ailleurs cette plante est utilisée en médecine traditionnelle. (Mohammed, Chenni., 2016).

2.2. Position systématique (Dupont et Guignard., 2012) :

- **Règne:** Plantae.
- **Embranchement:** Magnoliophyta.
- **Classe:** Magnoliopsida.
- **S/Classe:** Asteridae.
- **Ordre:** Lamiales.
- **Famille :** Lamiaceae.
- **Genre :** *Ocimum*.
- **Espèce :** *Ocimum basilicum* L.

2.3. Description botanique d'*Ocimum basilicum* L :

Le basilic est une plante herbacée pouvant atteindre 30 à 60 cm de hauteur, son odeur et sa saveur sont fortement aromatiques. Sa culture exige un climat chaud et ensoleillé, un sol irrigable, riche en matières organiques (Figure 8) (Dupond F. et Guignard JL., 2012).

- Les tiges : quadrangulaire, pouvant atteindre jusqu'à 1m de hauteur.
- Les feuilles : sont opposée, denticulées dans la partie supérieure, ovales, cuvées a la base, acuminées au sommet (Pousset., 2004). Elles sont petites ou large (Leurs tailles varient selon les variétés de 2 à 3 cm jusqu'à 7cm.) et toujours très brillantes (vert pale à vert foncé).
- Les fleurs : bilabiées et petites, ont la lèvre supérieure découpée en quatre lobes, entourée d'une substance mucilagineuse qui se renfle dans l'eau comme celle de la graine de lin

(Riaz., 1999). Elles sont de couleur crème, blanche, rose ou violacée selon la variété (Arabici et Bayram., 2004; Koudjéga., 2004).

- Graines : petites (fines), oblongues et marron foncé (Pousset., 2004), la durée de germinative de cette graine est de huit ans (Riaz., 1999).
- Les fruits : sont des tétrakènes renfermant chacun une seule graine marron-noire oblongue.
- Le système racinaire : est du type pivotant (Arabici et Bayram., 2004).



Figure 8 : Ocimum basilicum L

2.4. Origine et Répartition géographique :

C'est une plante herbacée annuelle originaire d'Inde et d'Asie tropicale qui s'est acclimatée en Europe tout au début des temps historiques (Ait youcef., 2006).

Actuellement, elle pousse à l'état sauvage dans les régions tropicales et subtropicales, incluant l'Afrique centrale et le sud-est d'Asie. (Simon et al., 1999), Cette espèce cultivée depuis plusieurs décennies pour son utilisation médicinale et aromatique, est commercialisée dans de nombreux pays à travers le monde, dont la France, la Hongrie, la Grèce et d'autres pays du sud de l'Europe, l'Égypte, le Maroc et l'Indonésie, elle pousse également dans plusieurs États américains dont l'Arizona, le nouveau Mexique et en Caroline du Nord, ainsi qu'en Californie, où une qualité supérieure de feuille est cultivée (Pushpangadan et George., 2012).

Cette plante est facilement cultivée en climat méditerranéen, elle est devenue une plante très appréciée pour son goût, son odeur et ses vertus curatives. Elle est sur toute destinée à servir d'aromate aux soupes et aux viandes. L'extraction de son HE s'effectue dans la plupart des régions

tempérées chaudes du monde comme par exemple en Inde, en Bulgarie, au Pakistan (Hiltument et Holm., 1999) Et les pays du Maghreb, en particulier en Algérie, au Maroc, en Tunisie et en Egypte.

2.5. Partie utilisée :

Les parties les plus utilisées sont les feuilles et les graines (Arabaci et Bayram., 2004).

2.6. Composition chimique :

L'O.basilicum L. contient divers métabolites secondaires tels que les huiles essentielles à des teneurs variant entre 0,5 à 1,5%, et dont la composition diffère selon le chémotype, l'origine et la période de récolte. Ainsi on pourrait retrouver dans les huiles essentielles des HEs à 1,8 cinéole, eugénol, méthyl chavicol, linalool et estragol.

Les feuilles de basilic contiennent également environ 5% de tanins, l'acide oléanolique (0,17%) et d'une petite quantité d'acide ursolique, protéines (14%), de glucides (61%), ainsi et des concentrations relativement élevées de vitamine (A, B1, B2, C et E) et l'acide rosmarinique (Leung et Foster., 1996).

En outre, elles renferment des flavonoïdes (0,6 à 1,1%) dont flavonoïdes aglycones tels que quercetine et kaempférol (Viorica., 1987).

Les graines de basilic contiennent du mucilage, des polysaccharides et de l'huile fixe qui se compose de l'acide linoléique (50%), acide linolénique (22%), acide oléique (15%), ainsi que 8 % d'acides gras insaturés (Malik et al., 1989).

2.7. Composition de l'huile essentielle :

Les Huiles Essentielles sont un mélange de molécules variées qui appartiennent principalement à deux grands groupes : les terpénoïdes et les phénylpropanoïdes qui se différencient entre eux par l'origine biogénétique. D'autres substrats, en faible proportion, entrent dans la constitution de certaines HEs (acides organiques, esters et autres ...) (Pushpangadan et George., 2012).

Tableau 03 : Composition moyenne de l'huile essentielle d'*O.basilicum*. (Hubert., 2007).

Hydrocarbures terpéniques		Aldéhydes	
(z)- β -ocimène	Traces à 0.1%	Anisaldéhyde	Traces à 2%
		4- méthoxycinnamaldéhyde	1 à 4%
(E) – β -ocimène	Traces à 0.7%	Cétone	
Myrcène	0.1 à 0.6%	Camphre	0.2 à 2%
Limonène	Traces à 3.6%	Ester	
β -élémente	Traces à 2.1%	Acétate de bornyle	0.2 à 1.4%
germacrène D	Traces à 1%	(E)-Cinnamante de méthyle	Traces à 68.6%
β -pinène	Traces à 1%	(z).cinnamante de méthyle	Traces à 11.2 %
&-bergamotène	0.1 à 2.6%	Ether	
β -caryophyllène	0.1 à 6.5%	1.8 – cinéole	1.5 à 12%
Alcools		Phénols	
Linalol	Traces à 54%	Chavicol	0.1 à 3%
&- terpinéol	Traces à 3%	Méthylchavicol	Traces à 85%
Bornéol	Traces à 2.7%	Eugénol	Traces à 27.8%
T-cardinol	Traces à 5.3%		

2.8. Usage et propriétés thérapeutiques *d'Ocimum basilicum* :

Le basilic est une herbe aromatique qui est largement utilisée comme additif d'arômes dans les aliments, les produits pharmaceutiques et cosmétiques (Lee, S. J. et al., 2005).

La plante est employée en usage externe pour traiter les lésions cutanées allergiques comme l'urticaire, les brûlures par l'ortie ou les piqûres d'insectes. C'est un antiallergique, elle agit contre la douleur localement, son effet est soit analgésique soit anti-inflammatoire.

La plante fraîche et en particulier ses feuilles sont réputées pour avoir une action répulsive contre la plupart des insectes, et surtout les moustiques. C'est pourquoi on la trouve souvent, en pot, dans les maisons près des entrées et des fenêtres (Ait youcef., 2006).

Les feuilles *d'ocimum basilicum* sont utilisées dans la médecine traditionnelle comme tonique, stimulant, carminatif, stomachique, antispasmodique, antiviral et vermifuge.

C'est une plante médicinale utilisée généralement pour le traitement des crampes d'estomac, les diarrhées, la constipation, les angines, la toux, le dysfonctionnement du rein, la bronchite, les

affections pulmonaires, les rhumatismes, l'inflammation, les maux de tête, l'hypertension et comme contraceptif. Elle est prise en tisane contre les nausées, les flatulences, et la dysenterie.

2.9. Les effets biologiques d'*Ocimum basilicum* :

2.9.1. L'activité anticancéreuse :

L'activité anticancéreuse du basilic est établie depuis longtemps et est mentionnée par plusieurs chercheurs (Karthikeyan et al., 1999, Somkuwar., 2003). La protection contre le cancer au niveau cellulaire est fournie par la gamme unique de flavonoïdes que l'on trouve dans le basilic. Les flavonoïdes du basilic solubles dans l'eau, y compris la vicénine et l'orientine, défendent la structure cellulaire et les chromosomes contre les radiations et les dommages causés par l'oxygène dans les études sur les globules blancs (Madhuri., 2001). Les extraits alcooliques de feuilles de basilic ont un impact modulateur sur les enzymes métabolisant les cancers, telles que l'arylhydrocarbon hydroxylase et la glutathion-S-transférase (GST) et les cytochromes P450 et b5. Ce sont des détoxifiants importants des mutagènes et des cancérigènes. L'eugénol, un flavonoïde présent dans le basilic et d'autres plantes, a montré une activité similaire. L'extrait de feuilles de basilic supprime ou bloque les événements liés à la cancérogenèse chimique en entravant l'activation métabolique de l'agent cancérogène (Aggarwal et Shishodia., 2006).

2.9.2. Activité anti-microbienne :

Les composés aromatiques importants présents comprennent le linalol, l'eugénol, le citral, le méthylchavicol / estragole, le limonène et le méthyl cinnamate. Ces composés aromatiques protègent la plante des insectes, des bactéries et des champignons. De la même manière, ils peuvent contribuer à la protection contre les maladies causées par les champignons, les bactéries et les insectes en endommageant les parois des cellules bactériennes et en déclenchant la lyse des cellules.

Le linalol, le méthylchavicol et le cinnamate de méthyle sont également très efficaces pour empêcher le développement de bactéries pathogènes telles que *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Shigella* spp, *Mycobacterium* spp, *Salmonella* spp, et *Pseudomonas aeruginosa*.

Les fortes concentrations d'acide linoléique dans l'huile de basilic seraient largement responsables de son activité antimicrobienne (Phadke et Kulkarni, 1989, Mondal et al., 2009).

2.9.3. Activité immunomodulatrice :

L'huile essentielle de basilic distillée à la vapeur a altéré la réponse immunitaire humorale chez le rat albinos. Cette réponse pourrait être attribuée à la libération de médiateurs de réactions d'hypersensibilité, à la production d'anticorps et à la réponse tissulaire à ces médiateurs dans les organes cibles. Basil renforce la réaction immunitaire en améliorant l'immunité cellulaire et humorale (Mukherjee et al., 2005).

2.9.4. Activité adaptogène / anti-stress :

Le basilic a une bonne activité rajeunissante et aide à réduire le stress, aide le corps en améliorant la mémoire et détend l'esprit. L'effet anti-hypoxique du basilic augmente le temps de survie en cas de stress anoxique. Le basilic a réduit le stress oxydatif dans une étude menée chez le lapin (Chattopadhyay et al., 1992).

2.9.5. Activité antidiabétique :

L'une des capacités les plus importantes du basilic constatée récemment est son activité antidiabétique. Différents chercheurs ont rapporté les propriétés anti-glycémiques du basilic, mais le mécanisme de cette action n'a pas encore été expliqué.

Un essai en aveugle croisé totalement randomisé et contrôlé par placebo sur des feuilles de basilic sacré chez l'homme a montré une baisse notable des taux de glycémie postprandiale et à jeun, de 7,3 et 17,6%, respectivement. Une tendance similaire a été observée dans les taux de glucose dans les urines. L'activité aldose réductase du basilic aide à réduire les complications du diabète, telles que la rétinopathie, la cataracte, etc. (Mandal et al., 1993, Halder et al., 2003, Kochhar et al., 2009, Nair et al., 2009).

2.9.6. Activité antipyrétique :

L'action antipyrétique de l'huile fixée au basilic extraite des graines a été étudiée chez le rat contre la pyrexie induite par le vaccin typhoïde-paratyphoïde A / B. L'administration intrapéritonéale d'huile fixe de basilic a considérablement diminué la réponse fébrile, démontrant ainsi son activité antipyrétique. L'huile a montré une activité antipyrétique comparable à celle de l'aspirine à une dose de 3 ml / kg. De plus, il possède une activité inhibitrice des prostaglandines qui peut s'expliquer par son activité antipyrétique (Singh et al., 2007).

2.9.7. Activité antioxydant :

Les avantages uniques du basilic pour la santé sont principalement dus à sa très haute teneur en antioxydants, et les antioxydants (par exemple, les composés phytochimiques tels que les phénoliques et les vitamines) qu'il contient contribuent à la prévention des maladies. Le principal sous-type des composés phénoliques au basilic est ses flavonoïdes, qui comprennent l'orientine et la vicénine; et la plante contient également de l'eugénol et des anthocyanes. La présence d'anthocyanines dans les basiliques pourpres est responsable de leur pigmentation rouge-violet intense. Tous les cultivars de basilic pourpre ont une activité antioxydant très élevée en raison de leur teneur en anthocyanes (Khan et al., 2008).

2.9.8. Activité anti-inflammatoires :

Le rôle actif de l'inflammation aiguë est un processus normal et protecteur qui aide le corps à faire face aux infections, aux lésions tissulaires et aux réactions immunitaires. Il n'est pas surprenant que le basilic soit utilisé depuis des siècles comme méthode traditionnelle de traitement des troubles inflammatoires. L'activité anti-inflammatoire du basilic est largement attribuée à la présence d'eugénol, qui peut bloquer l'activité de l'enzyme cyclooxygénase (COX). Les extraits de basilic diminuent l'inflammation en arrêtant la libération de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires (notamment l'oxyde nitrique). Les cytokines sont des protéines qui passent d'une cellule à l'autre et qui autorisent la communication directe entre cellules (Singh et Majumdar., 1997, Singh., 1998).

Le rôle de l'eugénol dans le statut d'inflammation :

Des études antérieures avaient démontré que l'eugénol et d'autres composés phénoliques présentaient des activités antioxydantes et anti-inflammatoires, qui résultaient de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et du chimiotactisme des neutrophiles. (Ma O, KKinneer., 2002 ,Y Murakami et al., 2003, Murakami Y et al., 2005).

En outre, Il a été démontré que l'eugénol bloquait la libération des médiateurs de résorption osseuse, notamment l'interleukine-1 β (IL-1 β), le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et la prostaglandine E2 de macrophages stimulés par le LPS. En revanche, l'eugénol seul n'a pas modifié les niveaux d'expression de ces médiateurs pro-inflammatoires dans les macrophages. Conformément à la régulation négative des médiateurs de résorption osseuse, l'eugénol a supprimé l'expression de l'ARN messager de l'IL-1 β , du TNF- α et de la cyclooxygénase-2 induits par le LPS dans les macrophages (Ya-Yun Lee et al., 2007).

2.10. Toxicité :

L'estragole (le méthyl chavicol) est la substance toxique du basilic. Les plantes contenant l'estragole (estragon, basilic, anis et fenouil) peuvent toucher le foie et induire des cancers. L'estragole est en effet un carcinogène génotoxique (qui induit des altérations du gène). Mais comme à chaque fois, tout dépend de la dose ingérée. L'huile essentielle est contre-indiquée pendant la grossesse ou l'allaitement, chez les nourrissons et les jeunes enfants. Son utilisation sur de longues périodes est également prohibée.

Cancérogénicité de l'estragole :

Le mode d'action de la cancérogénicité de l'estragole a été caractérisé et procède par un mécanisme génotoxique (Phillips., 1994). Ce mécanisme implique le métabolisme de l'estragole par le cytochrome P450 du foie en 1'-hydroxyestragole et par plusieurs époxydes réactifs à l'ADN. Le 1'-hydroxy-estragole est en outre conjugué au sulfate pour former un composé ester de l'acide sulfurique, le 1'-sulfoöxyestragole qui se lie facilement à l'ADN (Wiseman et al., 1987). Cette modification covalente des bases de l'ADN peut modifier la structure et, à son tour, le traitement biologique de l'ADN par des protéines cellulaires régissant la réplication, la transcription et la réparation. Si elles ne sont pas réparées correctement, ces modifications peuvent éventuellement conduire à des mutations et finalement à un cancer (cancérogénicité hépatocellulaire). (Guenthner et Luo., 2001).

3. *L'eucalyptus globulus*:

3.1. Étymologie :

L'Eucalyptus globulus, appelé aussi Gommier bleu de Tasmanie, a été découvert en 1792 par le botaniste français La Billardière. C'est un arbre originaire de Tasmanie (Australie). Le docteur Muller (1825-1896), directeur du jardin botanique de Melbourne, a été le premier à le décrire dans son ouvrage *Fragmenta phytographiæ australiæ*. Aujourd'hui, *L'Eucalyptus globulus* est cultivé dans le bassin méditerranéen et en Chine où il est utilisé pour fabriquer de la pâte à papier.

3.2. Description botanique de la plante :

Les Eucalyptus sont des arbres qui poussent très rapidement. *L'Eucalyptus globulus* mesure 30 à 60 mètres de haut et il peut atteindre jusqu'à 100 mètres dans certains cas. Son tronc est lisse et sa couleur varie du blanc au gris. Son écorce se détache facilement en longues bandes. Les jeunes feuilles sont cireuses, ovales, claires, opposées et sessiles. Mais ce sont les feuilles poussant sur les vieilles branches qui sont officinales car ce sont les seules à posséder des poches à essences sur la face inférieure. Ces feuilles peuvent atteindre 25 centimètres de long. Elles sont falciformes, alternes, pétiolées, de couleur gris-vert. Les feuilles ont une nervure principale surtout distincte sur la face inférieure. La plante coupée est reconnaissable par la présence de nombreuses poches sécrétrices sur la face inférieure de la feuille (Anton et al., 2003).

Les fleurs, visibles au printemps, naissent à l'aisselle des feuilles, le calice à la forme d'une toupie bosselée dont la partie large est couverte par un opercule qui se détache au moment de la floraison laissant apparaître de nombreuses étamines.

Le fruit est la capsule anguleuse du calice, il renferme deux types de graines.

3.3. Répartition géographique :

Originaire d'Australie, notamment de la province de Tasmanie ; l'Eucalyptus fut rapidement planté dans les régions subtropicales de l'Asie et du bassin méditerranéen. Possédant une exceptionnelle capacité d'absorber l'eau du sol sur lequel il croît, l'Eucalyptus assèche rapidement les marais qu'il colonise. Il élimine ainsi les milieux de reproduction des insectes qui transmettent la malaria, d'où le nom « d'arbre à la fièvre ».

3.4. Parties utilisées :

Feuilles adultes sans pétiole. Sont tolérés quelques boutons floraux et les jeunes fruits.

3.5. Composition de l'huile essentielle d'*eucalyptus globulus* :

3.5.1. L'eucalyptol :

3.5.1.1. Origine :

L'eucalyptol est un composé naturel organique incolore. C'est un éther cyclique et un monoterpène. Il porte aussi toute une série d'autres noms équivalents : 1, 8 cinéol, cinéol.

3.5.1.2. Propriétés :

Odeur rafraîchissante et épicée de camphre. Insoluble dans l'eau, soluble dans les éthers, l'éthanol et le Chloroforme. Le point éclair est de 49 °C. (Boland, D. J., 1991).

3.5.1.3. Composition :

L'eucalyptol se trouve dans des concentrations allant jusque 90% dans l'huile principale de certains eucalyptus. (Ex. *Eucalyptus polybractea*), (Boland, D. J., 1991) On le retrouve aussi dans le romarin, l'armoise, l'absinthe, la sauge, et le basilic. On peut atteindre une pureté de l'huile de 99, 8% après plusieurs distillations.

3.5.2. Terpènes :

Les terpènes sont largement présents dans les huiles essentielles. Ce sont principalement des hydrocarbures (Elaine M, et al., 2009).

3.6. Utilisations traditionnelles :

L'arbre fut découvert en 1792 par La billardiére en Tasmanie. Le baron Ferdinand von Muller, directeur du Botanical Gardens de Melbourne, fit connaître ses qualités médicinales. Grimbert signala que l'eucalyptus était propre assainir les régions marécageuses là où il était plante et qu'il désinfectait l'atmosphère par son essence volatile. La région d'Alger fut désinfectée par la plantation d'eucalyptus. On vérifiant son effet anti malarique en permettant la disparition de moustiques en Campanie, en Sicile, en Sardaigne et au lac Fezara en Algérie. Au XIXe siècle, l'eucalyptus est considéré comme antipyrétique, antalgique des céphalées, antispasmodique et

béchique. L'écorce était considérée antispasmodique et antipyrétique. On compte plus de 46 espèces (Ghedira et al., 2008).

Grâce à sa composition, l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* est douée de certaines propriétés.

3.7. Propriétés thérapeutiques d'*Eucalyptus globulus* :

L'HE d'*Eucalyptus globulus* est un antiseptique des voies respiratoires, expectorant, analgésique (Duraffourd et Lapraz., 1997) en usage interne et externe, décongestionnant, hypoglycémiant, une action détoxifiante des toxines diphtérique et tétanique, antimicrobien sur les bactéries Gram+, antifongique, anti-inflammatoire, améliore les épreuves fonctionnelles respiratoires, mucolytique, antispasmodique bronchique, fébrifuge, tropisme broncho-pulmonaire très marqué, asséchante en forte proportion.

Les propriétés médicinales de l'*Eucalyptus* sont surtout attribuables à l'eucalyptol (aussi appelé 1,8-cinéole) que renferment ses feuilles. Le 1,8-cinéole que contient l'*Eucalyptus* s'est révélé être efficace pour réduire la dose de corticostéroïdes utilisée par des sujets souffrant d'asthme (Juergens, Detlefsen., 2003) et pour combattre le rhume (Tesche Metternich., 2008, Kehrl et al., 2004).

3.8. Activité biologique des monoterpènes :

2.8.1. Activité antifongique :

Les monoterpénoïdes possèdent une activité antifongique prononcée. Cependant, les propriétés antifongiques du (-) β -pinène et du (-) α -pinène sont généralement faibles, bien que le (+) α -pinène soit modérément actif contre les champignons *Candida parapsilosis*, *Rhodotorula rubra*, *Candida krusei*, et *Penicillium chrysogenum* (Rivas da Silva et al., 2012).

Les mécanismes possibles de l'activité antifongique des monoterpènes de départ, en particulier du limonène, de la carvone et du 3-carène, ont été discutés dans la littérature (S. Freiesleben et al., 2014, L. E. Nikitina et al., 2012). À son tour, les mécanismes de l'activité antifongique des composés organiques contenant du S, en particulier des disulfures, ont été expliqués par l'implication du S lié de manière organique dans les processus redox dans les cellules fongiques qui désintégraient leurs membranes (P. Ramaraju et al., 2012).

3.8.2. Anti-coagulation et activité membranaire protectrice :

Le potentiel d'utilisation des monoterpènes et de leurs dérivés pour traiter les maladies cardiovasculaires a été démontré. En particulier, le (+) – limonène... possèdent une activité

Vasodilatatrice (M. R. V. Santos et al., 2011) À son tour, l'activité anticoagulante Les thioterpénoïdes inhibaient plus fortement l'activité des récepteurs des plaquettes que l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel; pratiquement complètement supprimé l'agrégation plaquettaire induite par l'adrénaline, l'ADP et le collagène

Les propriétés protectrices et antioxydants des thioterpénoïdes contenant des fragments d'hydrate de carbone ont été évaluées d'après leur capacité à inhiber l'hémolyse induite par le H₂O₂ des érythrocytes sanguins de mammifères et à enrayer l'accumulation de produits secondaires provenant de la peroxydation lipidique (Pestova et al., 2013, Izmestev et al., 2015).

3.8.3. Activité anti tumorale :

Plus de la moitié des médicaments utilisés pour traiter le cancer sont d'origine naturelle, (Gould., 1997. Da Fonseca et al., 2008). Les résultats des investigations expérimentales et des études des mécanismes d'action des monoterpénoïdes provenant d'huiles essentielles généralement considérées comme actives ont été démontrés (M. V. Sobral et al., 2014).

Un certain nombre de ces mono terpènes ont une activité chimio préventive contre le cancer des mammifère, de la peau, du foie, du poumon et de l'estomac de rongeur l'activité chimio préventive est suppressive de la tumeur peut être due à l'induction de l'apoptose et / ou à l'inhibition de l'isoprénylation post-traductionnelle des protéines régulant la croissance cellulaire (Pamela L., 1999).

3.8.4. Activité antiparasitaire :

Les composés du type Carane et du type bornane avaient une activité antiparasitaire contre les acariens Psoroptes (L. E. Nikitina., 2001).

Le sulfure de terpène 68, obtenu à partir de R- () -limonène, a montré une activité antipaludique modérée. (Korshin P et al., 1988) (M. D. Bachi et al., 1998).

3.8.5. Activité anti-inflammatoire :

La capacité des terpènes de passer de la plante médicinale à la capacité de lutter contre la neuro-inflammation repose souvent sur l'inhibition du facteur nucléaire kappa-amplificateur de chaîne légère des cellules B activées (NF – KB) qui commandent la transcription de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et de la monoxyde d'azote synthétase inductible (iNOS); dont l'activité enzymatique conduit à la production de prostaglandine E2 (PGE2) et d'oxyde nitrique (NO). Le blocage du facteur nucléaire kappa B (NF – KB) résulte de l'hypo phosphorylation du facteur nucléaire de l'activateur du gène du polypeptide léger kappa dans l'inhibiteur des cellules B, α ($I\kappa B\alpha$) en tant que effecteurs en amont, comme l'activateur du gène du polypeptide léger kappa dans la kinase de l'inhibiteur des cellules B qui sont ciblés par les terpènes.

De plus, les terpènes de plantes médicinales ont la compétence, dans ce que l'on pourrait appeler une «dose fenêtre protectrice», qui va protéger les neurones contre le manque de peptide β -amyloïde, de glutamate, de NO, d'oxygène et de le glucose et d'autres stimuli toxiques en empêchant l'apoptose en ciblant de nombreuses kinases.

3.9. Toxicité et génotoxicité :

La toxicité aiguë de plusieurs sulfures de terpène mono- et bicycliques à diverses doses a été étudiée dans des expériences in vivo. Tous les composés étudiés étaient relativement peu dangereux ou pratiquement non toxiques (L. E.Nikitina et al., 2012, I.V. Akulina et al., 2011), Des études des propriétés génotoxiques et mutagènes de séries de thioterpénoïdes de type carane et de type menthane ont montré que pratiquement tous les composés pouvaient être considérés comme non mutagènes. Aucun effet toxique ni génotoxique n'a également été observé sur ces composés. Cependant, la stéréosélectivité dans le test de Ames a été observée pour deux thioterpénoïdes de type carène stéréo-isomères avec une fraction allyle. L'isomère présentait un effet dépendant de la dose, contrairement à son stéréo-isomère (M.O. Anikeenok et al., 2006).

La toxicité chronique a été étudiée pour le sulfure de terpène, qui présentait une activité antifongique, anti-inflammatoire et anti-Helicobacter élevée. Les effets pathologiques sur les organes internes des animaux de laboratoire n'ont pas été trouvés avec iv. Administration (I. V. Akulina et al., 2011).

4. Les graines de Nigelle (*nigella*) :

4.1. Étymologie :

La Nigelle doit son nom à ses graines. En effet, le genre *Nigella* L. issu du mot latin «niger» signifie noir à cause de la couleur des graines de la plupart des espèces de *Nigella* (Figure 9). Le nom d'espèce *sativa* vient du latin et signifie «cultivé». Il existe plusieurs espèces, toutes originaires d'Eurasie et elles sont considérées comme très anciennes parmi les plantes à fleurs.

Les Grecs nommaient *Nigella sativa* « μελάνθιον » melanthion, de « melas » qui veut dire noir et « anthos » fleur, donc l'étymologie tire du même attribut



Figure 9: Graine de Nigelle cultivée (Goblin., 2012).

4.2. Description botanique de *Nigella sativa* L :

N. sativa L. est une plante herbacée, annuelle, à tige dressée, côtelée, anguleuse et rameuse d'une soixantaine de centimètres de hauteur (Bonnier., 1990, Ghedira K., 2006).

4.3. Composition chimique :

Tableau 04 : Composition des graines de *Nigella sativa*, d'après (Aliassir., M.1992).

Constituant	Quantité (%)
Lipides	30-35
Protéines	16-21
Glucides	33-34
Fibres alimentaires	4,5-6,5
Sels minéraux	3,7-7
Saponines	0,013

4.3.1. Lipides et stérols :

Les graines de *N. sativa* renferment environ 0,4-2,5% d'huile essentielle, plus de 30% d'huiles fixes (Dominiczak A et al., 1991) et 38% de lipides totaux dont les phospholipides (Martin G et al., 2001). Les acides oléique et linoléique sont les deux acides gras majeurs de l'huile de *N. sativa*, ils constituent 75% des acides gras totaux (Abdel-al., 1993).

4.3.2. Composés aromatiques :

Burits et Bucar en 2000, ont identifié par (Gas Chromatography-Mass Spectroscopy), 32 constituants dont la majorité sont des monoterpènes : p-cymène (38%), thymoquinone (30%), carvacrol (5-11%), pinène (5-14%), pinène (5%), limonène (4%), longifolène (1,2-8%), 4-terpinéol (1,98-6,59%) et t-anéthol (0,25-4,28%) (Burits M et Bucar F., 2000).

La présence de thymohydroquinone, de thymol, de produits d'oxydation de la thymoquinone, comme la dithymoquinone sont également signalés.

4.3.3. Saponosides :

La première saponine isolée par Greenisch en 1882 à partir des graines de *N. sativa* est la mélianthine, dont l'aglycone est l'hédéragénine (Greenish H., 1880).

Récemment, d'autres saponosides ont pu être isolés à partir d'un extrait éthanolique des graines de *N. sativa* dont le 3-O-[beta-D-xylopyranosyl-(1-3)-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1-2)-alpha-L-arabinopyranosyl]-2 (Ansari A et al., 1975) alors que de nombreux autres saponosides ont pu être déterminés à partir des huiles de *N. sativa* (Abdel-aal E et Attia., 1993).

Une étude a permis d'isoler à partir de l'extrait méthanolique trois autres saponosides apparentés à l' α -hédérine, avec l'élucidation de leurs structures par des méthodes chimiques et spectrales (Taskin M et al., 2005).

4.3.4. Polyphénols et flavonoïdes :

Les Renonculacées sont un groupe riche en flavonols et en flavones. En 1997, trois nouveaux flavonoïdes triglycosylés ont été isolés à partir des graines de *N. sativa* et leurs structures ont été déterminées (Merfort I et al., 1997).

4.3.5. Alcaloïdes :

Les plus importants alcaloïdes de *N. sativa*, ont été isolés à partir des graines entre 1985 et 1995 (Atta-ur-rahman M et al., 1995).

4.3.6. Les protéines :

Les graines de *Nigella sativa* sont très riches en protéines (environ 20 %), avec dominance d'acide glutamique (22,4%), d'acide aspartique (10,05%) et d'arginine (9,18%) (Al-gaby A., 1998).

La protéine la plus étudiée jusqu'à maintenant est la lipase qui catalyse des réactions de transestérification (Tuter M et al., 2003). L'analyse des acides aminés de l'hydrolysate de ces protéines révèle la présence de 17 acides aminés y compris les 8 acides aminés essentiels (el-obeid A et al., 2006).

4.3.7. Les vitamines et sels minéraux :

La composition en vitamines a été déterminée et révèle la présence des vitamines A, B1, B2, B6, PP et de l'acide folique (Nergiz et Otlis., 2003).

4.4. Composition de l'huile essentielle :

L'huile essentielle de Nigelle s'obtient entre autre par distillation à la vapeur d'eau de l'huile végétale obtenue par première pression à froid. Sa composition peut varier énormément suivant les pratiques culturelles de la plante, les conditions environnementales et les différents procédés d'obtentions. Il existe donc plusieurs « chimiotypes » selon la localisation géographique.

L'huile essentielle de *N. sativa* représente entre 1,4-1,9% du poids de l'huile fixe et 0,18 à 0,50% du poids des graines (Benkaci-alif et al., 2007). Cette huile essentielle est un liquide jaune pâle avec une odeur caractéristique.

4.5. Utilisation dans la médecine traditionnelle :

Dans la médecine Ayurvédique, le kalonji est utilisé en cas d'indigestion, de douleurs menstruelles, d'inflammation bronchique et comme anthelminthique.

En médecine Unani, la graine de nigelle est considérée comme abortive et diurétique, elle est utilisée pour les ascites, la toux, la douleur oculaire, l'ictère, la paralysie, les hémorroïdes et la fièvre tierce (Aggarwal et Kunnumakkara., 2009). En Indonésie, les graines sont ajoutées à des médicaments astringents pour lutter contre les désordres intestinaux (Aggarwal et Kunnumakkara., 2009).

En Malaisie, des cataplasmes de graines sont utilisés pour les maux de tête, les abcès, les ulcères nasaux, l'orchite et le rhumatisme. Les femmes Arabes utilisent la graine de *N. sativa* comme galactogène (Aggarwal et Kunnumakkara., 2009). En Égypte, elle est utilisée contre l'asthme (El-fatatry.et El-alfy., 1975).

En usage externe sous forme de pommade, les graines sont utilisées dans le traitement d'abcès, d'hémorroïdes, d'inflammation des testicules et de pédiculose (Aggarwal et Kunnumakkara., 2009, Akhtaret Aslam., 1997).

En Arabie Saoudite, l'huile est utilisée en usage externe en cas de raideur et de douleurs articulaires, ainsi qu'en cas d'asthme et d'eczéma (Houghton P et al., 1995).

En Turquie, l'huile de graine est employée par voie orale pour ses vertus carminatives, bronchodilatatrices, expectorantes, antihypertensives, diurétiques, diaphorétiques, stomachiques et pour lutter contre l'indigestion (Baser K et al., 1986).

4.6. Propriétés thérapeutiques de *Nigella sativa* :

4.6.1. Activité antioxydant :

Les risques et les effets néfastes des antioxydants synthétiques utilisés comme additifs alimentaires ont été questionnés au cours des dernières années et la nécessité de les substituer par des antioxydants naturels, issus de plantes médicinales, est apparente.

Parmi les différents travaux qui ont été effectués pour évaluer les effets des graines de *Nigella sativa*, la majorité d'entre eux sont focalisés sur ses propriétés antioxydants in vitro et in vivo.

In vitro, l'huile essentielle de *Nigella sativa* et ses composés (thymoquinone, carvacrol et trans-anéthol) ont un grand pouvoir de réduction du radical DPPH, et d'inhiber la peroxydation lipidique et la dégradation de déoxyribose par le radical hydroxyle (Burits M et Bucar F., 2000).

L'extrait méthanolique et ses fractions (hexane, acétate d'éthyle, et la fraction aqueuse) ont montré aussi un pouvoir antioxydant considérable vis-à-vis du DPPH, et dans le système de β -carotène/acide linoléique (Mariod A A et al., 2009).

D'autre part, il a été établi que l'huile fixe brute et ses fractions chromatographiques sont capables de piéger les radicaux libres DPPH et galvinoxyl dans un ordre décroissant respectivement (Ramadan M F et al., 2003).

In vivo, l'huile essentielle et la thymoquinone exercent des effets antioxydants protecteurs contre les lésions induites par l'ischémie/ reperfusion, et la toxicité de l'éthanol sur l'estomac, et aussi la toxicité du tétrachlorométhane (CCL4) sur le foie et les globules rouges chez les rats (Al-majed A A et al., 2006, Ilhan N et SeÇkin D., 2005).

4.6.2. Activités anti-infectieuses :

L'effet antibactérien de l'huile essentielle de *Nigella sativa* a été évalué. Il a été démontré que l'huile essentielle était plus efficace sur les bactéries Gram positif que Gram négatif.

Dans une étude clinique, les auteurs se sont intéressés aux effets d'extraits méthanoliques de *Nigella sativa*, aux effets de *Zingiber officinale*, et à leur combinaison chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C (VHC). Les auteurs ont montré que les extraits de *Nigella sativa* (13,3 mg/kg/jour), en association à *Zingiber officinale*, permettaient de diminuer la charge virale chez ces patients (Adel A M et al., 2013).

Les effets des graines de *Nigella sativa* ont également été étudiés sur les pustules et les infections cutanées à Staphylocoque chez 40 patients néonataux. La Nigelle a été comparée au traitement standard par Muciporine, et les résultats n'ont pas montré de différence significative (Rafatis S et al., 2014).

4.6.3. Effets sur le système immunitaire :

En 2008, Winkler et al. ont étudié les effets immunomodulateurs des extraits de *Nigella sativa* (0,1-5 mg/ml) sur des cellules mononuclées humaines. Dans cette étude, la dégradation du tryptophane et la production de neoptérine induite par des cytokines pro inflammatoires (interféron gamma) ont été étudiées. L'incubation des cellules avec *Nigella sativa* a montré une diminution de la production de neoptérine et de la dégradation de tryptophane, et les auteurs en déduisent que la Nigelle présente des effets inhibiteurs sur les lymphocytes T et les macrophages (Winkler C et al., 2008).

L'effet de *Nigella sativa* en topique a été étudié sur l'eczéma sévère et comparé aux traitements standards par Eucérine et Béta-méthasone. Les 60 patients ont été répartis en trois groupes. Ils ont été évalués à J0, puis à J14 et J28 par différents index DLQI (Dermatology Life Quality Index) et HECSI (Hand Eczema Severity Index). Le traitement par Béta-méthasone ainsi que celui par *Nigella sativa* ont permis une diminution des lésions eczémateuses et une diminution des scores, sans différences significatives entre ces deux traitements contrairement au traitement par Eucérine (Yousefi M. et al., 2013).

4.6.4. Effets sur le système respiratoire :

La Nigelle est utilisée pour des pathologies respiratoires telles que l'asthme. De nombreuses études se sont intéressées à son effet bronchodilatateur et ont comparé son effet aux traitements usuels tels que la théophylline par exemple. En 2010, des extraits de *Nigella sativa* (50 et 100 mg/kg/jour) ont été comparés à la théophylline (6 mg/kg/jour) chez 15 adultes asthmatiques. Des EFR ont été utilisées comme moyen de comparaison avant administration orale et à différents temps après administration (à 30 min, 60, 90, 120, 150 et 180 min). Les résultats ont montré une efficacité supérieure de la Nigelle par rapport à la théophylline (Boskabady M H et al., 2010).

D'autres auteurs se sont intéressés à la combinaison d'immunothérapie avec des probiotiques et/ou de la *Nigella sativa* en poudre (15 mg/kg/jour), sur l'induction des lymphocytes CD4, IL 10, CD4 et CD25 chez des enfants présentant un asthme modéré. Avec l'utilisation de la Nigelle, les symptômes ont diminué de manière significative mais les paramètres biologiques n'ont pas été modifiés de manière significative. Les auteurs ont attribué l'effet bronchodilatateur et anti-inflammatoire à la thymoquinone (Susanti N et al., 2013).

4.6.5. Effets sur le système gastro-intestinal :

Les effets gastro-intestinaux des graines de *Nigella sativa* ont été étudiés auprès de patients présentant une dyspepsie non ulcéreuse à *Helicobacter pylori*. L'effet de la Nigelle a été comparé au traitement habituel qui repose sur une trithérapie par Amoxicilline, Clarythromicine et Oméprazole. Les résultats ont indiqué qu'une dose de 26,7 mg/kg/jour de *Nigella sativa* avec 40 mg d'Oméprazole permettait de diminuer significativement l'activité d'*Helicobacter pylori* (Salem E.M et al., 2010).

50 En 2012, des auteurs ont évalué l'effet gastro-protecteur de la thymoquinone contre les lésions d'ischémie/ reperfusion. (sur les souris)

Le traitement par 20 mg/kg de thymoquinone permettait de diminuer ces lésions, comparable au traitement par Oméprazole, en inhibant la pompe à protons et la production d'acide gastrique. L'association des deux à faible dose permet une action synergique sur les lésions (Magdy M.A et al., 2012).

4.6.6. Effets anti-inflammatoires :

On 2005, une étude sur la *Nigella sativa* et plus précisément la thymoquinone pouvait supprimer le stress oxydatif et les médiateurs de l'inflammation a été de montre (Salem., 2005).

Cette action a été confirmée par une autre étude, a travers un effet inhibiteur sur l'expression de COX-1 et PGE2, protéines impliquées dans l'inflammation allergique des voies respiratoires, dans un modèle murin. Ces travaux ont permis de montrer que la thymoquinone permettait de jouer un effet anti-inflammatoire par l'inhibition de certaines protéines. (EL Mezayen et al., 2006)

4.7. Toxicité, effets indésirables, précautions d'emplois, interactions médicamenteuses et contre-indications :

4.7.1. Toxicité :

Des travaux entrepris par une équipe iranienne, et publiés en 2005, ont consisté à évaluer les effets aigus et subaigus de la toxicité éventuelle des graines de *Nigella sativa* en recourant aux extraits aqueux, méthanoliques et chloroformiques de la plante. Dans cette étude, les extraits ont été administrés par voie orale, à 4 doses différentes : 6, 9, 14 et 21 g/kg.

Le taux de mortalité et la variation du poids ont été mesurés durant 3 et 7 jours respectivement. Aucune mortalité n'a été enregistrée, quelle que soit la dose considérée dans les conditions du protocole évoqué. Les extraits méthanoliques (toutes doses) et chloroformiques (21 g/kg) ont réduit de manière significative le poids des animaux.

La toxicité hépatique a également été examinée par une étude histologique notamment. Elle a révélé des phénomènes dégénératifs au niveau des cellules hépatiques uniquement pour les extraits aqueux. Les auteurs de cette étude ont conclu que les extraits ci-dessus mentionnés sont relativement dépourvus de toxicité dans le cadre d'une épreuve de toxicité aiguë, mais qu'il faut prendre en considération les lésions hépatiques générées par les extraits aqueux (Vahdati-mashhadian N et al., 2005).

De plus, le surdosage thérapeutique en graines de *Nigella sativa* peut provoquer des avortements. Cette toxicité, comme celle de la plupart des espèces de la famille des Renonculacées, est due essentiellement à la présence de forte quantité de saponines et d'alcaloïdes dans les graines de Nigelle (Benzine O., 2014).

Les DL50 obtenues pour des doses uniques d'huile fixe de graines de Nigelle par voie orale et intra-péritonéale chez la souris ont été de 2,06 à 28,8 ml/kg respectivement. L'étude de la toxicité chronique de l'huile fixe de Nigelle a été réalisée sur des rats pendant 12 semaines avec des doses journalières per os de 2 ml/kg de poids corporel. Aucune modification histopathologique des tissus du cœur, foie, reins et pancréas n'a été observée, le dosage des enzymes hépatiques n'a pas été modifié non plus après les 12 semaines de traitement. Cependant une diminution significative des paramètres sériques comme le cholestérol, les triglycérides, le glucose, les leucocytes et les plaquettes, a été remarquée comparativement au groupe témoin, et à l'inverse, l'hématocrite et l'hémoglobine ont été augmentés. Ces résultats laissent suggérer que l'huile fixe de *N.sativa* possède un index thérapeutique élevé, mais les modifications au niveau du métabolisme de l'hémoglobine ainsi que la chute du nombre de leucocytes et plaquettes sont à prendre en considération (Zaoui A et al., 2002).

Une autre étude a confirmé l'effet toxique de l'huile végétale de *N. sativa*. Des doses journalières de 15 et 25mL/kg de poids corporel ont été administrées à des rats par voie orale durant un mois. Des modifications au niveau des structures histologiques du cortex rénal et à moindre degré au niveau des cellules hépatiques ont été rapportées (Zaghlol D et al., 2012).

Les propriétés toxiques de la thymoquinone (TQ) ont été étudiées chez des souris et des rats. Chez la souris, la DL50 de TQ après administration par voie intra-péritonéale a été de 104 mg/kg et de 870 mg/kg de poids corporel par voie orale. Les valeurs ont été de 57 mg/ kg et 794 mg/kg chez le rat après injection intra-péritonéale et administration par voie orale respectivement. Les valeurs des DL50 obtenues après injection intra-péritonéale et administration per os sont respectivement 10 à 15 fois et 100 à 150 fois supérieures aux doses de thymoquinone nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire, antioxydant ou anticancéreux. (Al-ali A et al., 2008).

4.7.2. Effets indésirables et précautions d'emplois :

Comme nous avons pu le voir dans les études de toxicité, certains paramètres sanguins ont été modifiés par la prise de Nigelle, notamment le taux des plaquettes. Or, les plaquettes ont un rôle important dans la coagulation, et une déplétion plaquettaire peut entraîner un risque hémorragique. Il faut donc être prudent chez les patients sous anticoagulant.

D'autre part, l'administration de l'extrait de *N. sativa* obtenu par l'hexane à des rates gestantes pendant les dix premiers jours de gestation à une dose de 2 g/kg/jour, a inhibé le processus d'implantation. La Nigelle serait abortive pendant les 10 premiers jours de grossesse, mais après l'effet n'a pas été observé (Keshri G et al., 1995).

Concernant les réactions cutanées, nous avons choisi de rapporter celles qui ont été décrites récemment dans la littérature :

En 2011, Bara et al. Rapportent lors d'une réunion REVIDAL-GERDA (Réseau de Vigilance en Dermato-Allergologie - Groupe d'Etude et de Recherche en Dermato-Allergologie) une observation spectaculaire de nécrolyse épidermique chez une patiente de 53 ans, survenue après massages avec de l'huile de Nigelle, et qui avait également ingéré de cette huile pendant deux semaines. Le patch-test avec l'huile telle quelle était très positif (Gelot P et al., 2012).

4.7.3. Interactions médicamenteuses et contre-indications :

L'interaction médicamenteuse résulte de l'administration concomitante ou successive de deux ou plusieurs médicaments pouvant mener à des conséquences graves pour la santé. Pour *Nigella sativa*, et jusqu'à ce jour, il n'y a pas d'interactions médicamenteuses recensées. Cependant, il faudra être vigilant chez les patients sous anticoagulant.

Nous avons vu les effets abortifs de la graine de Nigelle. Même si cela n'a été observé qu'après administration de doses très supérieures à celles recommandées pour un usage médicinal, la prise de Nigelle est contre-indiquée chez la femme enceinte (Salem M I., 2005).

Chez la femme allaitante, malgré son usage traditionnel pour favoriser la montée de lait, elle est déconseillée pour un usage prolongé à des fins médicinales puisqu'elle diminue le taux de prolactine chez la femme non allaitante (Orsi-Llinares F., 2005).

Chapitre III :
Les métabolites secondaires

1. Les Composés phénoliques :

1.1. Généralité :

Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées (Macheix et al., 2005).

En effet, à côté des métabolites primaires classiques (glucides, protéides et lipides), les végétaux accumulent fréquemment des métabolites dits « secondaires » dont la fonction physiologique n'est pas toujours évidente mais qui représente une source importante de molécules utilisables par l'homme dans des domaines aussi différents que la pharmacologie ou l'agroalimentaire. Les métabolites secondaires appartiennent à des groupes chimiques très variés tels les alcaloïdes, les terpènes, les composés phénoliques. (Macheix et al., 2005).

1.2. Définition des polyphénols :

Ils constituent un groupe de substances variées et ubiquistes. En font partie les flavonoïdes, les tanins les dérivés phénylpropanoïdes tels que les lignanes, les esters et amides hydroxybenzoïques, les stilbènes, les coumarines, les acides hydroxybenzoïques, les xanthones et de nouveaux composés sont identifiés continuellement (Marouf., 2000, Hopkins., 2003, Georgé et al., 2005).

Bien qu'étant très diversifiés, ils ont tous en commun la présence d'un ou de plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles.

Alors les composés phénoliques sont une classe qui constitue 8000 composés.

Ils sont divisés en plusieurs catégories:

- les acides phénoliques;
- les flavonoïdes;
- les tanins obtenus par polymérisation des flavonoïdes;
- les lignanes avec les isoflavones sont nommés phyto-oestrogènes (SFA., 2005).

1.2.1. Les Propriétés des composés phénoliques :

1.2.1.1. Propriétés physico-chimiques :

Les polyphénols sont généralement des composés aromatiques solubles dans les solvants polaires tels que l'éthanol, le méthanol, le butanol, l'acétone, le diméthylsulfoxyde, l'eau, ... etc. (Benkrief., 1990).

Les polyphénols moins polaires comme les isoflavones, les flavonones, les flavones et les flavonols sont plus solubles dans d'autres solvants tels que l'éther et le chloroforme (Verykokidou-Vitsaropoulou et Vajias., 1986).

1.2.1.2. Propriétés biologiques :

Chez les plantes, les composés phénoliques sont impliqués dans différents processus comme la germination des graines et la croissance des plantes. Ces dernières années les recherches sur les composés phénoliques se sont accentuées en raison de leurs activités anti-inflammatoires, antibactériennes et antifongiques, antioxydant et même anticancéreuse (Figure 10) (Montoro et al., 2005).

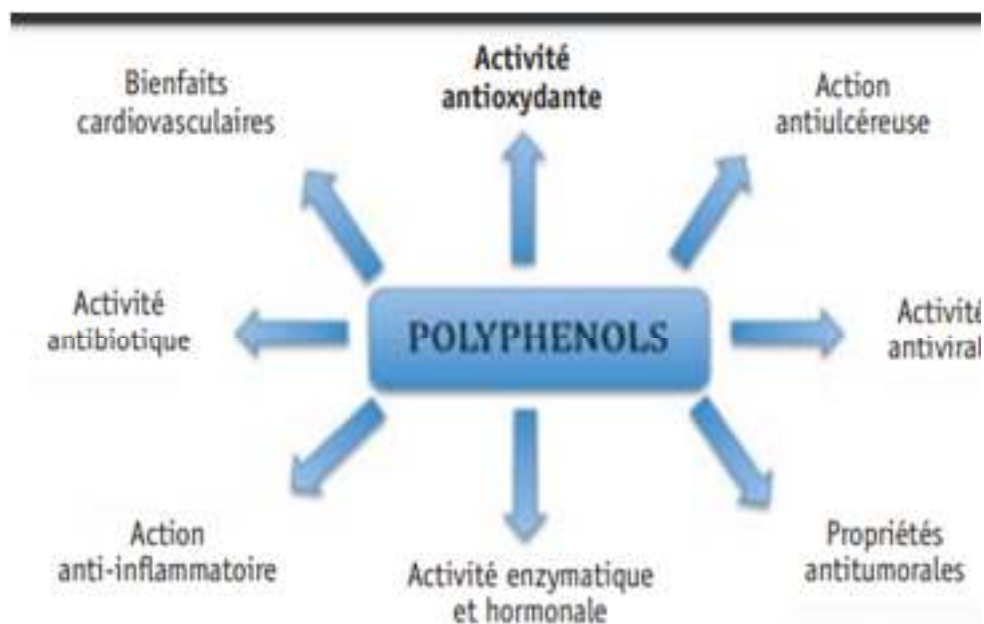


Figure 10 : Propriétés des polyphénols (Uthurry et al., 2011).

1.2.1.2.1. Activité antibactérienne :

Les polyphénols notamment les flavonoïdes et les tanins sont reconnus par leur toxicité vis-à-vis des microorganismes (Basli et al., 2012).

1.2.1.2.2. Activité anticancéreuse :

Les flavonoïdes et autres phénols peuvent jouer un rôle préventif dans le développement du cancer (Genoux., 2011).

Ils interviennent dans l'étape d'initiation comme piègeurs des mutagènes électrophiles ou en stimulant la réparation de l'ADN muté. Durant les étapes de promotion et de progression, ils agissent comme des agents suppresseurs de tumeurs par différents mécanismes comme l'induction de l'apoptose et l'inhibition de la prolifération cellulaire (Gerber et al., 2002).

1.2.1.2.3. Activité antioxydant :

L'activité antioxydant des composés phénoliques est due à leur capacité à piéger les radicaux libres, donner l'atome d'hydrogène et électron et chélater les cations métalliques. La structure des composés phénoliques est l'élément déterminant de leur activité. Pour les acides phénoliques, l'activité antioxydant augmente proportionnellement avec le degré d'hydroxylation et la présence de groupement C=CH-COOH (Balasundram et al., 2006). Pour les flavonoïdes, la relation structure activité antioxydant est généralement plus compliquée que les acides phénoliques à cause de la complexité de la molécule de flavonoïdes (Bors et al., 1997).

1.2.1.2.4. Activité anti-inflammatoire :

Les propriétés anti-inflammatoires des composés polyphénoliques peuvent être dues à leurs capacités d'inhiber des enzymes impliquées dans les processus inflammatoires (Škerget et al., 2005) et leurs activités antioxydants.

L'action de produits de glycation se produit lorsqu'ils se lient au récepteur RAGE (récepteur des produits de glycation), ce qui déclenche la cascade d'événements impliquant l'action de kinases, qui aboutissent à l'activation de Ikk β / NF κ B, facteur de transcription nucléaire lié à l'inflammation. Les polyphénols peuvent bloquer cette cascade inflammatoire.

1. Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes désignent une très large gamme de composés naturels et occupent une place prépondérante dans le groupe des phénols. Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux, issus de leur métabolisme secondaire. On estime que 2% environ du carbone organique photo-synthétisé par les plantes, soit quelques 109 tonnes par an, est converti en flavonoïdes (Middleton J et Chithan K., 1986).

2.1. Définition et structure chimique des flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont des molécules d'origine végétale. Il s'agit de pigments donnant la coloration aux fleurs, fruits et dans certains cas aux feuilles.

2.2. Les principales propriétés des flavonoïdes :

Sont anti-inflammatoires, protectrices des vaisseaux et anti-oxydantes.

Ces substances sont des dérivés du noyau flavone ou 2-phényl chromone à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6), constitués de deux noyaux aromatiques, que désignent les lettres A et B (Figure 11), reliés par un hétérocycle oxygéné, nommé C, portant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides.

On signale que le noyau flavone est lui-même un dérivé du noyau flavane de base.

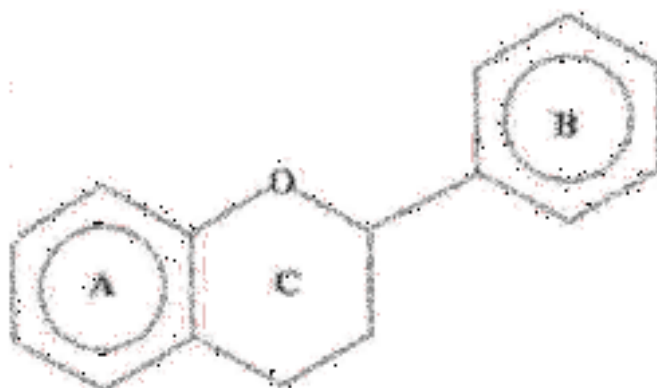


Figure 11: Structure des flavonoïdes

2.2.1. Propriétés biologiques :

Les flavonoïdes sont des substances naturelles retrouvées dans les fruits, les végétaux, les racines, les fleurs, le thé. Ces substances, grâce à leurs propriétés antioxydants sont capables de moduler l'activité de certaines enzymes et de modifier le comportement de plusieurs systèmes cellulaires, suggérant qu'ils pourraient exercer une multitude d'activités biologiques: notamment des propriétés vasculo-protectrices, anti-hépatotoxiques, antiallergiques, anti-inflammatoires, antiulcéreuses et même anti-tumorales significatives.

2.2.1.1. Activité anti-inflammatoire :

In vitro, plusieurs flavonoïdes sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire. C'est ainsi que la myricétine et la quercétine bloquent l'action des cyclo-oxygénase et lipoxigénase à des concentrations relativement élevées. A faibles concentrations, c'est la lipoxigénase qui est inhibée préférentiellement. Plusieurs études démontrent que ces composés posséderaient une bonne activité antiinflammatoire. L'héspéridine, administrée par voie sous-cutanée, présente une activité antiinflammatoire significative chez le rat dans l'oedème.

2.2.1.2. Effets protecteurs vasculaires :

La principale propriété initialement reconnue aux flavonoïdes est d'être : veino-actifs. Ils agissent sur les vaisseaux sanguins sous forme d'activité vitaminique (P), pour diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et renforcer leur résistance. Cette activité intervient dans le maintien d'une perméabilité vasculaire normale.

D'autres flavonoïdes sont responsables d'une augmentation de la résistance des capillaires.

Cette activité serait en rapport avec les effets de certains flavonoïdes sur les plaquettes, les leucocytes et sur les enzymes intervenant dans la coagulation sanguine.

2.2.1.3. Propriétés anti hépatotoxiques :

Des flavonoïdes issus de *Silybum marianum* (chardon marie) ont été utilisés en médecine traditionnelle dans le traitement des affections hépatiques. Divers travaux révèle l'activité hépato-protectrice de ces substances, mais le mécanisme d'action de cette protection n'est pas encore bien élucidé.

Des études montrent que la quercétine, issue d'*Artemisia scoparia*, possède une activité protectrice vis-à-vis de l'hépatotoxicité du paracétamol chez le rat et la souris.

2.2.1.4. Propriétés antiallergiques :

Les flavonoïdes agissent par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles : l'AMPc phosphodiesterase et la Ca⁺⁺ ATPase.

En effet, la quercétine exerce un puissant effet inhibiteur de la libération d'histamine à partir des mastocytes (Beil W et al., 1995).

2.2.1.5. Activité anti-ulcérogène :

Les flavonoïdes sont capables de protéger la muqueuse gastrique contre divers agents ulcérogènes. L'hypolétine-8-glucose, flavonoïde présent dans diverses espèces du genre *Sida*, présente une activité anti-ulcérogène significative.

La naringine et la quercétine exercent également une activité anti-ulcérogène mise en évidence chez le rat dont l'ulcère gastrique a été induit par l'éthanol (Ong K et Khoo H., 1997).

2.2.1.6. Autres effets biologiques :

En plus des propriétés déjà citées, les flavonoïdes exercent également plusieurs autres activités dont:

- L'activité : Antidiabétique (Ursini F et al., 1999)
- Anti cardiovasculaire (Yadava R et Tiwari L., 2005)
- Antinéoplasique (Jassim S et Naji M., 2003)
- Antibactériennes (Gonçalves et al., 2001)
- Antiviraux (Gherib M., 2004)

2. Les alcaloïdes :

3.1. Définition :

Les alcaloïdes sont des métabolites secondaires le plus souvent d'origine végétale, d'une grande ou petite toxicité, qui agissent sur le système nerveux, qui ont un caractère basique et un azote comme composant. Les alcaloïdes constituent l'une des plus grandes familles de métabolites secondaires, avec près de 10 000 à 12 000 structures différentes (Donatien., 2009).

3.2. Activités Biologiques des Alcaloïdes :

Les alcaloïdes en tant que composés du métabolisme secondaire jouent un rôle écologique de défense contre des herbivores, ils provoquent cependant chez l'Homme diverses réponses physiologiques.

Ils agissent sur le système nerveux central et le système nerveux autonome grâce à leurs capacité à traverser la barrière hémato-méningée et à interagir avec les récepteurs de neurotransmetteurs (Larkins et Wynn., 2004). Ils possèdent une action stimulante sur l'appareil digestif. Ils ont des propriétés très diverses (l'atropine et la scopolamine sont des antagonistes des récepteurs muscariniques, et ont donc une action anti cholinergique).

Il est important de préciser l'existence des alcaloïdes utilisés dans d'autres domaines comme des curarisants, d'anesthésiques locaux, et d'anti tumoraux, ainsi utilisés comme des médicaments relaxants musculaires, analgésique et tranquillisants (Hopkins., 2003).

Les alcaloïdes jouent aussi le rôle d'antibiotique comme la mytomycine (Larkins et Wynn., 2004).

A fortes doses, la plupart des alcaloïdes sont très toxiques par contre à faibles doses, ils peuvent avoir un effet thérapeutique (Hopkins., 2003).

3.2.1. L'activité anti-inflammatoire des alcaloïdes :

Une étude de (**Huaixiu Wen,et al ; 2018**) a montré une diminution de l'expression par l'ARNm des médiateurs pro-inflammatoires iNOS , IL-1 β , IL-6, TNF- α induite par des alcaloïdes, en inhibant le facteur nucléaire kappa B (NF-KB) ,et est la voie de signalisation en aval la plus critique au cours de l'inflammation médiée par le LPS (Lee et al., 2009).

Les transducteurs de signal et activateurs de transcription Janus kinase (JAK-STAT) constituent une autre voie de signalisation impliquée dans l'inflammation stimulée par les LPS (Ma Wang et al., 2015) L'autophosphorylation de JAK induit un changement de conformation au sein de la protéine, ce qui lui permet de transduire le signal intracellulaire en renforçant la phosphorylation et l'activation de facteurs de transcription, les STAT (Sella., 2014).

3. Les saponosides :

4.1. Définition et structure chimique des saponines :

Les saponines constituent un vaste groupe d'hétérosides très fréquents chez les végétaux. Ils sont caractérisés par leurs propriétés tensioactives car ils se dissolvent dans l'eau en formant des solutions moussantes (Bruneton., 2009). Ils sont principalement produits par les plantes mais aussi par les organismes marins (Avilov et al., 1997, Yoshiki et al., 1998). Structuralement, les saponines peuvent être classés en deux groupes selon la nature de la génine: les saponines à génines triterpéniques, les plus nombreux existant chez les angiospermes dicotylédones et chez certains animaux marins et celles à génines stéroïdiques, presque exclusivement présentes chez les angiospermes monocotylédones (Bruneton., 2009).

4.2. Activité anti-inflammatoire :

Une étude de Patel et al. en 2012, sur l'activité anti-inflammatoire de la saponine isolée des feuilles de *Thespesia populnea* (L.). Selon leurs résultats, la saponine a montré une activité anti-inflammatoire puissante sur les modèles d'inflammation aiguë et chronique. Ils ont démontré que des mécanismes d'activité anti-inflammatoire pourraient être associés à l'inhibition de la prostaglandine et de l'histamine (Patel et Patil., 2012). Yassin et al. en 2013, ont étudié l'activité anti-inflammatoire d'une fraction contenant de la saponine dérivée d'extrait méthanolique de fruits de *Gleditsiacaspica*. Ils ont observé que la saponine pouvait inhiber de manière significative la progression de l'inflammation chez les animaux traités. Ils ont démontré que l'effet inhibiteur de la saponine pourrait être dû à l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase et à l'inhibition subséquente de la synthèse de la prostaglandine (Yassin et al., 2013). Différents mécanismes sont connus pour l'activité anti-inflammatoire des saponines. Les saiko saponines induisent un effet anti-inflammatoire en supprimant l'activité de liaison à l'ADN et la translocation nucléaire du facteur nucléaire des cellules T activées (NF-AT) (Yadav et al., 2010). L'inflammation est gérée par une grande quantité de différents médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines, oxyde nitrique

(NO) et prostaglandine. Les ginsénosides sont des composés de saponine biologiquement actifs présents dans *Panax ginseng*. Certains ginsénosides (par exemple, G-Rb1, GRd et G-Rh2) peuvent bloquer la production de TNF- α ainsi que la libération de NO et de PGE2, par la répression des signaux d'activation de NF- κ B. Les cibles pharmacologiques de ginsénosides dans les réponses inflammatoires sont illustrées (Park et Cho., 2009).

Chapitre IV:
Partie expérimentale

1. Matériels et méthodes :

Le travail expérimental ayant pour objet l'étude de l'activité anti inflammatoire de 4 plantes médicinales. La partie expérimentale est réalisée au laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire université mentouri Constantine.

1.1. Matériel :

1.1.1. Matériel biologique (Echantillonnage) :

1.1.1.1. Matériel végétal : Pour déterminé l'activité anti-inflammatoire on a choisie les parties des plantes suivantes :

- Les graines de nigelle, Les feuilles de basilic et la poudre de curcuma e utilisées dans cette étude ont été achetées chez un herboriste de la ville de Constantine, les graines de nigelle et les feuilles de basilic ont subi un nettoyage et lavage à l'eau pour éliminer tous les traces de poussière et stockées à température ambiante.
- Les feuilles d'eucalyptus ont été récoltées pendant la période du mois d'avril dans l'espace de l'université mentouri dans la région de Constantine. Ces feuilles ont été identifiées, nettoyées, et stockées à température ambiante.

1.1.2. Réactifs chimiques :

Plusieurs produits et réactifs chimiques et solvants ont été utilisés dans ces expériences :

- ✓ Acide chlorhydrique (HCl) – KI – I₂ –
- ✓ Chlorure de fer (FeCl₃).
- ✓ Acétone.
- ✓ NaCl, KCl.
- ✓ Na₂HPO₄.
- ✓ KH₂PO₄.
- ✓ Ethanol.
- ✓ Magnésium (Mg).
- ✓ Albumine d'œuf.
- ✓ Ibuprofène.
- ✓ Chlorure de Magnésium (MgCl₂).

1.2. Méthodes :

1.2.1. Préparation des extraits végétaux :

1.2.1.1. Préparation de l'extrait aqueux :

Pour préparer les extraits aqueux de nos plantes médicinales nous avons utilisé deux méthodes : l'extraction par l'eau chaude et la diffusion (avec l'eau tiède).

1.2.1.1.1. L'extraction avec l'eau chaude :

Protocole Expérimentale :

- Peser 20 gramme de la matière végétale (Les graines de nigelle, La poudre de curcuma Les feuilles d'eucalyptus et Les feuilles de basilic), mettre chaque plante dans 200 ml eau distillée agiter manuellement et doucement.
- Chauffer le mélange dans une plaque chauffante jusqu' à l'ébullition à 300 °C pendant 10 à 15, minutes.
- Laisser le mélange refroidir à la température ambiante.
- Filtrer le mélange dans un bécher en utilisant un entonnoir et du papier filtre Wattman n°1.
- Le filtrat obtenu est Placés sur une plaque chauffante dans une température de 150 °C jusqu'à ce que toute l'eau s'évapore et on obtient l'extrait final.

1.2.1.1.2. L'extraction avec l'eau tiède (diffusion) :

- Peser 20 gramme de la matière végétale.
- Ajouté la matière végétale broyée avec 200 ml eau distillée tiède puis agiter manuellement et doucement ;
- Laisser le mélange à la température ambiante pendant 24 heures
- Filtrer le mélange dans un bécher en utilisant du papier filtre Wattman n°1.
- Le filtrat obtenu est Placés sur une plaque chauffante sous une température 150 °C jusqu'à ce que toute l'eau s'évapore et on obtient l'extrait final.

1.2.2. Le rendement :

Le rendement entre la quantité de la plante pris et l'extrait obtenue est exprimé en pourcentage a été calculé par la formule suivante (Angelovetal., 2007).

$$w(\%) = \frac{m_{ex}}{m_{rm}} \cdot 100$$

- mex (extracted mass) = masse de l'extrait sec
- mrm (mass of the rawmaterial) = masse du broyat frais (matière végétale utilisé,)

1.2.3. Screening phytochimique de l'extrait végétale :

Les tests phytochimiques sont réalisés sur les extraits aqueux des plantes :

- ✚ EAC: extrait aqueux du curcuma.
- ✚ EAE : extrait aqueux de : l'eucalyptus.
- ✚ EAB : extrait aqueux de : basilic.
- ✚ EAN: extrait aqueux de Nigelle.

La réalisation Des tests sur la matière végétales ont été effectués afin de déterminer d'une manière préliminaire les classes phytochimiques contenues dans les plantes analysées. Il s'agit d'une analyse basée sur des réactions de coloration et/ou de précipitation des contenues végétale ainsi qu'à des examens à base de la lumière ultraviolette.

Ce sont des techniques qui permettent de déterminer les différents groupes chimiques contenus dans un organe végétal. Ce sont des réactions qui permettent la confirmation de la présence des substances chimiques.

Les groupes Bio actives d'origine végétale sont nombreux, mais on peut citer quelques groupes ex : les alcaloïdes, les polyphénols (flavonoïdes, anthocyanes, tannins), les saponosides, les stéroïdes, les coumarines, les stérols, les terpènes...etc.

1.2.3.1. Détection des composés phénoliques (Réaction au FeCl₃) :

Le but de ces tests est la mise en évidence l'existence des composés phénoliques dans les solutions aqueuses obtenues.

1.2.3.1.1. Première test (broyat) :

Peser 400 mg de broyat de chaque plante dans un récipient en verre (tube à essai), puis additionner 4 ml de l'eau distillée et 12 ml d'acétone ; le tous est placer dans un bain marie à température 60°C pendant 5 min avec agitation de temps à autre. Filtrer sur un papier filtre« type Whatman n°1», recueillir le filtrat dans une tube à essai et ajouter 1 à 2 gouttes de FeCl₃ 10% (Bouquet et Fouret., 1975).

La présence des composés phénoliques a été confirmée par l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange.

1.2.3.1.2. Deuxième test (solutions obtenues) :

Placer 2 ml de chaque solution dans un tube à essai et ajouter quelques gouttes de FeCl₃ 10% (BÉKRO et al., 2007).

La présence des composés phénoliques a été confirmée par l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange.

1.2.3.2. Détection des flavonoïdes (Réaction à la cyanidine) :

Cette réaction a été effectuée selon le protocole décrit par (BÉKRO et al., 2007) avec des légères modifications :

- Après chaque temps d'extraction, placer 2 ml de chaque solution aqueuse obtenue dans un tube à essai contenant de l'alcool chlorhydrique (4/1) (4 ml éthanol + 1ml HCl concentré).
- Ajouter 2 ou 3 morceaux de magnésium (Mg).

La présence des différents types des flavonoïdes dans les solutions est indiquée par l'apparition des couleurs suivantes : Rose-orange ou violacée.

1.2.3.3. Mise en évidence des saponosides :

5ml de la solution à tester sont bien mélangés avec 10ml d'H₂O pendant 2min. la formation d'une mousse persistante après 15min confirme la présence des saponosides.

1.2.3.4. Mise en évidence des alcaloïdes :

Ce test fait pour révéler la présence ou l'absence des alcaloïdes sels.

A l'extrait sec, ajouter 5ml d'HCl au résidu et chauffer dans un bain marie. Filtrer le mélange et réaliser les tests avec le réactif de Wagner (2g de KI et ,1.27g d'I₂ solubilisé dans 100 ml d'eau distillée).

La présence de turbidité ou de précipitation indique la présence des alcaloïdes sels.

1.2.4. Activité Anti-inflammatoire :

L'activité anti-inflammatoire in vitro des extrait aqueux des plantes médicinales testées a été effectuée selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines (Ghosh et al., 2015) La méthode consiste à préparer trois solutions.

La solution d'essai (0,5 ml) composée de 0,45 ml de la solution aqueuse de sérum bovine albumine (SBA) 5 % et 0,05 ml d'extrait aqueux et méthanolique 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 standard test (0,5 ml) composée de 0,45 ml de la solution aqueuse de BSA 5 % et 0,05 ml de la solution de standard diclofénac sodium avec une concentration de 250 µg/ml.

Toutes les solutions doivent être ajustées leur pH à 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 conserver les échantillons à 57° pendant 3 min, après refroidissement des tubes, on ajout 2,5ml de la solution phosphate buffer saline (Ph=6,3) aux solutions. La lecture de l'absorbance a été effectuée avec le spectrophotomètre UV –visible à 416 nm, et le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines est calculé comme suit:

% d'inhibition = [(DO de solution contrôle test-DO de solution d'essai/DO de solution contrôle test)] x 100.

 DO: la densité optique.

Le contrôle représente 100% des protéines dénaturées ; et les résultats sont comparés avec le diclofenac sodium (250ug/ml).

Préparation de Tampon phosphate salin :

- Pour préparer 1000mL de PBS :

Concentration et réactifs	Quantité
137 mM NaCl	8,0 g/L
2,7 mM KCl	0,2 g/L
10 mM Na ₂ HPO ₄	1,44 g/L
1,76 mM KH ₂ PO ₄	0,24 g/L

1. Résultats et Discussion :

Ce travail est fondé sur l'étude phytochimique et l'évaluation de l'activité antiinflammatoire des extraits aqueux de certaines plantes médicinales présent sur le marché algérienne : curcuma ; basilic ; nigelle et eucalyptus.

2.1. Résultats :

2.1.1. Le rendement des extraits :

Les extraits aqueux des plantes ont été préparés et leur rendement a été calculer suivant la formule de (Angelovetal., 2007).

Tableau 05 : Le rendement des extraits aqueux des différentes plantes (eau chaude).

La plante	Le poids de la matière végétale en (g)	Le poids d'extrait aqueux en (g)	Le rendement en (%)
Curcuma	20g	2g	10%
Basilic	20g	0.5g	5%
Nigelle	20g	2.84g	14.2%
eucalyptus	20g	1.2g	6%

Tableau 06 : Le rendement d'extraits aqueux des différentes plantes (méthode: diffusion)

La plante	Le poids du matière végétale en (g)	Le poids d'extrait aqueux en (g)	Le rendement en (%)
curcuma	20g	1.6g	8%
Basilic	20g	0.3g	3%
Nigelle	20g	0.6g	3%
eucalyptus	20g	0.3g	1.5%

Les résultats des rendements des plantes végétales étudiées (tableau 5,6) a montré une hétérogénéité entre les plantes dans le contenu des composés phytochimiques avec des pourcentages variant entre : 5% (basilic) ; 6% (eucalyptus) ; 10% (curcuma) et 14.2% pour le (nigelle) avec la méthode de l'extraction à d'eau chaude. Et 1.5% (eucalyptus) ; 3% (basilic et nigelle) ; et 8% (curcuma) avec la méthode de diffusion.

Cette variation des ces résultats indique la spécificité de chaque plante et leur contenu des produits dotés d'une aux plusieurs activités biologiques. En effet, le rendement n'est pas relatif, il dépend de la méthode et des conditions dans lesquelles l'extraction a été effectuée.

La température élevée provoque l'éclatement des parois cellulaires et libéré le contenu des végétaux.

2.1.2. Tests de mise en évidence de certains composés phytochimiques :

Les tests phytochimiques réalisés sur l'extrait aqueux des plantes testés, sont confirmés par la présence de plusieurs familles de composés, dont les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 07 : Analyse phytochimique préliminaire des extraits aqueux des différentes plantes médicinales :

Méthode : (l'eau chaude)				
Composés/plante	Basilic	Curcuma	Eucalyptus	Nigelle
Flavonoïdes	+++ l'apparition des couleurs suivantes : Rose-orange ou violacée.	++ l'apparition des couleurs suivantes : Rose-orange ou violacée.	+++ l'apparition des couleurs suivantes : Rose-orange ou violacée.	+++ l'apparition des couleurs suivantes : Rose-orange ou violacée.
Composé phénolique	+++ l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange	++ l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange	+++ l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange	+++ l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange
Alcaloïdes	- absence de turbidité	- absence de turbidité	- absence de turbidité	- absence de turbidité
Saponosides	- Pas de formation d'une mousse persistante	- Pas de formation d'une mousse persistante	++ la formation d'une mousse persistante	+++ la formation d'une mousse persistante +

Méthode : (diffusion)				
Composés/plante	Basilic	Curcuma	Eucalyptus	Nigelle
flavonoïdes	+++ l'apparition des couleurs suivantes : Rose-orange ou violacée.	+ l'apparition des couleurs suivantes : Rose-orange ou violacée.	+++ l'apparition des couleurs suivantes : Rose-orange ou violacée.	++ l'apparition des couleurs suivantes : Rose-orange ou violacée.
Composé phénolique	+++ l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange	+ l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange	+++ l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange	+++ l'apparition d'une coloration vert-noirâtre et orange
Alcaloïdes	- absence de turbidité	- absence de turbidité	- absence de turbidité	- absence de turbidité
Saponoïde	- Pas de formation d'une mousse persistante	- Pas de formation d'une mousse persistante	+ formation d'une mousse persistante	+++ formation d'une mousse persistante

Les résultats sont interprétés comme suit :

- (+) Réaction positive, (-) Réaction négative
- (+++) Présence en forte quantité, (+ +) Présence en quantité moyenne, (+) présence en faible quantité.
- L'étude pytochimique des extraits a montré que ces plantes contiennent : des flavonoïdes ; des saponosides , et des polyphénols en quantités variables dues à la différence de principe actif de chaque plante.

2.1.3. Tests Biologiques :

Activité anti-inflammatoire in vitro :

Le tableau montre que les résultats de l'activité anti-inflammatoire in vitro de l'extrait aqueux Des différentes plantes baser sur l'évaluation des pourcentages d'inhibition de la dénaturation de Bovine sérum albumine (BSA).

Tableau 08 : Pourcentage d'inhibition de la dénaturation de BSA à la concentration De 250 µg/ml :

Les échantillons	Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines
Ibuprofène	61.8% ± 0,011
Curcuma	64.23% ± 0.045
Basilic	65.26% ± 0.066
Eucalyptus	62.29% ± 0.027
Nigelle	64.47% 0.033

D'après les résultats du tableau 8, les extraits étudiés inhibent la dénaturation de BSA à la concentration de 250 µg/ml.

Les pourcentages d'inhibition de la dénaturation des protéines par les extraits sont :

- Eucalyptus 62.29% ± 0.027 avec différence de 0.49% lorsque on compare à ceux obtenus pour l'ibuprofène
- Curcuma 64.23% ± 0.045 avec différence de 2.43% lorsque on compare à ceux obtenus pour l'ibuprofène
- Nigelle 64.47% ± 0.033 avec différence de 2.67% lorsque on compare à ceux obtenus pour l'ibuprofène
- Basilic 65.26% ± 0.066 avec différence de 3.46% lorsque on compare à ceux obtenus pour l'ibuprofène.

Les résultats de l'effet inhibiteur de protéines des extraits végétaux et presque égaux à l'effet inhibiteur de l'ibuprofène qui va représenté les médicaments anti inflammatoire non stéroïdiennes

(AINS) qui va confirmer pour les quelles ces plantes sont dotées de cette activité anti inflammatoire.

L'activité inhibitrice de la dénaturation de BSA est peut être attribuée à la présence de différents composés bioactifs tels que les flavonoïdes et les saponosides. Dans les l'extrait trouvés lors des criblages phytochimiques.

La dénaturation des protéines est parmi les causes de l'inflammation. (Bagad YM et al., 2011, Mizushima Y et al., 1968). La production d'auto antigène dans l'inflammation peut être due à la dénaturation des protéines in vivo.

Le mécanisme possible de la dénaturation consiste à l'altération des liaisons électrostatique, hydrogène, hydrophobe et disulfure qui maintien la structure tridimensionnelle des protéines (Bagad YM et al., 2011, M Sangeetha et al., 2011).

L'effet anti-dénaturation serait due à l'interaction des molécules présentes dans les extraits naturels avec certains acides aminés constituant les protéines, dans le cas de l'albumine (modèle étudié) ces interactions se feraient au niveau de deux sites spécifiques : la tyrosine et la thréonine de la chaîne aliphatique.

Conclusion

Conclusion :

La médecine traditionnelle reste encore le principal recours de la majorité des populations des pays en voie de développement. Cette médecine utilise des substances d'origine animale minérale mais surtout végétales.

Différentes plantes traditionnelles sont utilisées dans le traitement des maladies cardiovasculaires à savoir l'hypercholestérolémie, athérosclérose, l'hypertension et leurs facteurs associés (diabète, obésité,..).

Les racines et les feuilles de ces plantes sont utilisées en tisane dans le traitement de ces Pathologies. La médecine traditionnelle qui relève du savoir traditionnel mérite donc d'être valorisée. Cette valorisation passe par la mise à la disposition de médicaments traditionnels améliorés, c'est à dire efficaces, dont l'innocuité est prouvée et avec des posologies précises.

La recherche sur les substances naturelles est un thème porteur depuis quelques années et les laboratoires pharmaceutiques sont toujours prêts à l'élaboration de nouveaux composés actifs, à l'identification, à la caractérisation des molécules naturelles et à la mise au point des médicaments qui ont pour origine des substances naturelles et de s'inspirer de leurs structures moléculaires pour imaginer de nouveaux médicaments. Ces molécules que constitue le principe actif des plantes médicinales appartiennent majoritairement aux métabolites secondaires tels que les polyphénols, les huiles essentiels et les alcaloïdes.

Références bibliographique

« *A* »

Abbal, M., L. Alric, A. Cantagrel, et B. Delisle. (2004) « Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir »,.

ABDEL-AAL, E., & ATTIA, R. (1993). Characterization of Black cumin (*Nigella sativa*) seeds. Alexandria Sci Exch J, (14), 497-482.

Abe, Y., Hashimoto, S., and Horie, T. (1999). Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. Pharmacol. Res. 39, 41–47. doi: 10.1006/phrs.1998.0404

ADEL A.M., MORSY B.M., MAHMOUD A.M., ABOSEIF M.A., ZANATY M.I. (2013). Beneficial therapeutic effects of *Nigella Sativa* and/or *Zingiber officinale* in HCV patients in Egypt. EXCLI J.; 12: 943- 955

AGGARWAL, B. B., & KUNNUMAKKARA, A. B. (2009). Molecular Targets and Therapeutic Uses of Spices, Modern Uses for Ancient Medicine. Singapore: World Scientific Publishing.

Aggarwal, B.B. and Shishodia, S. (2006) Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. Biochemical Pharmacology 71, 1397–1421.

Ait youcef.M, (2006),Plantes medicinales de Kabylie,Ed :Ibiss press,Paris,p 350.

Ajaikumar B. Kunnumakkara, Preetha Anand, Bharat B. Aggarwal. (2008) Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. Cancer Letters 269: 199–225

AKHTAR, M., & ASLAM, M. (1997). Anticestodal principles of *Nigella sativa* Linn. (*Kolanji*) seeds. Pak J Pharmacol , 14 (2), pp. 7-14.

AL-ALI A., ALKHAWAJAH A.A., RANDHAWA M.A., SHAIKH N.A. (2008). Oral and intraperitoneal LD50 of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. J Ayub Med Coll Abbottabad.; 20(2): 25-27.

AL-GABY, A. (1998). Amino acid composition and biological effects of supplementing broad bean and corn proteins with *Nigella sativa* cake protein. Die Nahrung (42), pp. 290-294.

ALJASSIR, M. (1992). Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa*) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chemistry* (45), pp. 239-242.

AL-MAJED A.A., AL-OMAR F.A., NAGI M.N. (2006). Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology*.; 543:40-47.

Angelov. G, Penchev. P, Condoret. J. S. (2007) Optimization of operational conditions of ethanol extraction of rosmarinic acid from lemon balm (*Melissa officinalis* L.) scientific PAPERS.vol : 35.

ANSARI, A., OSMAN, S., & SUBBARAM, R. (1975). Component acids of minor seed oils. *J Oil Technol Assoc India* (7), 26-27.

ANTON, Robert., BERNARD, Martine. et WICHTL, Max. (2003) *Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Paris%: Cachan, France : Editions Tech & Doc%; Editions médicales internationales.

ARABICI O. ET BAYRAM E., (2004). The effect of nitrogen and different plant density on some agronomic and technologic characteristic of *Ocimum basilicum* L. (Basil); *Asian Network for Scientific Information*; 3(4): 255-262

Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. (2016) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case control study. *BMJ*. Sep;354:i4857.

ATTA-UR-RAHMAN, M., HASSAN, S., COUDHARY, M., NI, C., & CLARDY, J. (1995). Nigellidine : a new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron letters* (36), pp. 1993-1996

Avilov, S.A., Kalinovsky, A.I., Stonik, V.A., Riguera, R., Jiménez, C. (1997). Koreaside A, a new nonholostane triterpene glycoside from the sea cucumber *cucumaria koraiensis*. *J. Nat. Prod.* 60, 808–810.

« B »

Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., Coppolino, MF. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-inflammatory Anti-allergy, Agents Med Chem*, (11): 52-64.

- Bagad YM, Umrkar AR, Tatia AU, Surana ST. (2011) Investigation of anti-inflammatory and analgesic activity of *Bride liaairyshawii* (Euphrbiaceae). *J pharm Res*, 4(5) :1326
- Balasundram, N., Sundram, K., and Samman, S. (2006). "Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses." *Food Chemistry*, 99(1), 191-203.
- Barnes PJ, Larin M. (1997) Mechanisms of disease - Nuclear factor-kappa b - A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.* ; 336 : 1066–1071..
- Barrett, P. (1996). *Growing and Using Lavender*. A Storey Country Wisdom Bulletin: US. 28p.
- BASER, K., HONDA, G., & MIKI, W. (1986). *Herb drugs and herbalists in Turkey*. Institute for the study of languages and cultures of Asia and Africa, Tokyo.
- Basli, A., Chibane, M., Madani, K., and Oukil, N. (2012). "Activité antibactérienne des polyphénols extraits d'une plante médicinale de la flore d'Algérie: *Origanum glandulosum* Desf." *Phytothérapie*, 10(1), 2-9.
- Beil W, Birkholz C, Sewing K.F. (1995) - Effects of flavonoids on parietal cell acid secretion gastric mucosal prostaglandin production. *Arzneimittel forschung*, 45 (6): 697-700.36
- Békro. Y. A, Janat. A, békro. M, Boua. B. B, trabi. F. H and Éhilé. E. (2007) Etude ethnobotanique et screening phytochimique de *Caesalpinia pulcherrima* (baill.) herend et zarucchi (Caesalpinaceae). *Sciences & nature*. 4 (2) : 217 – 225
- BENKACI-ALI F., BAALIOUAMER A., MEKLATI B.Y., CHEMAT F. (2007). Chemical composition of seed essential oils from Algerian *Nigella sativa* extracted by microwave and hydrodistillation. *Flavour & Fragrance Journal*.; 22: 148-153.
- Benkrief, R. (1990). *Inventaire ethnobotanique des plantes médicinales de l'Est algérien: étude chimique de " Hammada articulata" (Moquin) Iljin ssp. scoparia Pomel*. Etude chimique de 3 plantes néo-calédonniennes à monoterpénoïdes, Paris 5.
- BENZINE O. (2014). *Caractérisation par HPLC de quelques composés chimique de l'huile de nigelle (Nigella Sativa), et recherche d'une activité antimicrobienne*. Mémoire Pour l'obtention du Diplôme de master en Sciences des Aliments. Université Aboubekr Belkaid-Tlemcen;
- Bernard M, Couderc R, Cynober L. (2005) Les aliments traditionnels: Remèdes de bonne femme Ou pharmacopée du xxie siècle l'exemple de la curcumine. *Cah.Nutr. Diét.* 40 (6): 325-333.

Bisset, N. G. (ed.). (1994). *Matricaria flos*. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis. Stuttgart, Germany: Medpharm Scientific Publishers; Boca Raton, FL: CRC Press.

Boland, D. J., Brophy, J. J., and A. P. N. (1991) *House, Eucalyptus Leaf Oils*, , p23 ISBN 0-909605-69-6

BONNIER, G. (1990). *La grande flore en couleur*. Paris: Belin.

Bors, W., Michel, C., and Stettmaier, K. (1997). "Antioxidant effects of flavonoids." *Biofactors*, 6(4), 399-402.

BOSKABADY M.H., MOHSENPOOR N., TAKALOO N. (2010). Antiasthmatic effect of *Nigella Sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine*.; 17: 707-713.

Bouquet. A, Fouret. A, (1975) *Recherches chimiques préliminaires sur les plantes*

Bruneton J. (2009) *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris; Cachan : Éd. Tec & doc ; Éd. médicales internationales.

Bruneton J. (2009) *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris; Cachan : Éd. Tec & doc ; Éd. médicales internationales.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. (2011) *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12e éd. McGraw-Hill Medical;. 2084 p.

BURITS M., BUCAR F (2000). Antioxidant Activity of *Nigella sativa* Essential Oil. *Phytother*.; 14:323- 328. 61

« C »

Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Di Nardo G, et al. (2016) Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol*.;22(5):1877-83.

Charles, N.S., Peter, A.W., Derek, W.G. (2010). "Fundamentals inflammation" Cambridge University Press, p: 2-3.

Chattopadhyay, R.R., Sarkar, S.K., Ganguly, S., Medda, C. and Basu, T.K. (1992) Hepatoprotective activity of *O. sanctum* leaf extract against paracetamol induced hepatic damage in rats. *Indian Journal of Pharmacology* 24, 163.

COFER, (2010) Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens [Internet].

Colombet, Isabelle, Jacques Pouchot, Vladimir Kronz, Xavier Hanras, Loïc Capron, Pierre Durieux, et Benjamin Wyplosz, (2010). « Agreement between Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Hospital Practice ». *The American Journal of Medicine* 123, no 9 863.e7-13.

« **D** »

D'Antuono. L. F., A. Moretti., A.F.S. Lovato. (2002). «Seed yield, yield components, oil content and essential oil content and composition of *Nigella sativa* L. and *Nigella damascena* L.» *Industrial Crops and Products*, 15: 59-69.

Da Fonseca, G. Schwartzmann, J. Fischer, J. Nagel, D. Futuro, T. Quirico-Santos, and C. R. (2008). *Gattass, Surg. Neurol.*, 70, 259

Debuigne G, Couplan F, Debuigne G. (2006) *Petit Larousse des plantes qui guérissent : 500 plantes*. Paris : Larousse.

Debuigne G, Couplan F, Debuigne G. (2006) *Petit Larousse des plantes qui guérissent : 500 plantes*. Paris : Larousse,:

Dohare P., Garg U., et al. (2008) - Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. *BMC. Complement Altern. Med.* 8:55.

DOMINICZAK, A., LAZAR, D., DAS, A., & BOHR, D. (1991). Lipid Bilayer in genetic Hypertension. *Hypertension*, 18, pp. 748-757.

Donatien, C. (2009). Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes-extraction, identification d'alcaloïdes-caractérisation, quantification de polyphénols : Etude de leur activité antioxydante. Thèse de doctorat. Université de Bamako. pp 145.

Dupont, F. et Guignard, J.L. (2012) «Botanique:Les familles de plantes», Ed. Elsevier Masson SAS, Issy-les-Moulineaux Cedex, France, pp. 237–240.

Duraffourd, C., lapraz, J-C. (1997). *Les règles d'utilisation des huiles essentielles en thérapeutique*. Edition Phyto. 2000.

« *E* »

Edeas M. (2006) La curcumine. *Phytothérapie.*, 4(Issue 5) : 230–233

EL MEZAYEN R., EL GAZZAR M., NICOLLS M.R., MARECKI J.C., DRESKIN S.C., NOMIYAMA H. (2006). Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunol.*; 106(1): 72-81.

Elaine M Aldred BSc (Hons), DC, Lic. Ac, Dip Herb Med, Dip CHM, (2009) ... Kenneth Vall , en pharmacologie , (Réfé de définition et classe de mono terpène)

EL-FATATRY, H., & EL-ALFY, T. (1975, Février). Isolation and structure assignment of an antimicrobial principle from the volatile oil of *Nigella sativa* L. seeds. *Die Pharmazie* , 30 (2), pp. 109-111.

EL-OBEID, A., AL-HARBI, S., AL-JOMAH, N., & HASSIB, A. (2006). Herbal melanin modulates tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production. *Phytomedicine* (13), 324-333.

Elqaj M., Ahami A. et Belghyti D. (2007). La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. Journée scientifique "ressources naturelles et antibiotiques". Maroc.

Ernest Small et al .(2001). Herbes culinaires pour nos jardins de pays froid.

« *F* »

Farnsworth N. R., Akerele O., Bingel A. S., Soejarto D. D. et Guo Z. (1986). Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé* ., 64(2) : 159-164.

« *G* »

GELOT P., BARA-PASSOT C., GIMENEZ-ARNAU E., BENETON N., MAILLARD H., CELERIER P. (2012).Eruption bulleuse à l'huile de nigelle. *Annales de Dermatologie Vénérologie.*; 139: 287-91.

Genoux, E. (2011). Dérivés de flavonoïdes et de vérapamil comme ligands des transporteurs MRP1 et ABCG2: de la conception à l'activité anticancéreuse, Université de Grenoble.

Georgé, S., Brat, P., Alter, P., and Amiot, M.J. (2005). Rapid determination of polyphenols and vitamin C in plant derived product, *J.Agric.Food Chem*, 53: 1370-1373

Gerber, M., Boutron-Ruault, M.-C., Hercberg, S., Riboli, E., Scalbert, A., and Siess, M.- H. (2002). "Actualités en cancérologie: fruits, légumes et cancers. Une synthèse du réseau Nacre." *Bulletin du cancer*, 89(3), 293-312.

Ghedira K.,Goetz P.,Le jeune R.(2008).:Eucalyptus globulus labill,monographie médicalisé *Phytotherapie 6* :197-200.

GHEDIRA, K. (2006). La Nigelle cultivée : *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae). *Phytotherapie* , 4, 1-7

Gherib M., (2004) - Etude des activités antimicrobienne et antioxydante des huiles essentielle. *Sahariensis Artemisia*,, 11 : 1-20.

Ghosh, S., Saha, K., Dasgupta, S.C., Gomes, A. (2015). In vitro and In vivo Anti- Arthritic and Anti-Inflammatory Activity of Bungarus Fasciatus.Venom's Toxins: 2(1);p 5.

Gonçalves L.S., Leitão S.G., Monache F., (2001) - In vitro antiviral Effect of flavonoid-rich Against acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1. *Phytomedicine*,, 8 (6): 477-80.

Gould, *Environ. Health Perspect.*, 105, 978 (1997).

GREENISH, H. (1880). Contribution to the Chemistry of *Nigella sativa* (Vol. 10). *Pharmac J Trans*.

Guenther TM, Luo G: (2001) Étude du rôle de la voie de l'époxydation 2', 3'dans la bioactivation et la génotoxicité d'analogues alimentaires d'allylbenzène. *Toxicology*; 160: 47-58.

Gy S, Wélé A, Ndiaye M, Diatta W, Barbosa F S, Dièye A M, Touré M T, Bassène E, Faye B. (2008) -Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*Annona reticulata* (Annonaceae) sur l'oedème aigue de la patte de rat induit par la carragénine. *Pharmacopée et Médecine traditionnelle Africaines*, 15. p 23 – 25.

« H »

Halder, N., Joshi, N. and Gupta, S.K. (2003) Lens aldose reductase inhibiting potential of some indigenous plants. *Journal of Ethnopharmacology* 86, 113–116.

Hans W. K. 2007. 1000 plantes aromatiques et médicinales. Terre édition. p6-7.

Hiltunen R and Holm Y, (1999), *Essential oil of ocimum*, Ed :Basil :The genus ocimum, Harwood Academic Publishers, The Netherlands, p182 : (77-117)p.

Hopkins, W.G. (2003). *Physiologie végétale*. Edition Debock et lancier. Pp 276.

Hopkins, W.G. (2003). *Physiologie végétale*. Edition Debock et lancier. Pp 276.

Hörl WH. (2010) ; *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney*.
Pharmaceuticals ;3(7):2291-321.

Hostettmann K. (2015) Les plantes anti-âge: des plantes pour rester jeune plus longtemps. *Rev Med Suisse*; 11: 251-2

HOUGHTON, P., ZARKA, R., DE LAS HERAS, B., & HOULT, J. (1995). Fixed oil of *Nigella sativa* and eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation derived thymoquinone inhibit. *Planta medica* (61), 33-36.

Huaixiu Wen , Lei Jiang , Defang Zhang , Xiang Yuan , Jun Dang , Lijuan Mei , Yun Shao , Yanduo Tao . (2018). *Activité anti-inflammatoire des alcaloïdes totaux de l'hameçon Hypecoum leptocarpum .F. et Thoms* volume :14 Numéro ;56 , Page :397-403.

HUBERT R., (2007). *Les plantes aromatique et huiles essentielles à Grasse, Quatrième partie : les Lamiacée, Les basilics''Ocimum ssp''*, ‘‘Botanique- culture-chimie-production et marché’’ ; Ed. L’Harmattan, France (paris) ; P : 414 *Huiles essentielles* ; Microsoft ® Encarta1 ® 2009. © 1993-2008 Microsoft Corporation

« I »

ILHAN N., SEÇKIN D. (2005). Protective effect of *Nigella Sativa* seeds on CCL4–induced hepatotoxicité. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi*.; 19(3): 175-179.

Iserin P., Masson M., Restellini J. P., Ybert E., De Laage de Meux A., Moulard F., Zha E., De la Roque R., De la Roque O., Vican P., Deelesalle –Féat T., Biaujeaud M., Ringuet J., Bloth J. et Botrel A. (2001). Larousse des plantes medicinales : identification, préparation, soins. Ed Larousse. p10-12.

I-V. Akulina, L. E. Nikitina, R. S. Garaev, N. P. Artemova, A. V. Sergeev, and L. Yu. (2012). Dorofeeva, Fundam. Issled., 10 (2), 251

Izmestev, D. V. Sudarikov, O. G. Shevchenko, S. A. Rubtsova, and A. V. Kutchin, Russ. J. (2015).Bioorg. Chem., 41 (1), 77

« J »

Jackson, L., and Evers, B.M. (2006). Chronic inflammation and pathogenesis of GI and pancreatic cancers, in: The link between inflammation and cancer. Springer US, vol, 130, P, 39-65.

Jassim S.A., Naji M.A. (2003), - Novel antiviral agents: a medicinal plant Perspective., 95 (3): 412-27.

Juergens, UR., Dethlefsen, U., (2003). Anti-inflammatory activity of a 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. Respir. Med. 97: 250, 256.

« K »

Karthikeyan, K., Ravichandran, P. and Govindasamy, S. (1999) Chemopreventive effect of Ocimum sanctum on DMBA-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. Oral Oncology 35, 112–119

KassawC ,Wabe NT. (2012) PregnantWomen and Non-Steroidal Anti-InflammatoryDrugs:Knowledge, Perception and Drug Consumption Pattern DuringPregnancy in Ethiopia.North Am J Med Sci.;4(2):72-6.

Kehrl, W., Sonnemann, U., Dethlefsen, U., (2004). Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Laryngoscope. 114 (4):738-742

KESHRI G., SINGH M.M., LAKSHMI V., KAMBOJ V.J. (1995). Post-coital contraceptive efficacy of the seeds of *Nigella sativa* in rats. *Indian J Physiol Pharmacol.*; 39(1): 59-62.

Khan, N., Afaq, F. and Mukhtar, H. (2008) Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. *Antioxidants and Redox Signaling* 10, 475–510

Kirassian, C. (2015). *Le cassis et la reine des prés : deux plantes aux propriétés anti inflammatoires*. Thèse de doctorat. Université Claude-Bernard - Lyon (médecine – pharmacie), p 171.

Kochhar, A., Sharma, N. and Sachdeva, R. (2009) Effect of supplementation of tulsi (*Ocimum sanctum*) and neem (*Azadirachta indica*) leaf powder on diabetic symptoms, anthropometric parameters and blood pressure of non-insulin dependent male diabetics. *Studies on Ethno-Medicine* 3, 5–9.

KOUDJEGA K. (2004). Développement de stratégies de gestion intégrée de la fertilité des sols pour le basilic (*Ocimum basilicum* L.) Sur les exploitations de Darégal Equatorial ; Mémoire d'Ingénieur Agronome, IFDC Afrique / ESA -UL, P : 96

« *L* »

L. E. Nikitina, V. A. Startseva, N. P. Artemova, L. Y. Dorofeeva, I. V. Kuznetsov, S. A.

Lisovskaya, N. P. Glushko, and M. P. (2012). Kutyreva, *Pharm. Chem. J.*, 45, No. 11, 664

Lacoste S. (2004). *Les plantes qui guérissent*. Éditions Repères-santé.

Lafuente A, Guillaumon E, Villares A, Rostagno M A, Martinez J A. (2009) -Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation Research review*, 58:537–552, p 537.

Lakhani, S. R., DILL, S. A and FINLAYSON., Caroline J. (2009). *Basic pathology: an introduction to the mechanisms of disease*. London : Hodder Arnold.

Lancet. (2013) Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and uppergastrointestinales effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials.; 382(9894):769-79.

Laouer. H. (2004) Inventaire de la flore médicinale utilisée dans les régions de Sétif.Bejaia. Djelfa. Thèse de doctorat en écologie végétale. Uni. Sétif.

Lecerf J.-M. (2012) Effets métaboliques du Curcumin (obésité, lipides circulants, insulino-résistance, diabète et athérosclérose). *Phytothérapie* 10:100–104

Lee TK, Denny EM, JC Sanghvi, Gaston JE, ND Maynard, JJ Hughey, et al. (2009) Un signal paracrine bruyant détermine la réponse cellulaire de NF-kappaB au lipopolysaccharide. *Sci Signal*; 2: ra65.

Lee,S.J. ; Umamo, K. ;Shibamoto, T. ; Lee, K.G. (2005) *Food Chem.*, 91, 131-137.

Leung AY.and Foster S., (1996). *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics*, 2 nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.

Liu G, Yan Y-P, Zheng X-X, Xu Y-L, Lu J, Hui R-T, et al. (2014) Meta-analysis of nonsteroidalanti-inflammatorydrug use and risk of atrial fibrillation. *Am Cardiol.*;114(10):1523-9.

Loap S. (2008). *Curcuma (partie I)*. *Phytotherapie* 6: 22–28.

Lüllmann H, Mohr K, Duval D. (2006) *Atlas de poche de pharmacologie*. Paris : Flammarion médecinesciences.

« M »

M Sangeetha, K Kousalya, R Lavanya, cherkuku S chamundeeswari D , Uma Maheswara R. (2011). In vitro anti inflammatory and anti-arthritic .Activity of Leaves of CleodendronInerme *RJPBCS Volume 2(1) :822-827.*

M. D. Bachi and E. E. (1998). *Korshin, Synlett*, 2, 122

M. O. Anikeenok, L. E. Nikitina, and O. N. (2006). *Ilinskaya, Vestn. TOREA*, 1 (27), 23

M. R. V. Santos, F. V. Moreira, B. P. Fraga, D. P. De Sousa, L. R. Bonjardim, and L. J. (2011). *Quintans-Junior, Rev. Bras. Farm.*, 21 (4), 764

M. V. Sobral, A. L. Xavier, T. C. Lima, and D. Pergentino de Sousa, *Sci. (2014) World J.*, 2014, 35 78. L. E. Nikitina, *Doctoral Dissertation, Kazan*, 2001, 330 pp.

- Ma C, Y Wang, Dong L, Li M, Cai W. (2015) Effet anti-inflammatoire du resvératrol par la suppression des voies de signalisation NF-KB et JAK / STAT. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*; 47: 207-13.
- Ma Q, K Kinneer. (2002) Chimio-protection par des antioxydants phénoliques. Inhibition de l'induction du facteur de nécrose tumorale alpha dans les macrophages . *J Biol Chem* 277 : 2477-2484, .
- Macheix, J.J., Fleriet, A et Christian, A. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaire d'importance économique. PPTUR Lausanne.
- Madhuri, S. (2001) Studies on oestrogen induced uterine and ovarian carcinogenesis and effect of ProImmu in rats. PhD thesis, Rani Durgavati Vishwa Vidyalaya, Jabalpur, India
- MAGDY M.A, HANAN EL-A., NABILA EL-M. (2012). Thymoquinone: Novel gastroprotective mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.*; 697(1-3): 126-131.
- Malik MS., Sattar A., Khan SA., (1989). The fatty acids of indigenous resources from possible industrial applications. Part XVII: The fatty acid composition of the fixed oils of *Ocimum basilicum* and *Ocimum album* seeds. *Pakistan J Set Ind Res.* 32: 207–208.
- Mandal, S., Das, D.N., Kamala, D., Ray, K., Roy, G., Chaudhari, S.B. and Sahana, C.C. (1993) *Ocimum sanctum* Linn. – a study on gastric ulceration and gastric secretion in rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 37, 91–92.
- MARIOD A.A., IBRAHIM R.M., ISMAIL M., ISMAIL N. (2009). Antioxidant activity and phenolic content of phenolic rich fractions obtained from black cumin (*Nigella sativa*) seedcake. *Food Chemistry.*; 116: 306-312.
- MARTIN, G., DUEZ, H., BLANQUART, C., V, B., POULAIN, P., FRUCHART, J., et al. (2011). Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest* (107), 1423-1432
- Matyas ,C . ;Ackzell,1 . ;Samuel ,CJA .(2003). *Pinus sylvestris* –Lignes directrices techniques pour la conservation génétique et l'utilisation pour le pin sylvestre.
- Mazières B(2000). Guide pratique de rhumatologie. Paris : MMI,

MC Rousselet, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet (Mai 2005). Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). Programme d'histologie et d'embryologie et d'immunologie du premier cycle des études médicales

Meek IL, van de Laar MAFJ, Vonkeman HE. (2010) Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals*;3(7):2146-62.

MERFORT, I., WRAY, V., BARAKAT, H., HUSSEIN, S., NAWWAR, M., & WILLUHN, G. (1997). Flavonoid triglycerides from seeds of *Nigella sativa*. *Phytochemistry* (46), pp. 359-363.

Métali, Mouna et Kerras, Kheira. (2016) Etude des activités antibactériennes et antioxydantes des extraits d'*Ocimum basilicum* (basilic) dans la région de Ain Defla. Mémoire de Master. Khemis Miliana : Université Khemis Miliana, 113pages

Middleton. J.R., Chithan.K. (1986) - The impact of plant flavonoids on mammalian biology implications for immunity inflammation and cancer. *J. R. Soc. Med.*, 83 :159-160.

Millogo H., Guisson I. P., Nacoulma O. et Traore A. S. (2005). Savoir traditionnel et médicaments traditionnels améliorés. Colloque du 9 décembre. Centre européen de santé humanitaire –Lyon.

Mizushima Y and Kobayashi M (1968). Interaction of anti inflammatory drugs with serum proteins, especially with some biologically active proteins. *Journal of pharmacy and pharmacology* 20(1) 169-173

Mohammed, chenni. (2016) Etude comparative de la composition chimique de l'activité biologique et l'huile essentielle des feuilles du basilic "*Ocimum basilicum* .L " extraite par hydro-distillation et par micro-ondes. Thèse de doctorat : université Ahmed Benbella, Département de chimie, , 185pages

Mondal, S., Mirdha, B.R. and Mahapatra, S.C. (2009) The science behind sacredness of tulsi (*Ocimum sanctum* Linn.). *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 53, 291–306.

Montoro, P., Braca, A., Pizza, C., and De Tommasi, N. (2005). "Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species." *Food Chemistry*, 92(2), 349-355.

Moore N, Pollack C, Butkerait P. (2015) Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*;11:1061-75.

Mukherjee, R., Das, P.K. and Ram, G.C. (2005) Immunotherapeutic potential of *Ocimum sanctum* Linn. bovine subclinical mastitis. *Research in Veterinary Science* 79, 37–43.

Murakami Y, Shoji M, Hirata A, Tanaka S, Yokoe I, Fujisawa S. (2005) Le déshydrodiisoeugénol, un dimère de l'isoeugénol, inhibe l'activation du facteur nucléaire kappaB stimulée par les lipopolysaccharides et l'expression de la cyclooxygénase-2 dans les macrophages . Arch Biochem Biophys 434 : 326-332.

Muster D. (2005) -Médicaments de l'inflammation. Edition Elsevier. p 21-29.

« N »

Nagata N, Niikura R, Yamada A, Sakurai T, Shimbo T, Kobayashi Y, et al. (2016) Acute MiddleGastrointestinalBleedingRisk Associated withNSAIDs, AntithromboticDrugs, and PPIs:A Multicenter Case-Control Study. PLoS ONE [Internet].;11(3): e0151332.

Nair, V.D., Jaleel, C.A., Gopi, R., Gomathinayagam, M. and Panneerselvam, R. (2009) Antioxidant potential of Ocimum sanctum under growth regulator treatments. EurAsian Journal of BioSciences 3, 1–9.

NERGIZ, C., & OTLES, S. (2003). Some characteristics of Nigella sativa L. seed cultivated in Egypt and its lipid profile. Food Chemistry (83), pp. 63-68.

« O »

Ong K.C., Khoo H.E., (1997) - Biological effects of myricetin. Gen. Pharmacol.,, 29 (2): 121-6.

ORSI-LLINARES F. (2005) La nigelle, une épice d'intérêt médicinal. Thèse de Pharmacie. Université de Grenoble.

« P »

P. Ramaraju, D. Gergeres, E. Turos, S. Dickey, D. V. Lim, J. Thomas, and B. (2012) Anderson, Bioorg. Med. Chem. Lett., 22 (11), 3623

Pahlow, Mannfried (1993). Plantes curatives. Série éducative de Barron, Inc.,

Pahlow, Mannfried 1993. Plantes curatives. Série éducative de Barron, Inc.

Pamela L. (mars 1999) Crowell the journal of Nutrition ,Volume 129 numéro 3, , page 775S à 778S

Park J, Cho JY. (2009) Anti-inflammatory effects of ginsenosides from Panax ginseng and their structural analogs. Afr J Biotechnol.;8(16):3682-3690.

Patel PP, Patil PH. (2012) Anti-inflammatory activity of saponin rich fraction isolated from the Thespesia populnea (L.) leaves. Intl J Biomed Pharma Sci.;3(4):1526- 1532.

Pestova, D. V. Sudarikov, S. A. Rubtsova, and A. V. Kutchin, Russ. J. (2013). Org. Chem., 49 (3), 366

Phadke, S. and Kulkarni, S. (1989) Screening of in vitro antibacterial activity of Terminalia chebula, Eclapta alba and Ocimum sanctum. Indian Journal of Medical Sciences 43, 113–117.

Phillips DH (1994). DNA adducts derived from safrole, estragole and related compounds, and from benzene and its metabolites. IARC Sci Publ 125 (DNA Adducts: Identification and Biological Significance):131-40.

POUSSET L.J., (2004). « Plantes médicinales d’Afrique : comment les reconnaître et les utiliser ? » ; Ed. La calade, UE ; P : 287 (187-188)

Pushpangadan.P and George.V, (2012), « Basil »,In peter.K.V,Ed :Hand book of herbs and spices,Wood head publishing limited,Cambridge.UK,p55-72.

« Q »

Quezel P. et Santa S., (1962). Nouvelle flore de l’Algérie et des régions désertiques méridionales, Tome I. Ed CNRS. Paris. 565p.

« R »

RAFATI S., NIAKAN M., NASERI M. (2014).Anti-microbial effect of Nigella Sativa seed extract against staphylococcal skin infection. Med. J. Islam. Repub. Iran.; 28: 42.

RAMADAN M.F., KROH L.W., MORSEL T.J. (2003).Radical Scavenging Activity of Black Cumin (Nigella sativa L.), Coriander (Coriandrum sativum L.), and Niger (Guizotia abyssinica Cass.) Crude Seed Oils and Oil Fractions. J. Agric. Food Chem.; 51: 6961-6969.

RIAZ M., QAMAR S., CHOUDHARY F.M. ET PACK. J., (1999). *Sci. Ind – Res*; Vol 6; P: 332

Rivas da Silva, P. M. Lopes, M. M. Barros de Azevedo, D. C. Costa, C. S. Alviano, and D. S. (2012). *Alviano, Molecules*, 25, 6305

Russell R. (2001) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage—problems and solutions. *Postgrad Med J.* Feb;77(904):82-8.

« S »

S. Freiesleben and A. Jager, *Open Access J. Med.* (2014). *Aromat. Plants*, 3 (2), 1

SALEM E.M., YAR T., BAMOSA A.O., AL-QUORAIN A., YASAWY M.I., ALSULAIMAN R.M., RANDHAWA M.A. (2010). Comparative study of *Nigella Sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Saudi J. Gastroenterol.*; 16: 207-214.

SALEM M.I. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella Sativa* L. seed. *Int. Immunopharmacol.*; 5: 1749-1770.

Sella RN. (2014) Identification computationnelle des inhibiteurs de JAK2: une approche combinée de cartographie de pharmacophore et d'amarrage moléculaire. *Acta Anat*; 68: 473-508.

SFA. Société Française des Antioxydants. (2005). Conte rendu de la conférence polyphenols (23/24 NOV2005). Institut des corps gras. ITERG

Shankhajt D E, Dey Y N, Ghosh A K. (2010) -Anti-inflammatory activity of methanolic extract of *Amorphophallus Paeoniifolius* and its possible mechanism. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, ISSN 0975-6299 Vol.1. p 3-6.

Simon.J.E ;Morales.M.R ;Phippen.W.B ;Vieira.RR.F ;Hao.Z, (1999),« Basil :a source of aroma compounds and a popular culinary and ornamental herb »,In Janick,Ed :*Perspectives on new crops and new uses*,Ashes press ;Alexendria,VA,USA,p :499-505.

Singh, S. (1998) Comparative evaluation of antiinflammatory potential of fixed oil of different species of *Ocimum* and its possible mechanism of action. *Indian Journal of Experimental Biology* 36, 1028–1031

- Singh, S. and Majumdar, D.K. (1997) Evaluation of antiinflammatory activity of fatty acids of *Ocimum sanctum* fixed oil. *Indian Journal of Experimental Biology* 35, 380–383.
- Singh, S., Taneja, M. and Majumdar, D.K. (2007) Biological activities of *Ocimum sanctum* L. fixed oil – an overview. *Indian Journal of Experimental Biology* 45, 403–412.
- Škerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hraš, A. R., Simonič, M., and Knez, Ž. (2005). "Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities." *Food Chemistry*, 89(2), 191-198.
- Somkuwar, A.P. (2003) Studies on anticancer effects of *Ocimum sanctum* and *Withania somnifera* on experimentally induced cancer in mice. PhD thesis, Jawaharlal Nehru Krishi Viswavidyalaya, Jabalpur, India.
- Strang C. (2006). Larousse medical. Ed Larousse.
- SUSANTI N., BARLIANTO W., KALIM H., KUSUMA H.M.S.C. (2013). Asthma clinical improvement and reduction in the number of CD4+ CD25+ foxp3+ Treg and CD4+ IL10+ cells after administration of immunotherapy house dust mite and adjuvant probiotics and/or *Nigella Sativa* powder in mild asthmatic children. *IOSR-JDMS.*; 7: 50-59.

« *T* »

- Tesche, S., Metternich, F., (2008). The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. *Arch. Otorhinolaryngo.* 1265 (11):1355-1359
- Thèse Doctorat , Mansour Sadia (2014-2015). Evaluation de l'effet anti-inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium* L , *Artemisia herba alba* Asso , *Hypericum scarboides* – étude in vitro . *Apropos P* :01.
- Thiéfin G. (2003) Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose. *Gastroentérologie Clin Biol.*;27(5):498-510.
- TUTER, M., AKSOY, H., USTUN, G., RIVA, S., SECUNDO, F., & IPEKLER, S. (2003). Partial purification of *Nigella sativa* L. seed lipase and its application in hydrolytic reactions. Enrichment of γ -linolenic acid from borage oil. *J Am Chem Soc* (80), 273-241.

« U »

Ursini F., Tubaro F., Rong J., et al., (1999) - Optimization of nutrition: polyphenols and vascular protection ..., 57 (8): 241-9.

Uthurry C.A., Hevia D., Gomez-Cordoves C. (2011) Role of honey polyphenols in health. Journal of ApiProduct and ApiMedical Science 3(4) : 14 159.

« V »

VAHDATI-MASHHADIAN N., RAKSHANDEH H., OMIDI A. (2005).An investigation on LD50 and subacute hepatic toxicity of *Nigella sativa* seed extracts in mice. Pharmazie.; 60 (7): 544-547.

Verykokidou-Vitsaropoulou, E., and Vajias, C. (1986). "Methylated flavones from *Teucrium polium*." *Planta medica*, 52(05), 401-402.

Vijayalakshmi, (2011) in Evaluation des activités anti-inflammatoires et analgésiques de *Fumaria capreolata* et de *Crataegus oxycantha* . mémoire de Master en Biologie Génétique Appliquée ; Université Abderrahmane Mira de Bejaia.

Viorica H., (1987). Polyphenols of *Ocimum basilicum* L. *Chujul Med.* 60: 340-344

« W »

Wen Y-C, Hsiao F-Y, Chan KA, Lin Z-F, Shen L-J, Fang C-C. (2017) Acute Respiratory Infection and Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Case-Crossover Study. *J Infect Dis.*;215(4):503-9.

Weill, M., Lutfalla, G., Mogensen, K., Chandre, F., Berthomieu, A., Berticat, C., Pasteur, N., Phillips, A., Fort, P., Raymond, M., (2003). Insecticide resistance in mosquito vector. *Nature* 423, 136–137.

Wichtl M, Anton R. (2003) *Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Paris [u.a.] : Éd. Tec & Doc [u.a.].

WINKLER C., SCHROECKSNADEL K., LEDOCHOWSKI M., SCHENNACH H., HOUCHER B., FUCHS D. (2008). In vitro effects of Nigella Sativa seeds extracts on stimulated peripheral. Blood Mononucleated Cells Pteridines.; 19: 101-106.

Wiseman RW, Miller EC, Miller JA, Liem A (1987). Structure-activity studies of the hepatocarcinogenicities of alkenylbenzene derivatives related to estragole and safrole on administration to preweanling male C57BL/6J x C3H/HeJ F1 mice. Cancer Res 47(9):2275-83.

Wichtl M, Anton R. (2003) Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Paris [u.a.] : Éd. Tec & Doc [u.a.].

« Y »

Y Murakami, M. Shoji, S. Hanazawa, S. Tanaka, S. Fujisawa . (2003) Effet préventif du bis-eugénol, un ortho- dimère d' eugénol , sur l'activation du facteur nucléaire kappaB stimulée par les lipopolysaccharides et sur l'expression de cytokines inflammatoires dans les macrophages . Biochem Pharmacol 66 : 1061-1066,

Yadav VR, Prasad S, Sung B, Kannappan R, Aggarwal BB. (2010) Targeting inflammatory pathways by triterpenoids for prevention and treatment of cancer. Toxins.;2:2428-2466.

Yadava R.N., Tiwari L. (2005),- A potential antiviral flavone glycoside. J. Nat. Prod. Res., 7(2): 185-8.

Yassin NZ, Melek FR, Selim MA, Kassem IAA. (2013) Pharmacological activities of saponin-containing fraction derived from Gleditsia caspica Desf. methanolic fruit extract. Der Pharmacia Lettre.;5(2):247-253.

Yoshiki, Y., Kudou, S., Okubo, K. (1998). Relationship between chemical structures and biological activities of triterpenoid saponins from soybean. Biosci. Biotechnol. Biochem. 62, 2291–2299.

YOUSEFI M., BARIKBIN B., KAMALINEJAD M., ABOLHASANI E., EBADI A., YOUNESPOUR S., MANOUCHERHIAN M., HEJAZI S. (2013). Comparison effect of therapeutic of topical Nigella with Betamethasone and Eucerin in hand eczema. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.; 27: 1498-1504.

« Z »

ZAGHLOL D., KAMEL E., MOHAMMED D., ABBAS N. (2012). The possible toxic effect of different doses of *Nigella sativa* oil on the histological structure of the liver and renal cortex of adult male albino rats. *Egypt J Histol.*; 35(1): 127-136.

ZAOUI A., CHERRAH Y., MAHASSINI N., ALAOUI K., AMAROUCH H., & HASSAR M. (2002). Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine.*; 9: 69-74.