



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث 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

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : **Biologie Animale**

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 :

---

**Potentiels antioxydants et anti-inflammatoires de  
*Matricaria chamomilla* L.**

---



Présenté et soutenu par : ⇒ Ammari Hana

Le : 17/ 09/2020

⇒ Redouane Imane

⇒ Benlaksira Khaoula Khadidja



Jury d'évaluation :

**Président du jury :** ZAMA Djamila (Pr - UFM Constantine).

**Rapporteur :** AMRANI Amel (MCA- UFM Constantine).

**Examineur :** BELMAHI. M.H (D- UFM Constantine).

***Année universitaire  
2019-2020***

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا يَفْسَحِ اللَّهُ لَكُمْ  
وَإِذَا قِيلَ انشُزُوا فَانشُزُوا يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ  
دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ ﴾

- سورة المجادلة ، الآية 11 -

صدق الله العظيم

# Remerciements



Le thème de cette mémoire a été proposé et réalisé sous la direction de **Madame Amrani Amel** du Faculté des sciences de la nature et de la Vie, Université Frères Mentouri Constantine.

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 spéciales et notre vive reconnaissance à notre promotrice **Madame Amrani Amel**, pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique. Merci pour leur gentillesse, précieux conseils et leur soutien à tous les instants et la confiance qu'elle nous a accordée, nous a permis de réaliser ce travail, et surtout merci pour vos qualités scientifiques et humaines qui resteront pour nous l'exemple.

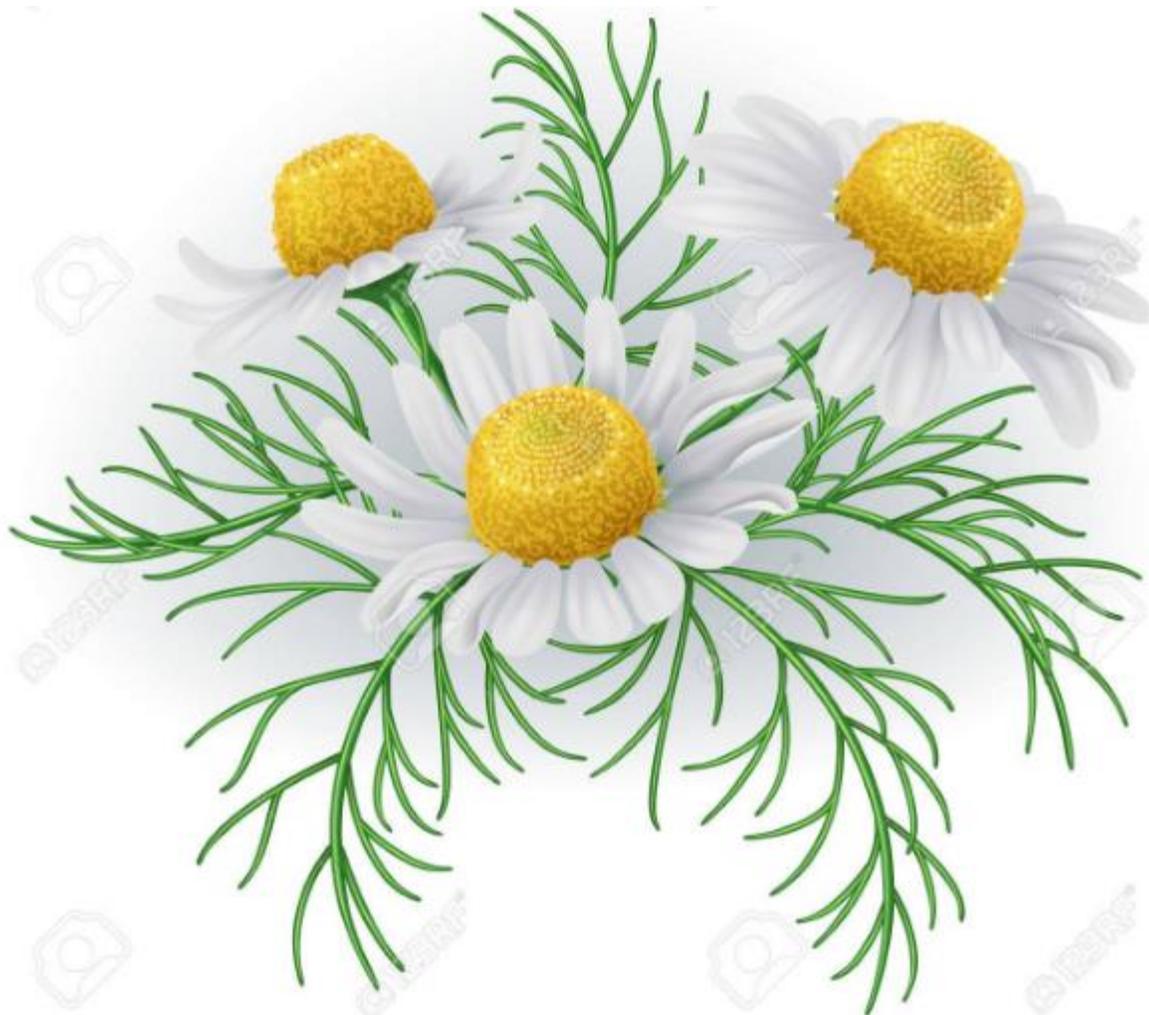
Nous tenons à remercier les membres du jury d'avoir consacré de leur temps à la lecture de ce manuscrit, et d'accepter de juger et d'évaluer ce travail.

Nos remerciements s'adressent aussi à tout le personnel du département de Biologie animale de l'Université Frères Mentouri Constantine,

à toutes personnes qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

**AMMARI HANA  
REDOUANE IMANE  
BENLAKSIRA KHAOULA KHADIDJA**

# Dédicaces





Tout d'abord, je remercie "Allah" le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de plusieurs Années d'études à :

À mes plus chers au monde et respectueux parents en récompense de leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leur clairvoyance qui m'ont servi et me serviront ; que dieu les garde et les protège ;

À mes chères sœurs et frères : Zahra, Salima, Ameer et Ahmed pour leurs encouragements, leur appui permanent et leur soutien moral,

sans oublier les petits poussins d'amour : Hanine, Djinane, Khalil

À ma chère grand-mère et tout ma famille

À mes plus proches amies le modèle de fidélité :

Spécialement, La plus belle Boutheina avec son soutien moral chaque jour

Anfel mon amie intime , Zeineb et Ghoziene

et mes autres amies

Merci d'être toujours là pour moi.

Tous mes amis du travail Imane et Khawla , tout en leur souhaitant la réussite dans tout ce qu'ils entreprennent

À tous mes collègues de la promotion de Master II Toxicologie et santé de faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université des Frères Mantouri constantine 1 et je leur souhaite beaucoup de réussite.

À toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment

À moi-même

Hana

Je dédie ce modeste travail à :

Tout d'abord louange à **Allah** qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas.

À la lumière de mes yeux, **MA MERE** qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour ses sacrifices et son soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.

À mon **CHER PERE** qui m'encourage toujours et qui me soutient toujours, sa présence auprès de moi ne me laisse manqué de rien que Dieu me garde mon père, je lui souhaite longue vie et bonne santé

Puis je dédie ce travail à :

Mes frères : **Seif, Raid**

À tous mes **oncles**, mes **tantes** et mes **cousins** et mes **voisins**

À tous les membres de la famille **REDOUANE** et **LALAOUI**

À mes **collègues** et mes **amies**

À toute la promotion de Toxicologie 2020

À tous qui m'ont aidé pour accomplir ce modeste travail.

**Imane**

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

## Mon Père MOHAMMED

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, L'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu Pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et Nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as Consentis pour mon éducation et ma formation.

À **ma mère chafia**, décédée trop tôt, qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, elle apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours priée pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !

À mon très cher frère **Zinou**

À ma très chère sœur **Sara Amina**

à ma chère cousine **Oumnia**

à mes deux chères tantes **Warda** et **Yasmina**

à tous les membres de la famille **Benlaksira** et **Boulmaali**

Spécialement à mes fidèles amies : **Maroua**, **Sara**, **Rania**, **Kenza**, **Noudjoud**, **Hana**, **Imane**, **Chaima**, **Anfel**, **Rym**, **Khaoula**, **fifi**.

Enfin je le dédie à **moi-même**

**Khaoula**

# Sommaire



# Sommaire

➤ Remerciements	
➤ Dédicaces	
➤ Liste des abréviations	
➤ Listes des Figures	
➤ Liste des Tableaux	
➤ Introduction .....	01

## I. *Matricaria chamomilla* L.

I.1. Présentation de la plante étudiée .....	03
1.1. Description botanique .....	03
1.2. Taxonomie .....	03
1.3. Noms vernaculaires .....	04
1.4. Culture de <i>Matricaria chamomilla</i> L. ....	04
1.5. Habitat et répartition géographique .....	05
1.6. Utilisation traditionnelle de la plante .....	05
1.7. Mécanisme d'action de <i>Matricaria chamomilla</i> L. ....	07
I.2. Composition chimique .....	08
2.1. Les composés phénoliques .....	11
2.1.1. Les principales classes des composés phénoliques .....	12
2.1.1.1. Les acides phénoliques .....	12
2.1.1.2. Les flavonoïdes .....	12
a- Flavones .....	13
• Apigénine .....	14
• Lutéoline .....	16
b- Flavonols .....	16
• Quercétine .....	16

2.1.1.3. Les coumarines .....	16
2.1.2. Métabolisme des composés phénoliques.....	17
2.1.2.1. La phase I .....	17
2.1.2.2. Phase II .....	17
2.2. Les composés terpéniques .....	19
2.2.1. Chamazulène .....	19
2.2.2. (-)- $\alpha$ -Bisabolol .....	20

## **II. Inflammation**

II.1. Historique .....	21
II.2. Définition .....	22
II.3. Manifestation clinique .....	22
II.4. Etiologie .....	23
II.5. Types de l'inflammation .....	24
5.1. L'inflammation aiguë .....	24
5.1.1. Phase vasculaire (phase d'initiation) .....	26
5.1.2. Phase cellulaire (phase d'amplification) .....	27
5.1.3. Phase de résolution (phase de terminaison) .....	30
5.2. L'inflammation chronique .....	31
II.6. Médiateurs de l'inflammation .....	31
6.1. Amines et peptides vaso-actives .....	33
6.2. Cytokines pro-inflammatoires .....	33
6.3. Radicaux libres et produits dérivés .....	34

6.4. Système du complément .....	34
6.5. Cytokines anti-inflammatoires .....	34
<b>II.7. Anti-inflammatoires .....</b>	<b>38</b>
7.1. Anti-inflammatoire synthétiques .....	38
7.1.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens .....	38
7.1.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens .....	40
7.2. Anti-inflammatoires naturels .....	41
• L'inflammation comme cible thérapeutique des anti inflammatoires naturels .....	44

### **III. Stress oxydatif et antioxydants**

<b>III.1. Le stress oxydant .....</b>	<b>46</b>
<b>1.1. Radicaux libres .....</b>	<b>47</b>
<b>1.2. Les espèces réactives oxygénées des radicaux libres .....</b>	<b>48</b>
<b>1.2.1. Les espèces réactives oxygénées radicalaires .....</b>	<b>49</b>
1.2.1.1 L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) .....	49
1.2.1.2 Monoxyde d'azote ( $NO^\circ$ ) .....	49
1.2.1.3 Radical Hydroxyle ( $OH^\circ$ ) .....	49
<b>1.2.2. Les espèces réactives oxygénées non radicalaires .....</b>	<b>50</b>
1.2.2.1. Le peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$ .....	50
1.2.2.2. L'oxygène singulet ( $^1O_2$ ) .....	50
1.2.2.3 Peroxynitrite ( $ONOO^-$ ) .....	51
<b>1.3. Les Principales sources des espèces réactives d'oxygènes .....</b>	<b>51</b>
1.3.1. Sources d'oxydants endogènes .....	51
1.3.1.1 La mitochondrie .....	51
1.3.1.2 Les enzymes .....	54

a- Xanthine Oxydase .....	54
b- NADPH Oxydase .....	55
1.3.1.3 Le réticulum endoplasmique .....	56
1.3.1.4 Le peroxysome .....	57
1.3.1.5 Autres sources .....	57
1.3.2 Sources d'oxydants exogènes .....	58
1.4. Les dommages oxydatifs .....	59
1.4.1 Oxydation de l'ADN .....	60
1.4.2. Oxydation des composés lipidiques .....	61
1.4.3. Oxydation des protéines .....	62
1.4.4. Oxydation du glucose .....	63
<b>III.2. Le défense antioxydant .....</b>	<b>64</b>
2.1. Antioxydants enzymatiques .....	64
2.1.1 Les superoxydes dismutases (SOD) .....	65
2.1.2 Les catalases (CAT) .....	66
2.1.3 Les glutathion peroxydases (GPx) .....	66
2.1.4 Les glutathion réductases (GRD) .....	66
2.2. Antioxydants non-enzymatiques .....	67
2.2.1. Antioxydants non-enzymatiques d'origine endogène .....	67
2.2.1.1. Glutathion (GSH/GSSG) .....	67
2.2.1.2. Acide urique .....	68
2.2.1.3. Bilirubine .....	68
2.2.2. Antioxydants non-enzymatiques d'origine exogène .....	69

2.2.2.1. Vitamine C .....	69
2.2.2.2. Vitamine E .....	70
2.2.2.3. Caroténoïdes .....	70
2.2.2.4. Polyphénols .....	70
2.2.2.5. Zinc .....	71
III.3. Relation entre Inflammation et stress oxydatif .....	71

#### **IV. Méthodes d'évaluation de l'effet anti inflammatoire et antioxydant de *Matricaria chamomilla* L.**

IV.1. Methodes d'évaluation de l'effet anti inflammatoire d'une plante medicinale..	74
1.1. Méthodes d'évaluation de l'activité anti inflammatoire .....	74
1.1.1. <i>In vivo</i> .....	75
1.1.1.1. Inflammation aiguë .....	75
a- Œdème de la patte induit par la carraghénine .....	75
b- Œdème de l'oreille induit par l'oxazolone chez la souris .....	76
c- Œdème de la patte induit par l'histamine / 5-HT .....	76
d- Tests de pleurésie .....	76
e- Œdème de la patte induit par les lipopolysaccharides (LPS) .....	77
f- Œdème auriculaire induit par l'acide arachidonique .....	77
1.1.1.2 Inflammation Chronique .....	77
a- Le granulome induit par les granules de coton chez le rat .....	77
b- Œdème de la patte induit par le formol .....	78
c- Arthrite induite par adjuvant de Freund (CFA) .....	78
1.1.2. <i>In Vitro</i> .....	79
1.1.2.1. Dénaturation protéique .....	79
1.1.2.2. Stabilisation membranaire .....	80

1.1.2.3.	Inhibition des enzymes .....	81
1.1.2.4.	Essai d'inhibition de la lipooxygénase .....	81
1.1.2.5.	Essai d'inhibition de la hyaluronidase .....	81
1.1.2.6.	Essai de l'inhibition de la production d'oxyde nitrique .....	82
1.2.	Mécanismes d'action des plantes à potentiel anti-inflammatoire .....	82
1.2.1.	Inhibition des 15-lipoxygénases (LOX) .....	83
1.2.2.	Inhibition de NOS .....	83
1.2.3.	Inhibition de COX .....	83
1.2.4.	Inhibition de la phospholipase A2 .....	83
1.2.5.	Inhibition des cytokines pro-inflammatoires .....	83
1.2.6.	Modulation de l'expression génique pro-inflammatoire .....	84
1.3.	Effet anti inflammatoire de <i>Matricaria chamomilla</i> L. ....	84
1.3.1.	Effet anti-inflammatoire de la Chamazulène .....	84
1.3.2.	Effet anti-inflammatoire de la (-)- $\alpha$ -Bisabolol .....	85
1.3.3.	Effet anti-inflammatoire des Flavonoids .....	85
1.3.3.1.	Effet anti-inflammatoire de l'Apigénine-7-glucoside .....	85
1.3.3.2.	Effet anti-inflammatoire de la quercétine .....	86
1.3.3.3.	Effet anti-inflammatoire de la Luteolin .....	89
VI.2.	Méthodes d'évaluation de l'effet anti oxydant d'une plante medicinale ....	91
2.1.	Méthodes d'évaluation de l'activité anti oxydant .....	92
2.1.1.	In vivo .....	93
2.1.1.1.	Test de peroxydation lipidique (LPO) .....	93
2.1.1.2.	Estimation du glutathion réduit (GSH) .....	93
2.1.1.3.	La capacité de réduction ferrique du plasma (FRAP) .....	94
2.1.1.4.	Dosage de la glutathion S-transférase (GST) .....	94
2.1.1.5.	Détermination de l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) .....	94

2.1.2. In vitro .....	94
2.1.2.1. Activité de piégeage du DPPH .....	95
2.1.2.2. Test de piégeage des radicaux anioniques superoxyde (SO) .....	96
2.1.2.3. Test de piégeage des radicaux hydroxyles (HO·) .....	96
2.1.2.4. Paramètre antioxydant total de piégeage des radicaux (TRAP) .....	96
2.1.2.5. Méthode de réduction du pouvoir ferrique / antioxydant (FRAP) .....	97
2.1.2.6. Méthode de la xanthine oxydase .....	98
2.1.2.7. Dosage de la peroxydation lipidique microsomale ou de l'acide thiobarbiturique (TBA) .....	98
2.1.2.8. Activité d'élimination de l'oxyde nitrique (NO) .....	98
2.2. Effet anti oxydant de <i>Matricaria Chamomilla</i> L. ....	98
2.2.1. Effet de l'α-bisabolol .....	98
2.2.2. Effet de Chamazulène .....	99
2.2.3. Effet de l'extrait de <i>Matricaria Chamomilla</i> L. ....	99
➤ <b>Conclusion générale et perspectives</b> .....	100
➤ <b>Références Bibliographiques</b> .....	102
➤ <b>Résumé</b>	



# Liste des Abréviations

## Liste des abréviations

**AA** : Acide Arachidonique.

**ABTS** : L'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique).

**ACTH** : Adrénocorticotrophine.

**ATP** : Acide adénosine-triphosphorique.

**BHA** : Hydroxyanisole butylé.

**BHT** : Hydroxytoluène butylé.

**BMC** : Les cellules mononucléaires sanguines périphériques normales.

**APX** : Ascorbate Peroxidase.

**Ca<sup>2+</sup>** : ATPase Protéine de transport dans la membrane plasmique des cellules et fonctionne pour éliminer le calcium (Ca<sup>2+</sup>) de la cellule.

**AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien.

**AIS** : Anti Inflammatoire Stéroïdien.

**AKT-NF-κB** : Serine/threonine kinase.

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique.

**AGE** : Equivalent d'Acide Gallique.

**AGPI** : Acides Gras Poly-Insaturés.

**CAT** : Catalase.

**CDNB** : 1-Chloro-2,4-dinitrobenzène.

**CD80** : Cluster de différenciation 80.

**CFA** : Arthrite induite par adjuvant de Freund.

**CO<sub>2</sub>** : Dioxyde de Carbone.

**COX 1** : Cyclooxygénase-1.

**COX 2** : Cyclooxygénase-2.

**CYP** : Cytochromes P450.

**CU** : Cuivre.

**CXCL2** : Chemokine ligand 2.

**CXCL8** : Chemokine ligand 8.

**CXCL9**: Chemokine ligand 9.

**DAG** : Diacylglycérol.

**DPPH** : 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl.

**DTNB** : 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoic.

**EAG** : Equivalent d'Acide Gallique.

**EAT** : La thyroïdite auto-immune expérimentale.

**EDTA** : Acide éthylène-diamine-tétracétique.

**FRO** : Formes réactives de l'oxygène.

**ER** : Réticulum Endoplasmique.

**ERK**: Kinase de régulation de signal extracellulaire.

**FRA** : Formation d'ions ferreux à partir du réactif.

**ETC**: La chaîne de transport d'électrons.

**GPX** : Glutathion peroxydases.

**GR** : Récepteurs des glucocorticoïdes.

**GRD** : Glutathion réductase.

**GSH** : Glutathion réduit.

**GSSG** : Glutathion oxydé.

**HA** : Acide hyaluronique.

**hCBMC**: mastocytes de culture dérivés de sang de cordon ombilical humain.

**HClO** : Acide Hypochlorite.

**HLE** : Elastase Leucocytaire Humaine.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.

**HO-** : Groupes hydroxyle.

**HO** : Anion hydroxyle.

**HUVEC** : Cellules endothéliales de veine ombilicale humaine.

**IFN** : Interférons.

**IL-1** : Interleukine 1.

**IL-1 $\beta$**  : Interleukine 1-Béta.

**IL-2** : Interleukine 2.

**IL-3** : Interleukine 3.

**IL-4** : Interleukine 4.

**IL-6** Interleukine 6.

**IL-8** Interleukine 8.

**IL-10** : Interleukine 10.

**IL-13** : Interleukine 13.

**IL-12** : Interleukine 12.

**IL-17** : Interleukine 17.

**IMS** : Espace mitochondrial intermembranaire.

**iNOS** : Oxyde Nitrique.

**JAK2** : Janus Kinase 2.

**Kg** : Kilo Gramme.

**L7G** : Glycosylée lutéoline-7-glucoside.

**LDL** : Lipoprotéines de basse densité.

**LPO** : Peroxydation lipidique.

**LOX** : Lipoxygénases.

**LPS** : Lipopolysaccharide.

**LT** : Leucotriène.

**LT4B** : Leucotriène 4B.

**L7G** : Lutéoline-7-glucoside.

**MCP-1** : Monocyte chemoattractant protein-1.

**MDA** : Malondialdéhyde.

**MIF**: Facteur inhibiteur de la migration des macrophages.

**mL** : Millilitre.

**MMP** : Métalloprotéinase Matricielle.

**MPO** : Méloperoxydase.

**NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

**NADP +** : Nicotinamide adénine di nucléotide phosphate.

**NBT**: Nitro blue terazolium.

**NF kappa B**: NF kappa B: Le facteur de transcription nucléaire kappaB.

**Nm** : Nanomètre.

**NOS** : Oxyde nitrique synthase.

**NO°**: Oxyde nitrique.

**NO3-**: Peroxynitrite.

**NOX**: Oxyde d'azote.

**1O2**: Oxygène singulet.

**O2°-**: **Anion** superoxyde.

**ONOO-**: Peroxynitrite.

**PAF** : Facteur activateur des plaquettes.

**PAI-1** : Inhibiteur 1 de l'activateur plasminogène.

**PBMC** : Cellules Mononucléaires Sanguines périphériques.

**PGA** : Acide Phospho Glycérique.

**PGE2** : Prostaglandine E2.

**PH** : Potentiel d'Hydrogène.

**PI3K**: Phosphatidylinositol-3-kinase.

**PKC** : Phospho-protéine kinase C.

**PRDX** : Peroxiredoxines.

**PSI** : Le photosystème I.

**PSII** : Le photosystème II.

**ROH** : Radical alcooxyde.

**RNS**: Reactives nitrogen species.

**SOD**: Superoxyde dismutase.

**ROO°**: Akylperoxydes.

**ROS** : Espèces réactives de l'oxygène.

**SH**: Groupements Sulfhydryles.

**STAT3:** Transducteur de signal et activateur de transcription 3.

**STAT4:** Transducteur de signal et activateur de transcription 4.

**TH1:** T-helper 1.

**TH2:** T-helper 2.

**TLR4:** Récepteur de type Toll 4.

**TNF:** Facteur de nécrose tumorale.

**TRAP:** Antioxydant total de piégeage des radicaux.

**TRXP :** Thiorédoxine peroxydases.

**TRX2:** Thiorédoxine 2.

**TYK2:** Tyrosine Kinase 2.

**UO :** L'urate oxydase.

**UV :** Ultraviolet.

**VCAM-1 :** Molécule d'adhésion de la cellule vasculaire.

**XO :** Xanthine oxydase.

**XOR :** Xanthine oxydoréductase.

**Zn :** Zinc.



# Liste des Figures

# Liste des figures

**Figure 1.** *Matricaria chamomilla* L.

**Figure 2.** Métabolites secondaires de *M. chamomilla*.

**Figure 3.** Structure de base des flavonoïdes et leurs classes.

**Figure 4.** Classes, sous-classes et sources naturelles de flavonoïdes.

**Figure 5.** Structures de l'apigénine et de ses dérivés glycosidiques, glucuronides, acétylés et esters méthyliques ainsi que certains biflavonoïdes de l'apigénine.

**Figure 6.** Structure moléculaire et fonctions physiologiques de l'apigénine.

**Figure 7.** Structure de quercétin.

**Figure 8.** Voie métabolique des phénols chez l'homme.

**Figure 9.** Transformation de la matricine en chamazulène pendant la distillation de *Matricaria chamomilla*.

**Figure 10.** Structure de (-)- $\alpha$ -Bisabolol.

**Figure 11.** Les composants des réponses inflammatoires aiguës et chroniques et leurs principales fonctions.

**Figure 12.** Les principales étapes de l'inflammation aiguë.

**Figure 13.** Formation d'exsudats et de transsudats.

**Figure 14.** Les étapes de la phase cellulaire.

**Figure 15.** Processus majeur d'inflammation aiguë et résolution.

**Figure 16.** Modes d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

**Figure 17.** Cibles des anti-inflammatoires naturels dans l'inflammation.

**Figure 18.** Stress oxydant : déséquilibre entre radicaux libres et antioxydants.

**Figure 19.** La formation des radicaux libres.

**Figure 20.** Sources Endogènes et Exogènes des ROS.

**Figure 21.** Sources endogènes d'espèces réactives.

**Figure 22.** Structure de la mitochondrie et fonctionnement de la chaîne respiratoire et de la phosphorylation oxydative.

**Figure 23.** Processus enzymatique catalysé par la xanthine oxydase.

**Figure 24.** Structure des Nox et Duox.

**Figure 25.** La NADPH Oxydase (Nox-2) des phagocytes.

**Figure 26.** Conséquences cellulaires du stress oxydant.

**Figure 27.** Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules.

**Figure 28.** Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.

**Figure 29.** Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire.

**Figure 30.** les paramètres utilisés dans les défenses antioxydantes.

**Figure 31.** Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par les systèmes de défenses antioxydantes.

**Figure 32.** La superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion réductase (GR) et la catalase (CAT) sont les principaux systèmes de défense enzymatiques endogènes de toutes les cellules aérobies.

**Figure 33.** Le glutathion, système antioxydant endogène cellulaire.

**Figure 34.** Génération d'acide urique et d'anion superoxyde par la xanthine oxydase.

**Figure 35.** Mécanisme de l'activité de piégeage des radicaux de l'acide ascorbique.

**Figure 36.** L'effet antioxydant de la vitamine E.

**Figure 37.** Relations entre ROS, stress oxydatif, inflammation, physiologie et pathologie cellulaires.

**Figure 38.** Schéma d'évaluation préclinique de l'activité anti-inflammatoire aiguë.

**Figure 39.** la quercétine bloque l'inflammation induite par le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).

**Figure 40.** Illustration schématique de diverses voies de signalisation inflammatoires ciblées sur la lutéoline.

**Figure 41.** Réaction radicalaire 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.

**Figure 42.** Formation d'un radical peroxyde à partir d'ABAP.

**Figure 43.** Mécanisme de réaction pour le test FRAP en présence d'un antioxydant.



# Liste des Tableaux

# Liste des Tableaux

**Tableau 1.** Les multiples usages traditionnels de *Matricaria chamomilla*.L. dans le monde.

**Tableau 2.** Principales propriétés de la matricaire avec le mode d'activité et les principes actifs.

**Tableau 3.** Tableau des constituants chimiques principaux des capitules de matricaire.

**Tableau 4.** Des composés phénoliques et leurs activités biologiques.

**Tableau 5.** Les effets de médiateurs dans le processus inflammatoire.

**Tableau 6.** Comparaison entre COX1 et COX2.

**Tableau 7.** Exemples des anti-inflammatoires naturels et leurs principes actifs, effets pharmacologiques et le mode d'action.

**Tableau 8.** Synthèse des principales EOR rencontrées dans la cellule, leurs caractéristiques, les EOR qu'elles sont susceptibles d'engendrer, les cibles biologiques qu'elles attaquent, et leur demi-vie.



# Introduction



## Introduction

---

Depuis plusieurs années, l'homme qui vit côte à côte avec les plantes, est habitué à les consommer pour leurs propriétés médicinales et nutritives. Les produits naturels présentent un grand intérêt comme matière première destinée aux différents secteurs d'activité tels que : le cosmétique, la pharmacie, l'agroalimentaire, le phytosanitaire et l'industrie (El hilah et al., 2016). Ainsi, même actuellement, malgré le progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement, en l'absence d'un système médical moderne (Khouchlaa et al., 2016). En effet, il existe environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales différentes (Benkhniq et al 2010).

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme à diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse, caractérisé par la rougeur, l'œdème, la fièvre, la douleur et la perte de fonction. Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens comme l'aspirine. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation au long cours (Rahmani et al., 2016). De ce fait la recherche de substances d'origine végétale douées d'activités anti-inflammatoires s'avère très utile pour l'amélioration de la santé humaine.

Traiter l'inflammation en phytothérapie n'est pas toujours aisé. En effet, la matière médicale ne contient pas de corticoïde ou d'antiinflammatoire non stéroïdien (AINS), mais des drogues végétales à constituants et effets épars. Les anti-inflammatoires végétaux sont opposés *in vitro* ou *in vivo* à des inflammations provoquées chez l'animal. Il existe des études cliniques, mais c'est encore très souvent les notions traditionnelles qui dominant. Pourtant, la pharmacologie essaie souvent avec succès de montrer un des effets anti-inflammatoires expérimentaux d'une drogue chez l'animal et quelques fois l'oppose à l'indométhacine (Goetz, 2011).

Tout processus agressif conduisant à une lésion tissulaire déclenche à partir du réseau vasculaire une hypoxie réactionnelle et une réaction inflammatoire plus ou moins intense et dont le stress oxydatif joue un rôle dans sa genèse et son entretien au sein du territoire lésé. Ce processus agressif est lié à un déséquilibre des échanges ioniques transmembranaires, des activités enzymatiques et des processus d'oxydoréduction (Zeghal et al., 2013). L'inflammation et le stress oxydatif sont associés à un certain nombre de maladies chroniques, notamment le diabète, les complications du

## Introduction

---

diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives, les maladies hépatiques alcooliques, les maladies rénales chroniques, le cancer et le vieillissement (Biswas, 2016).

L'Algérie est reconnue par sa diversité variétale en plantes médicinales et aromatiques dont la plupart existent à l'état spontané, ainsi que par l'utilisation populaire dans l'ensemble des terroirs du pays. La *Matricaria chamomilla* L. une plante appartenant à la famille des Astéracées, occupe une place de choix chez les herboristes, est considérée comme l'une des plus importantes des plantes médicinales, en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, antispasmodiques, antibactériennes, antiallergiques et antioxydants. Le pouvoir d'assainissement de cette herbe est dû au résultat de l'interaction de ses composants (Buono-Core, 2011 ; Jabri et al., 2015).

C'est dans ce but s'inscrit le présent travail de recherche qui consiste à étudier l'activité pharmacologique de l'espèce *Matricaria chamomilla* L. connu en Algérie sous le nom d'Elbabounej. Ainsi, Apprécier la corrélation entre les constituants chimiques et leurs effets antioxydants et anti inflammatoires *in vitro* et *in vivo*.

Donc la procédure de travail va être menée de façon graduelle en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est destiné à la présentation botanique de la plante *Matricaria chamomilla* L. et sa composition chimique ;
- Le deuxième chapitre traite l'inflammation ainsi que les anti-inflammatoires ;
- Le troisième chapitre concerne le stress oxydatif et les antioxydants ;
- Le quatrième chapitre comporte les méthodes d'évaluation de l'activité anti inflammatoire et anti oxydant de *Matricaria chamomilla* L.

Et enfin, une conclusion résumant l'essentiel du travail.



# Chapitre I



## 1. Présentation de la plante étudiée

### 1.1. Description botanique

La matricaire est une plante annuelle, aromatique, herbacé et légèrement fruité de la famille Astéraceae (Piri et al, 2019 ; Bayati Z et al, 2014) mesurant entre 15 et 80 cm de hauteur. Sa tige est dressée et rameuse, avec des feuilles alternes bipennées ou tripennées avec un pavillon long et linéaire, légèrement pubescent à glabre (Lim, 2013). Les fleurs sont jaunes au centre et blanches à l'extérieur, groupées en capitules solitaires. Le fruit est petit et de couleur blanc jaunâtre (Figure 1). (Cardenas, 2017)



**Figure 1.** *Matricaria chamomilla* L. (Wiki Loves Africa, 2017)

### 1.2. Taxonomie

Ce classement se réfère à la classification botanique suivante:

**Domaine :** Biota

**Règne :** Plantae

**Clade :** Tracheophyta

**Régne :** Plantae

**Clade :** Tracheophyta

**Sous-Classe :** Magnoliidae

**Ordre** : Asterales

**Famille** : Asteraceae

**Sous-Famille** : Asteroideae

**Genre** : *Matricaria* L.,

**Espèce** : *Matricaria chamomilla* L., (*Matricaria chamomilla* in GBIF Secretariat, 2019)

### 1.3. Noms vernaculaires

⇒ En France : Camomille

⇒ En Anglais : Chamilla (Balagizi et al., 2005)

⇒ En Arabe : Babounej- Amlal (Rhattas et al., 2016)

⇒ En Almande : Camomile, Wild Chamomile

⇒ En Italie : Camomilla commune, Camomilla, Camomirra

⇒ En USA : Hungarian Chamomile, German Chamomile (Ross, 2001)

### 1.4. Culture de *Matricaria chamomilla* L.

Il faut espacer les plants de 15 à 30 cm. Il ne nécessite pas de grandes quantités d'engrais, mais selon les résultats des tests de sol, il faut ajouter de petites quantités d'azote, de phosphore et de potassium avant la mise en terre (Ghedira et al., 2009).

*Matricaria chamomilla* L. est une espèce de climat frais, poussant dans des zones avec des températures allant de 7 à 26 °C et des précipitations annuelles moyennes variant de 400 à 1400 mm par saison. Elle résiste au gel jusqu'à -12 °C. Pousse mieux en plein soleil et nécessite donc de longues journées d'été et des unités de chaleur élevées pour un optimum de rendement en huile essentielle. L'optimum de rendement en huile a été trouvé dans la plage de température de 20 à 26 °C. Mais l'augmentation de la température a eu un impact négatif sur le poids individuel des capitules et des jours de floraison aux fleurs complètement ouvertes.

La camomille est pas fastidieuse des types de sols mais prospère mieux sur un sol bien drainés, sableux ou limono-sableux et tolère un pH de 4,8 à 8,5. Il va également grandir sur les sols argilo-calcaires car il a une grande tolérance à l'alcalinité du sol (Lim, 2013).

La multiplication de camomille est à partir des graines qui peuvent être semées au printemps ou en automne. Bien que la plante tolère la sécheresse, la germination et le développement des jeunes plants exigent un arrosage copieux. (Ghedira et al., 2009).

### 1.5. Habitat et répartition géographique

Originnaire de l'Europe de l'ouest : (Portugal, Espagne, France, Royaume-Uni, Irlande) et d'Afrique du Nord (Maroc, Algérie). On la trouve partout en Europe occidentale sur les sols secs et sablonneux, même calcaires, et croît essentiellement dans les jardins ou le long des murs, et dans les décombres humides (Boutaoui, 2012).

Floraison de mai à septembre, sur des sols perturbés, le long des routes et des voies ferrées, des prés salins, des zones de steppe, les potagers et les mauvaises herbes dans les cultures (Bussmann et al., 2019).

### 1.6. Utilisation traditionnelle de la plante

Les références à la camomille se trouvent dans les écrits médicaux des anciens égyptiens, grecs et romains. Les écrits d'Hippocrate, de Dioscoride et de Galien contiennent des descriptions de la plante de camomille. Les Grecs et les Égyptiens utilisaient des fleurs de camomille écrasées pour traiter les affections cutanées érythème et xérose causées par un temps sec et rigoureux. La camomille est l'une des herbes les plus utilisées et a été traditionnellement utilisée pour ses propriétés sédatives douces, spasmolytiques, anti-inflammatoires et cicatrisantes (Degner et al, 2009)

La décoction de feuilles est utilisée pour traiter les spasmes d'estomac, les infections respiratoires, les maladies féminines, les problèmes post-partum, les coliques gastriques et les névroses et est utilisée comme cataplasme pour les maladies oculaires. En Asie centrale, les racines sont utilisées comme cholérétiques, expectorantes et avec flatulences. Les fleurs sont utilisées en infusion comme antispasmodiques, antiseptiques et astringentes, pour la diarrhée, la gastrite, les ulcères d'estomac, les ulcères duodénaux, la vaginite et pour traiter les fissures des mamelons chez les mères qui allaitent. Dans la cavité buccale, les infusions sont utilisées pour les maladies parodontales, la gingivite et la parodontite. Utilisé comme diaphorétique, anticonvulsivant et anti-inflammatoire. Les fleurs sont utilisées pour les inflammations intestinales, et la plante entière est utilisée pour la toux, comme diurétique, et pour les affections gastro-intestinales, les maux d'estomac et les plaies (Bussmann et al., 2019).

La Commission E allemande a approuvé l'utilisation de la camomille en interne pour traiter les spasmes gastro-intestinaux et les maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal. En outre, la Commission E allemande a approuvé l'utilisation externe de la camomille pour l'inflammation de la

peau et les maladies cutanées bactériennes et l'inflammation des voies respiratoires. Aux États-Unis, la camomille est l'un des ingrédients du thé les plus consommés (Degner et al., 2009 ; Janmejai et al., 2010).

La camomille est aussi utilisée pour ses propriétés antiviral, antidépresseur ; et une propriété améliorant la mémoire. (Ionita et al, 2018)

Le tableau 1 suivant montre les différents usages traditionnels de l'espèce étudiée :

**Tableau 1.** Les multiples usages traditionnels de *Matricaria chamomilla.L* dans le monde. (Narel, 2020 ; Ross, 2001)

Origine géographique	Partie utilisée	Voie	Usage
Colombia	Plante entière	Externe	anti-inflammatoire
	Fleurs		Anti spasmodique
Ecuador	Plante entière	Externe	Irritation de l'œil ; anti-inflammatoire et antispasmodique
	Fleurs et branches		Traiter les infections et l'enflure
Argentine	Fleurs	Orale	Diarrhée et infections des voies respiratoires et urinaires tranquilisants et spasmolytiques
Angleterre	Huile essentielle de fleur	Orale	sedative and hypnotic
		Externe	analgesique et anti-inflammatoire
Europe	Fleurs	Orale	carminative, sedative, et tonique
Tunisia	Fleurs et feuilles	Orale	les maux d'estomac et l'aérophagie
Italie	Fleurs	Orale	sedative et laxative
Espagne	Fleurs	Orale	intestinale antiseptique et digestive
	La perfusion de la partie aérienne	Orale	antispasmodique, pour améliorer la circulation comme tonique et vermifuge
		Externe	antiseptique

1.7. Mécanisme d'action de *Matricaria chamomilla* L.

Tableau 2. Principales propriétés de la matricaire avec le mode d'activité et les principes actifs (Ghedira et al, 2009)

Domaine d'activité	Mode d'activité	Principes actifs
<b>Activité anti spasmodique</b>	Effet carminatif Effet gastrique et intestinal Effet sur les spasmes utérins Anti diarrhéique	Flavonoïdes, apigénine, alpha-bisabolol, spiroéthers  Enfants
<b>Activité anti-inflammatoire</b>	Effet sur l'œdème induit par l'huile de croton. Effet sur l'œdème de patte de rat (carragénine).  Inflammations rhinopharyngées, bronchiques et stomatologiques. Inhibition des prostaglandines, leucotriènes, bradykinine, histamine, sérotonine. Inhibition des superoxydes, fixateur des radicaux libres.	Apigénine, lutéoline (-)-alpha-bisabolol (dans extrait hydro alcoolique de fleurs) et chamazulène, matricine et spiroéthers Flavones Apigénine, lutéoline Flavones (inhibition de la phospholipase A, de la cyclo-oxygénase, de la lipoxygénase, de la libération d'histamine (canaux Ca <sup>2+</sup> , stabilisation de membrane)
<b>Activité anti allergique</b>		Herniarine
<b>Effet sédatif</b>	Effet anxiolytique et antiépileptique Effet hypnotique léger Effet antalgique	Apigénine
<b>Activité anti microbienne</b>	Fongicide (et antiseptique) Bactéricide	Alpha-bisabolol, et spiroéthers Coumarines (d'extrait aqueux)
<b>Effet sur la muqueuse digestive</b>	Effet anti-ulcérogène	Alpha-bisabolol
<b>Augmentation du passage transcutané de molécules</b>		Alpha-bisabolol
<b>Elimination urinaire des substances liées à l'activité sédatif (*) ou la flore intestinale (**)</b>	Augmentation de l'excrétion urinaire de l'hippurate (**), et de la glycine (*), et une réduction de la créatininurie	L'infusion préparée avec 5g de poudre de fleurs de camomille pour 200 ml d'eau chaude, prise pendant six semaines
<b>Effet hormonal estrogénique</b>	Stimulation sélective du récepteur estrogénique (SERM)	
<b>Action protectrice du foie</b>	Les flavonoïdes (apigénine-7-glucoside ou lutéoline-7-glucoside) de la camomille s'opposent à la production intrahépatique de lipides et de céramide ainsi que la correction du pool des sphingolipides dans un foie âgé	Mélange de flavonoïdes de <i>Matricaria chamomilla</i>
<b>Protection stomatologique</b>	Sujets exposés au 5-FU avec une mucosité orale	Evite la mucosité iatrogène

## 2. Composition chimique

Les principaux composants secondaires de *M. chamomilla* appartiennent à trois classes chimiques différentes : les sesquiterpènes, les coumarines et les flavonoïdes.

⇒ Plus de 120 constituants chimiques ont été identifiés dans la fleur de camomille comme métabolites secondaires, dont 28 terpénoïdes, 36 flavonoïdes, et 52 composés supplémentaires ayant une activité pharmacologique potentielle.

⇒ 11 composés phénoliques bioactifs, tels que la herniarine et l'ombelliférone (coumarine), l'acide chlorogénique et l'acide caféique (phénylpropanoïdes), l'apigénine, l'apigénine 7-O-glucoside, la lutéoline et la lutéoline-7-O-glucoside (flavones), la quercétine et la rutine (flavonols) et la naringénine (flavanone) se trouvent dans l'extrait de camomille.

Les coumarines herniarine, umbelliférone et esculétine représentent environ 0,1% du total des constituants. Les principaux flavonoïdes sont l'apigénine, la lutéoline et la quercétine, qui représentent respectivement 16,8, 1,9 et 9,9% des flavonoïdes totaux (Singh, 2011 ; Kato et al., 2008). Les constituants chimiques sont listés dans le Tableau 3 et la Figure 2.

Tableau 3. Tableau des constituants chimiques principaux des capitules de matricaire (Goetz, 2012)

Famille de constituants	Détail des constituants
Huile essentielle 0,25 à 1,9 % (fleurs séchés) 0,3 à 1,5 % (capitules frais)	Sesquiterpènes (-)-alpha-bisabolol (jusqu'à 50 %) chamazulène (jusqu'à 15 %) et leurs produits d'oxydation : bisabololoxydes A, B et C, le bisabolonoxyde A, b-trans-farnésène, a-trans-farnésène, proazulenes Spiroéthers : trans-ène-yne-dicycloéther et cis-ène-yne-dicycloéther
Lactones sesquiterpéniques	Matricine (0,03 à 0,2 %), matricarine, désacétylmatricarine
Flavonoïdes	Apigénine, apigénine-7-O-glucoside et ses monoacétylglucoside, diacétylglucoside 7-O-hétéroside d'apigénine, quercétol, chrysériol, lutéoline, patuleétine, rutine, hypéroside
Coumarines (0,1 %)	Ombelliférone, herniarine, esculétol, scopolétol, isoscopolétol, coumarine
Composés phénoliques	Acides caféique, anisique, vanillique, syringique
Mucilages (3 à 10 %)	
Autres constituants	Fructane neutre de type inuline, rhamnogalacturonane, 4- O-méthyl-glucuronoxylane Stigmastérol et stigmastérol-3-glucoside

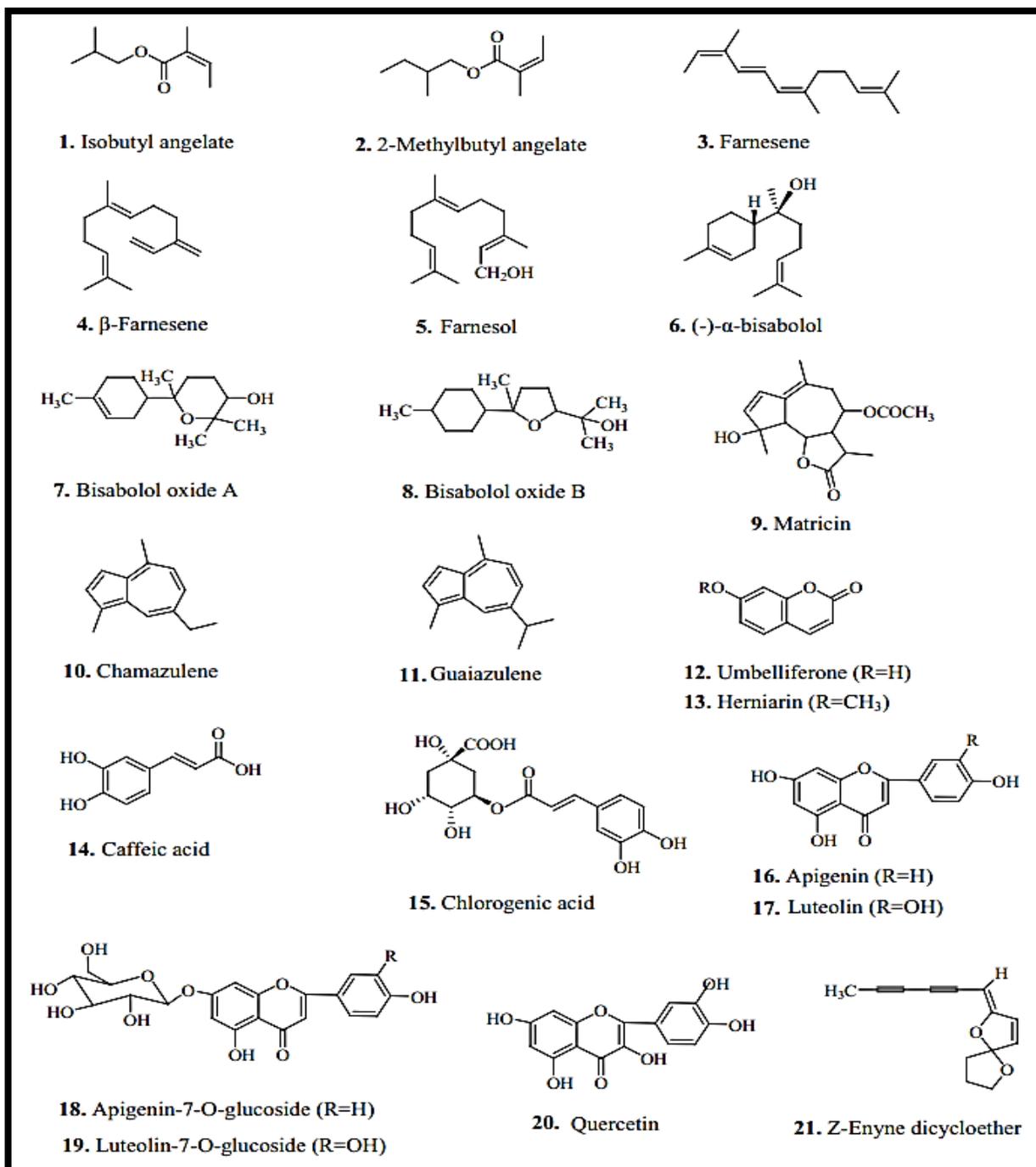


Figure 2. Métabolites secondaires de *M. chamomilla* (Singh et al., 2011)

## 2.1. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites végétaux secondaires (Ignat et al., 2011). Ils sont synthétisés dans les différentes parties de la plante (racines, tige, feuilles...) (Basli et al., 2012)

Ces composés possèdent un cycle aromatique portant un ou plusieurs groupes hydroxyle (-HO) et leurs structures peuvent aller de celle d'une simple molécule phénolique à celle d'un polymère complexe de masse moléculaire élevée (Balasundram et al., 2006). Certains composés qui ne présentent pas les caractéristiques structurales des polyphénols sont couramment intégrés dans le groupe des polyphénols comme «honoraires», comme les acides phénoliques ou les stilbènes. Pour cette raison, le terme «polyphénols» a récemment été réécrit en «(poly) phénols» (Figueira et al., 2017)

Les polyphénols, l'un des groupes de composés phytochimiques les plus répandus, ont une importance physiologique et morphologique considérable chez les plantes. En tant que grand groupe de produits chimiques bioactifs, ils ont diverses fonctions biologiques. Ils peuvent agir en tant que phytoalexines (Popa et al., 2008), attractifs pour les pollinisateurs, contributeurs à la pigmentation des plantes, antioxydants et agents protecteurs contre les rayons UV (Naczki et Shahidi, 2006). Les composés phénoliques sont essentiels à la physiologie et au métabolisme cellulaire. Ces propriétés bioactives ont fait que ces composés jouent un rôle important dans la croissance et la reproduction des plantes, offrant une protection efficace contre les agents pathogènes et les prédateurs (Popa et al., 2002 ; Giada, 2013). Des exemples de quelques composés phénoliques et de leurs activités biologiques sont récapitulés dans le tableau 4 :

**Tableau 4.** Des composés phénoliques et leurs activités biologiques

<b>Polyphénols</b>	<b>Activités biologiques</b>	<b>Références</b>
<b>Acides phénols (cinnamiques et benzoïques)</b>	anti-inflammatoire, antibactérien, antiprolifératif, anti-carcinogène et antioxydant	(Chandrasekara, 2018)
<b>Flavonoïdes</b>	Antioxydant, Anti-inflammatoires, Anticancéreuse et Cardiovasculaires	(Yi, 2017)
<b>Coumarines</b>	Anti-inflammatoire, Antioxydant, antidiabétique et Antipyrétique.	(Matos et al., 2015)

### **2.1.1. Les principales classes des composés phénoliques**

Les polyphénols ont une caractéristique phénolique commune mais présentent une diversité structurelle, en raison de laquelle leurs propriétés physicochimiques diffèrent. (Rajbhar et al., 2015).

Ils sont divisés en plusieurs catégories : anthocyanes, coumarines, lignanes, flavonoïdes, tannins, quinones, acides phénols, xanthones et autres phloroglucinols où les flavonoïdes représentent le groupe le plus commun et largement distribué. (Maqsood, 2013)

#### **2.1.1.1. Les acides phénoliques**

Les acides phénoliques sont des métabolites secondaires largement fabriqués par les plantes (Santi, 2010). Les phénoliques ont de multiples fonctions, tels que l'absorption des nutriments, la synthèse des protéines, l'activité enzymatique, la photosynthèse, les composants structurels et l'allélopathie. (Kumara et Nidhi, 2019).

Les acides phénoliques forment un groupe diversifié qui comprend les acides hydroxybenzoïque et hydroxycinnamique largement distribués. (Ghasemzadeh et Ghasemzadeh, 2011)

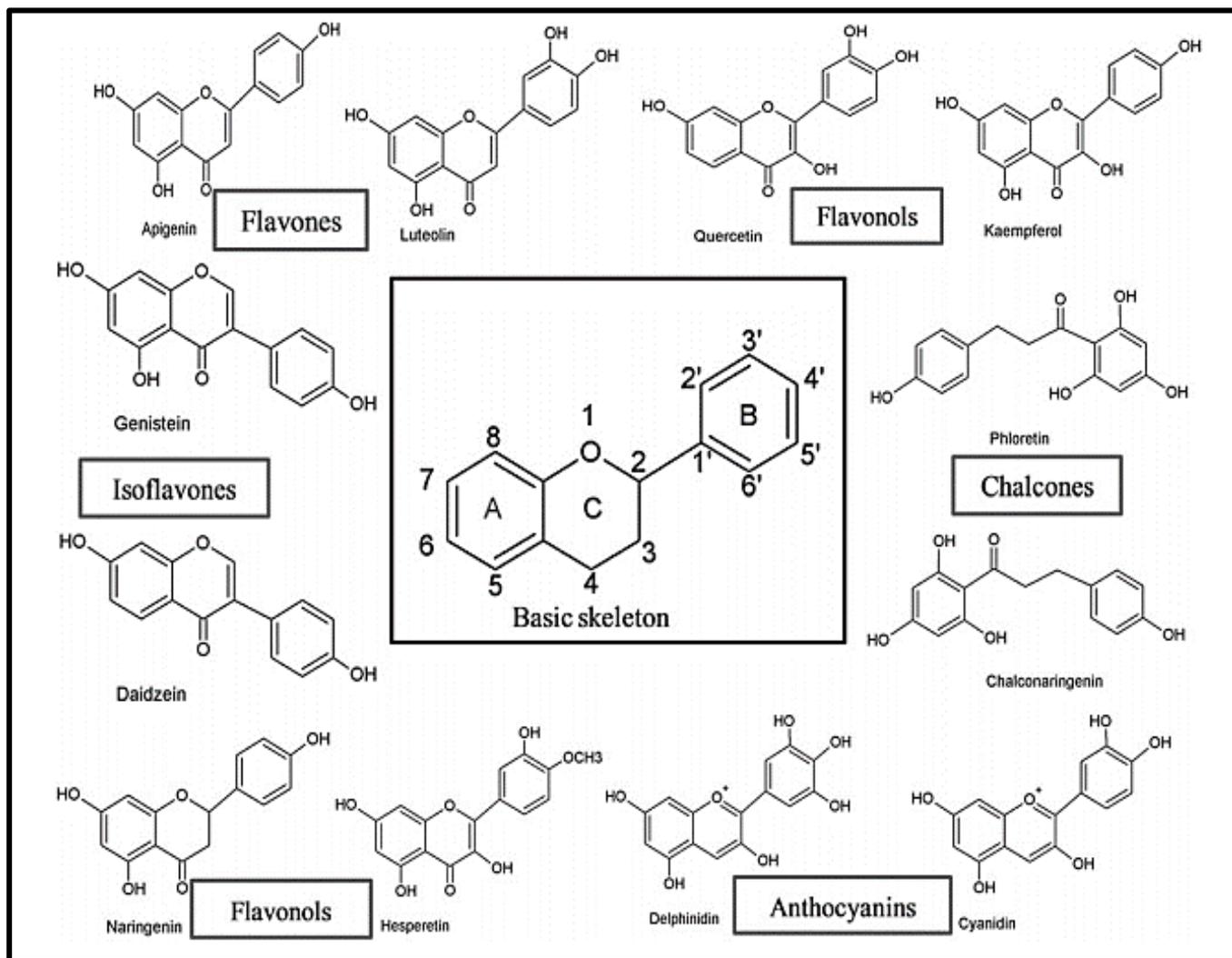
#### **2.1.1.2. Les flavonoïdes**

C'est le groupe le plus représentatif des composés phénoliques. avec plus de 10 000 structures différentes identifiées. Structuralement, Les principales classes de flavonoïdes sont les flavonols, les flavones, les isoflavones, les flavanones, les anthocyanes et les chalcones. (Figure 3 et 4) (Figueira et al., 2017)

Ce sont des composés phénoliques de faible poids moléculaire possédant un squelette carboné en C6-C3-C6. Ils sont constitués d'un squelette à 15 atomes de carbone formant 2 noyaux aromatiques (A et B) et un hétérocycle (C) à oxygène dont la nature définit l'apparence déterminé (Erdman et al., 2007 ; Ignat et al., 2011).

Les flavonoïdes sont les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. Ils ont des rôles variés dans les plantes en tant que métabolites secondaires, étant impliqués dans les processus de défense contre les UV, la pigmentation, la stimulation des nodules de fixation de l'azote et la résistance aux maladies (Chira, 2008).

Les flavonoïdes jouent une variété d'activités biologiques chez les plantes, les animaux et les bactéries. Leurs propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, anti-mutagènes et anti-cancérigènes associées à leur capacité à moduler les fonctions clés des enzymes cellulaires. Ils sont également connus pour être de puissants inhibiteurs de plusieurs enzymes, telles que la xanthine oxydase (XO), la cyclo-oxygénase (COX), la lipoxygénase et la phosphoinositide 3-kinase (Panche et al., 2016).



**Figure 3.** Structure de base des flavonoïdes et leurs classes (Panche et al., 2016).

#### a- Flavones

Les flavones sont l'un des sous-groupes importants de flavonoïdes. Les flavones sont largement présentes dans les feuilles, les fleurs et les fruits sous forme de glucosides, La chamomille est parmi les principales sources de flavones. La lutéoline, l'apigénine appartient à cette sous-classe de flavonoïdes. (Panche et al., 2016)

• Apigénine

L'apigénine (40,5,7-trihydroxyflavone) (Figure 5) est l'un des plus répandus dans le règne végétal, l'un des flavonoïdes les plus étudiés et appartient formellement à la sous-classe des flavones. L'apigénine est principalement présente sous forme glycosylée en quantité significative dans les légumes (persil, céleri, oignons), les fruits (oranges), les herbes (camomille, thym, origan, basilic) et les boissons végétales (thé, bière et vin). Parmi la grande variété de composés phénoliques, l'apigénine est l'un des plus réputés, avec d'innombrables caractéristiques nutritionnelles et organoleptiques. Néanmoins et plus intéressant encore, il peut également contribuer avec ses propriétés bénéfiques pour la santé (Figure 6), ce qui pourrait conduire à une éventuelle inclusion dans les formulations nutraceutiques (Salehi et al., 2019).

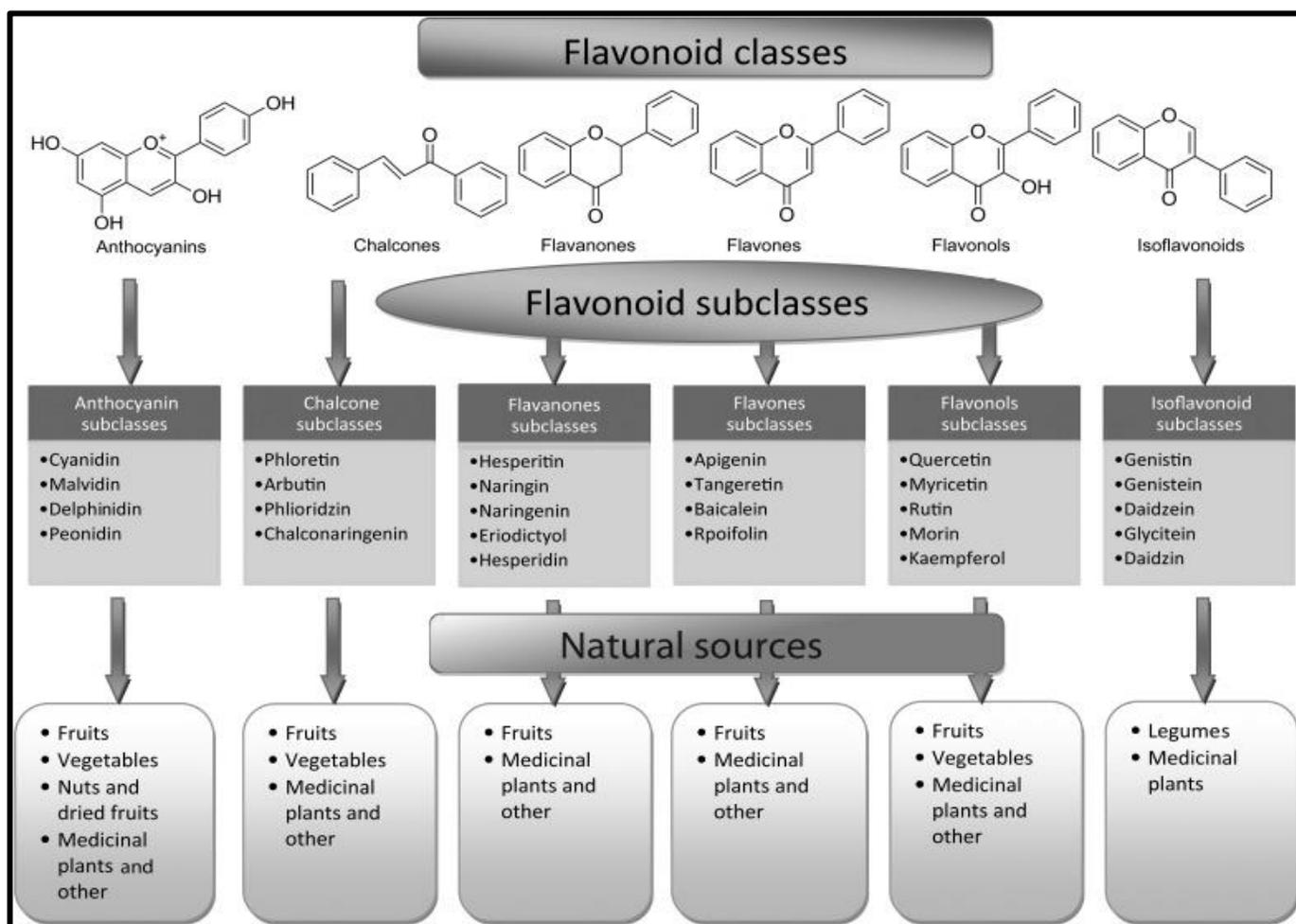
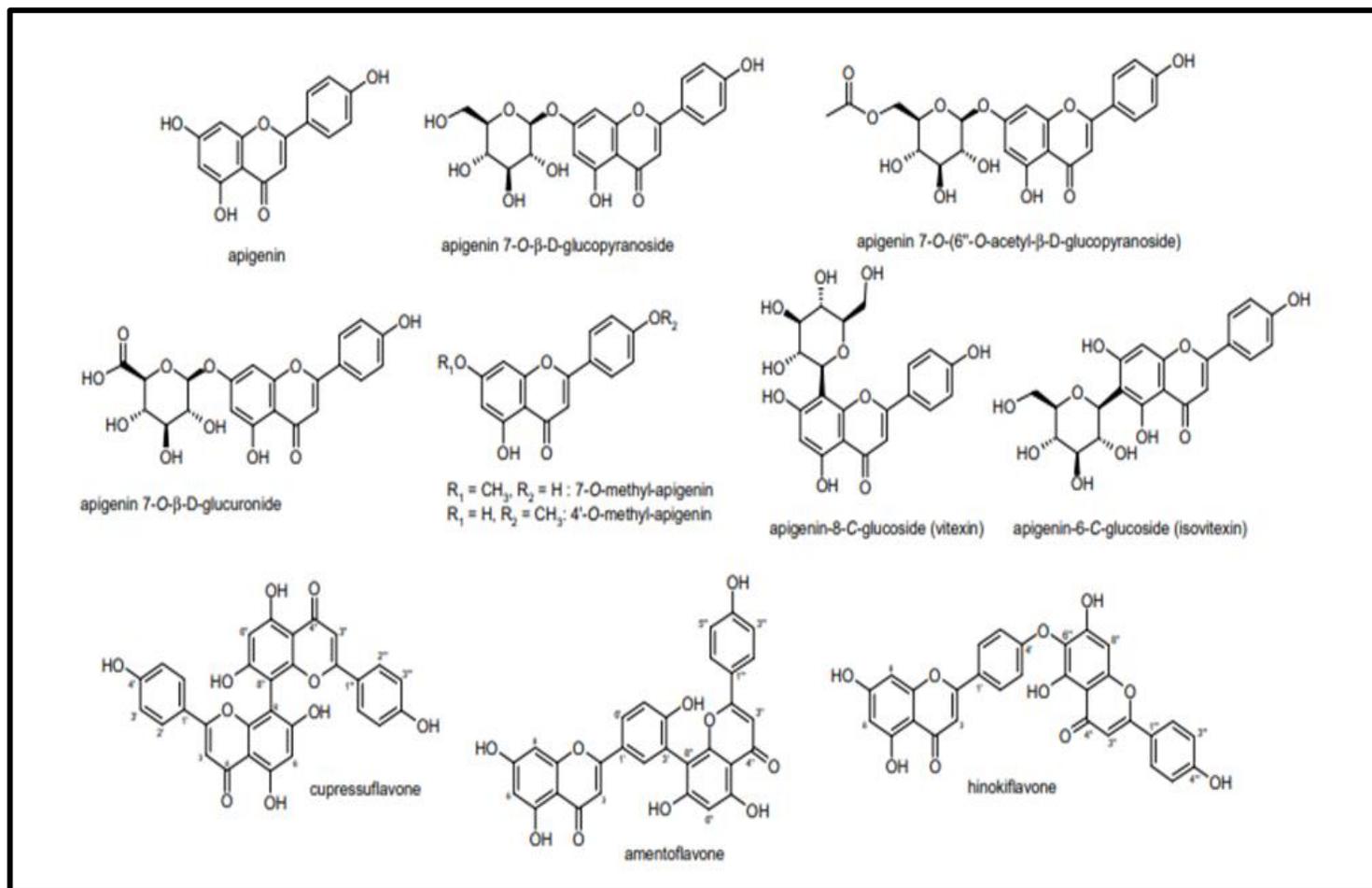
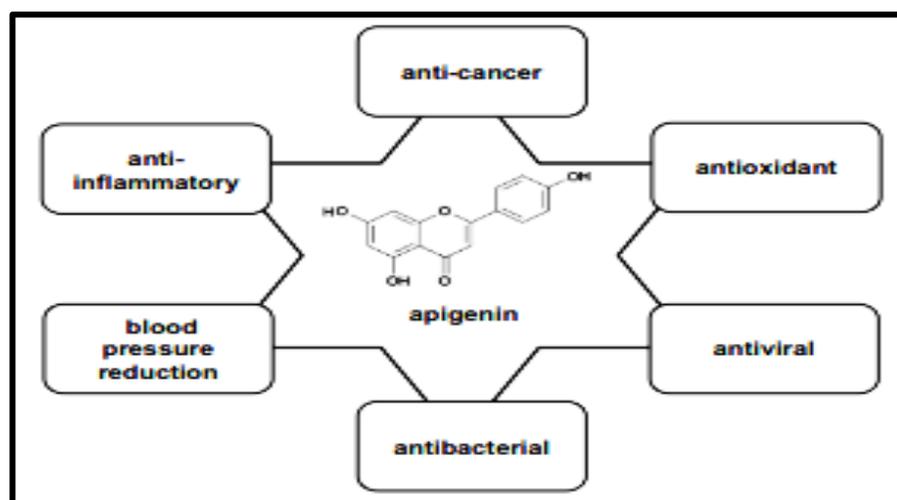


Figure 4. Classes, sous-classes et sources naturelles de flavonoïdes (Salehi et al., 2019).



**Figure 5.** Structures de l'apigénine et de ses dérivés glycosidiques, glucuronides, acétylés et esters méthyliques ainsi que certains biflavonoïdes de l'apigénine (Salehi et al., 2019).



**Figure 6.** Structure moléculaire et fonctions physiologiques de l'apigénine. (Yan et al., 2017)

- **Lutéoline**

La lutéoline (3', 4', 5,7-tétrahydroxyflavone) et sa forme glycosylée lutéoline-7-glucoside (L7G) appartiennent sont parmi les flavonoïdes les plus courants présents dans les plantes aromatiques comme *Matricaria*.

- b- Flavonols**

Les flavonols sont des flavonoïdes avec un groupe cétone. Ce sont des éléments constitutifs des proanthocyanines. Parmi Les flavonols les plus étudiés est la quercétine (Panche et al., 2016)

- **Quercétine**

La quercétine (3,3', 4', 5,7-pentahydroxyflavone) (Figure 7) est de couleur jaune et est peu soluble dans l'eau chaude, assez soluble dans l'alcool et les lipides et est insoluble dans l'eau froide. On dit que la quercétine est l'un des flavonoïdes les plus largement utilisés pour le traitement des troubles métaboliques et inflammatoires qui est connu pour ses effets anti-inflammatoires, antihypertenseurs, vasodilatateurs, anti-obésité, anti-hypercholestérolémiques et anti-athérosclérotiques (Parasuraman et al., 2016).

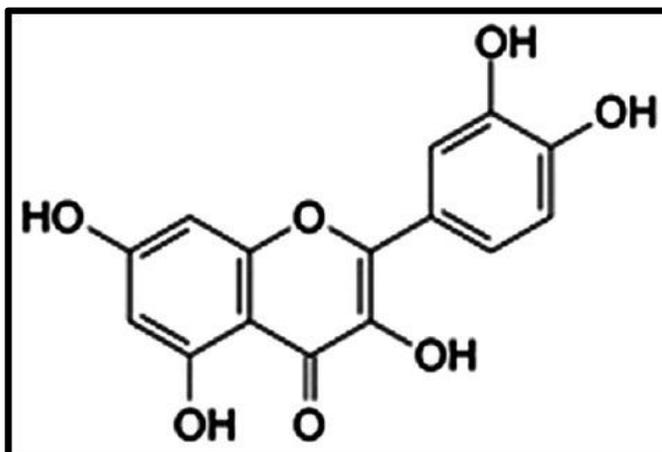


Figure 7. Structure de quercétin (Parasuraman et al., 2016)

### 2.1.1.3. Les coumarines

Les composés coumariniques sont une classe de lactones structurellement construites par un cycle benzène fusionné à un cycle  $\alpha$ -pyrone, et possèdent essentiellement un système conjugué avec des électrons riches et de bonnes propriétés de transport de charge. La simplicité et la polyvalence de l'échafaudage de coumarine en font un point de départ intéressant pour une large gamme

d'applications. Il existe des coumarines comme parfums, cosmétiques et additifs industriels. Certains de ses dérivés ont été utilisés comme exhausteurs d'arôme dans les tabacs et certaines boissons alcoolisées. Mais leur rôle le plus important est décrit dans les produits naturels, la chimie organique et la chimie médicinale. L'extraction, la synthèse et l'évaluation des coumarines sont devenues un sujet extrêmement attractif et en développement rapide. De plus, de nombreux composés de coumarine en tant que candidats médicaux pour des médicaments à forte activité pharmacologique, à faible toxicité et effets secondaires, moins de résistance aux médicaments, une biodisponibilité élevée, un large spectre, de meilleurs effets curatifs, etc., pour traiter divers types de maladies sont activement étudiés. Plusieurs efforts ont été faits principalement pour développer un anticoagulant à base de coumarine, un antioxydant, un antimicrobien (antiviral, antifongique et antiparasitaire), anticancéreux, antidiabétique, analgésique, agents anti-neurodégénératifs et anti-inflammatoires (Matos et al., 2015).

### **2.1.2. Métabolisme des composés phénoliques**

Les polyphénols sont en grande partie transformés et transportés via des systèmes de métabolisation xénobiotique, largement exprimés dans les tissus intestinaux et hépatiques mais également dans d'autres tissus et compartiments, y compris la barrière hémato-encéphalique (Redan et al., 2016) (Figure 8).

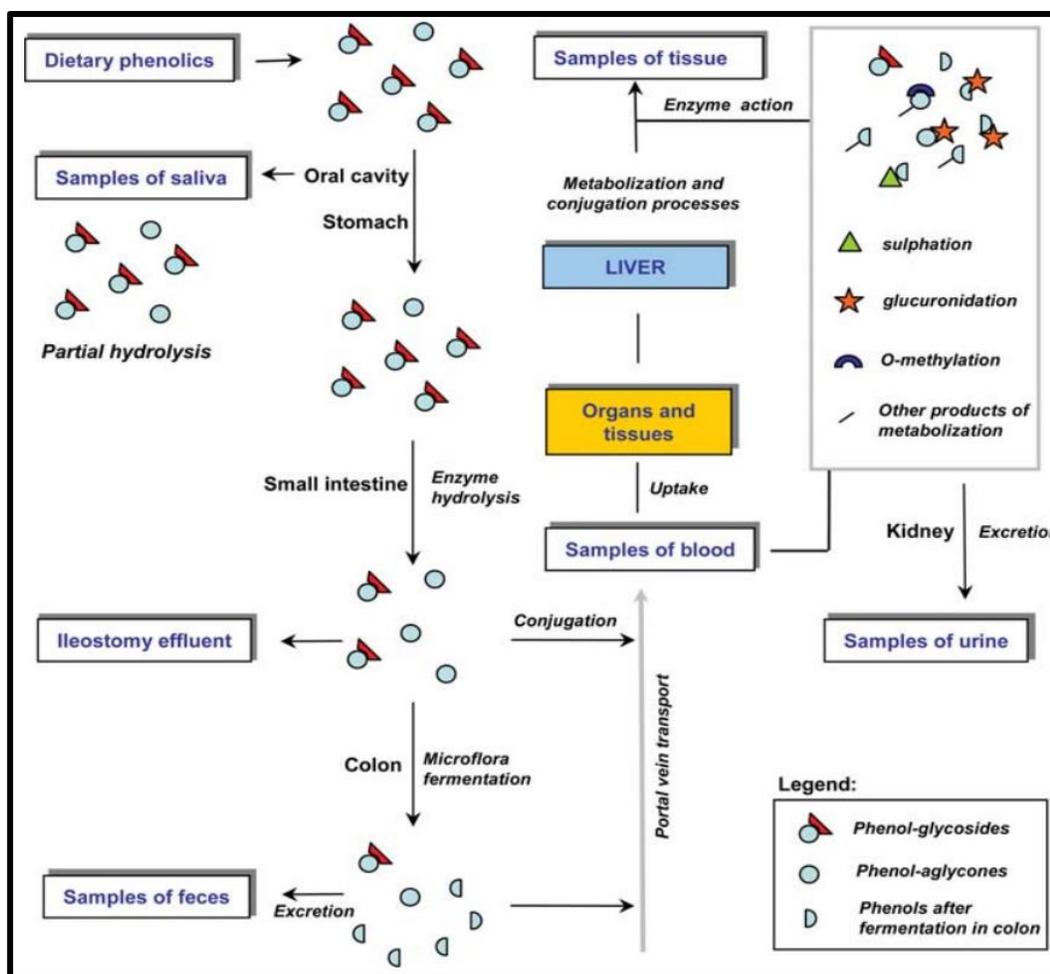
#### **2.1.2.1. La phase I**

Les réactions de biotransformation impliquées pendant la phase I du métabolisme sont l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse. L'activité biologique des composés phénoliques peut être augmentée, diminuée ou contrecarrée par ces réactions. La première étape de la réaction vise à modifier la structure des biomolécules exogènes. Cet amendement est atteint en introduisant des groupes amino, carboxyle et hydroxyle, etc. Le but principal de cette réaction est d'améliorer la polarité des composés phénoliques hétérogènes pour faciliter leur excrétion (Hussain et al., 2019).

#### **2.1.2.2. Phase II**

Les réactions de biotransformation de phase II comprennent l'ajout de divers radicaux chimiques aux composés xénobiotiques. Les radicaux transférés sont dérivés de molécules endogènes, polaires et à haute disponibilité dans le corps. Le but ultime de ce processus est d'augmenter la polarité des molécules xénobiotiques. Cette polarité accrue facilite l'excrétion des xénobiotiques dans l'urine.

Les enzymes impliquées dans le métabolisme de phase II des polyphénols alimentaires sont l'uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase, les sulfotransférases et le catéchol O-méthyltransférase. Les molécules résultantes sont conjuguées avec des groupes sulfate, glucuronide et / ou méthylation. Les composés conjugués au phénolique diffèrent de la molécule parentale par leur taille, leur polarité et leur forme ionique. Par conséquent, le comportement physiologique des molécules conjuguées est différent du composé natif. Par conséquent, il existe un besoin croissant de connaître la contribution possible sur la santé de ces composés. Une façon d'y parvenir consiste à utiliser des composés conjugués phénoliques dans des études *in vitro* (Gutiérrez-Grijalva et al., 2016).



**Figure 8.** Voie métabolique des phénols chez l'homme (Vacek, 2010)

## 2.2. Les composés terpéniques

Les terpènes ne sont pas seulement le plus grand groupe de produits naturels végétaux, comprenant au moins 30 000 composés, mais contiennent également le plus large assortiment de types structuraux.

Des centaines de différents squelettes de carbone monoterpène (C10), sesquiterpène (C15), diterpène (C20) et triterpène (C30) sont connus. Les chimistes des produits naturels s'émerveillent depuis longtemps de la diversité structurale des terpènes et spéculent sur sa base biosynthétique (Degenhardt et al., 2009).

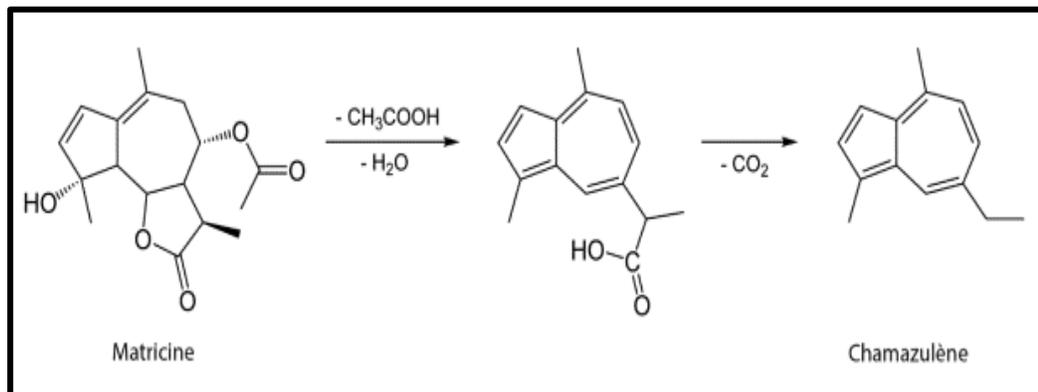
Les terpènes ont de nombreuses fonctions dans les plantes telles qu'un thermoprotecteur, des fonctions de signalisation, et sans s'y limiter, des pigments, des arômes et des solvants, mais ont également diverses utilisations médicinales (Cox-georgian et al., 2019).

Les terpénoïdes disponibles en quantités relativement importantes chez les végétaux comme huile essentielle, résine ou cire sont des ressources renouvelables importantes qui fournissent une large gamme de produits d'importance commerciale (Benabdelkader, 2014).

Les principaux composés biologiquement actifs de l'huile de camomille se sont avérés être les oxydes de bisabolol, l'oxyde de bisabolone, l' $\alpha$ -bisabolol, le spathuléol, les enyne-dicycloéthers et le chamazulène (Raal et al., 2012).

### 2.2.1. Chamazulène

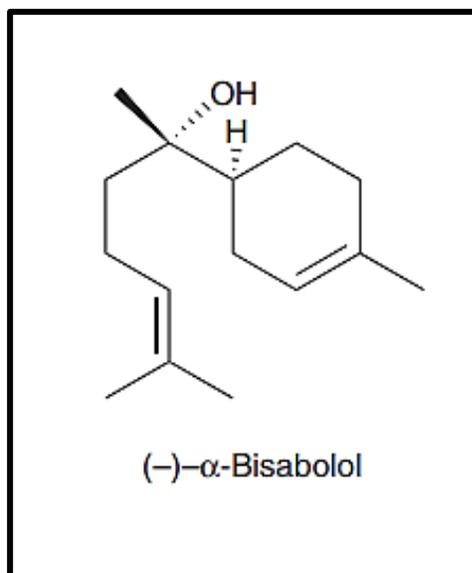
Le chamazulène (7-éthyl-1,4-diméthylazulène) est un composé aromatique bleu-violet obtenu à partir d'azulène, qui est biosynthétisé à partir de la matricine sesquiterpénique (Sá et al., 2015) (Figure 9). Cette biosynthèse apportant le chamazulène à l'huile l'une de ses principales propriétés, à savoir son pouvoir anti-inflammatoire.



**Figure 9.** Transformation de la matricine en chamazulène pendant la distillation de *Matricaria chamomilla* (Poirot, 2018).

### 2.2.2. (-)- $\alpha$ -Bisabolol

Le bisabolol (6-méthyl-2-(4-méthyl-3-cyclohexen-1-yl)-5-hepten-2-ol), également connu sous le nom  $\alpha$ -bisabolol (Figure 10), est un monocyclique naturel alcool sesquiterpénique trouvé comme constituant principal de l'huile essentielle de *M. chamomilla* (Sá et al., 2015).



**Figure 10.** Structure de (-)- $\alpha$ -Bisabolol (Alcántara et al., 2011).



# Chapitre II



## 1. Historique

L'inflammation est connue depuis très longtemps, dès l'époque des Egyptiens ! Le docteur romain, Cornelius Celsus, l'avait définie il y a 2000 ans par les signes cardinaux suivants : Rougeur, œdème, chaleur, douleur. Les bases physiologiques de ces signes cardinaux ont été révélées bien plus tard par Augustus Waller et Julius Cohnheim (milieu du XIXe siècle), qui découvrirent la migration des leucocytes hors des vaisseaux sanguins, ainsi que d'autres changements vasculaires caractéristiques d'une réponse inflammatoire aiguë. En analysant des tissus vivants sous le microscope, Cohnheim observa la vasodilatation, la fuite du plasma, et la migration des leucocytes des vaisseaux sanguins vers les tissus inflammés. Ensuite, Rudolph Virchow ajouta, en 1858, un 5ème signe cardinal à la description de l'inflammation, à savoir la perte de fonction (Ketty, 2011). Et aussi Il considérait l'inflammation comme intrinsèquement pathologique. Il a souligné que la plupart des maladies de l'humanité pouvaient être comprises termes de dysfonctionnement des cellules. Sa théorie de la pathologie cellulaire est base pour la compréhension et la lutte contre les processus pathologiques des organismes vivants (Mayer et Bhikha, 2013). Comme pertes de fonction en cas d'inflammation chronique, on peut citer la difficulté à bouger une articulation ou la moins bonne assimilation intestinale.

Quelques années plus tard (fin du XIXe siècle), Elie Metchnikoff découvrait la phagocytose, c'est-à-dire la capacité qu'ont certaines cellules du système immunitaire à manger d'autres cellules, notamment des microbes pour défendre l'organisme. Ce dernier a mis en particulier l'accent sur le rôle bénéfique de l'inflammation et a montré le rôle central de deux types cellulaires, les macrophages et les neutrophiles, aussi bien dans la défense contre des pathogènes que dans le maintien de l'intégrité de l'organisme. La difficulté à distinguer les aspects bénéfiques de l'inflammation et ses aspects néfastes a conduit le médecin et pathologiste Ludwig Aschoff, dès 1917, à abandonner la notion globale d'inflammation (Ketty, 2011).

En 1957, Burnet et d'autres ont démontré la présence d'auto-anticorps et fourni une base théorique pour l'auto-réactivité.

Les progrès de la microscopie et de la biologie cellulaire au 19<sup>ème</sup> siècle ont donné naissance à des définitions de l'inflammation. Les chercheurs ont commencé à se demander si l'inflammation était processus unique. Au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle, les méthodes scientifiques ont été vigoureusement appliquées pour déterminer les causes de nombreuses infections par des germes et des virus. À la fin

du 19<sup>ème</sup> siècle, il a été reconnu que l'évolution des populations cellulaires résultant de la prolifération locale était une caractéristique clé de nombreux modèles d'inflammation (Mayer et Bhikha, 2013).

Maintenant, on distingue l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique. Les mécanismes généraux décrits présentaient l'inflammation comme une réaction standardisée et non spécifique contre une agression. Il a fallu attendre les années 80 et la découverte d'une certaine spécificité de la réponse inflammatoire en fonction du type d'agresseur pour qu'un regain d'intérêt se porte sur ce champ d'étude (Ketty, 2011).

## **2. Définition**

L'inflammation est une réponse protectrice dynamique complexe à une lésion cellulaire, une infection par des microbes, un traumatisme ou des toxines dans les tissus vascularisés. L'agent causal est dilué, détruit ou isolé et une cascade séquentielle d'événements moléculaires est définie qui conduit à la réparation, la guérison et la reconstitution du tissu endommagé. (Ansar et Ghosh, 2016), ou bien c'est une réponse à la stimulation par des agents pathogènes envahissants ou des signaux endogènes tels que des cellules endommagées qui entraînent une réparation des tissus ou parfois une pathologie, lorsque la réponse n'est pas contrôlée (Mayer et Bhikha, 2013).

Lorsque des agents pathogènes ou une irritation se produisent et endommagent les cellules, l'inflammation apparaît comme un agent défensif par le tissu en réponse à ces facteurs nocifs. L'inflammation joue deux rôles principaux dans la spécification des dommages et l'amélioration du traitement des tissus. Bien que l'inflammation soit bénéfique pour la défense contre les envahisseurs d'infection, elle peut devenir incontrôlée en cas de pathogenèse d'une maladie inflammatoire chronique. (Kaidama et al., 2015)

## **3. Manifestation clinique**

L'inflammation est un processus de cinq signes classiques :

- La douleur.
- La perte de fonction
- La chaleur
- La rougeur

- Le gonflement.

Au niveau tissulaire, la réponse inflammatoire se caractérise par:

- Augmentation du tissu de granulation
- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Perturbation de la structure des tissus
- Augmentation de la dénaturation de protéines (Scott et al., 2014).

#### **4. Etiologie**

Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation :

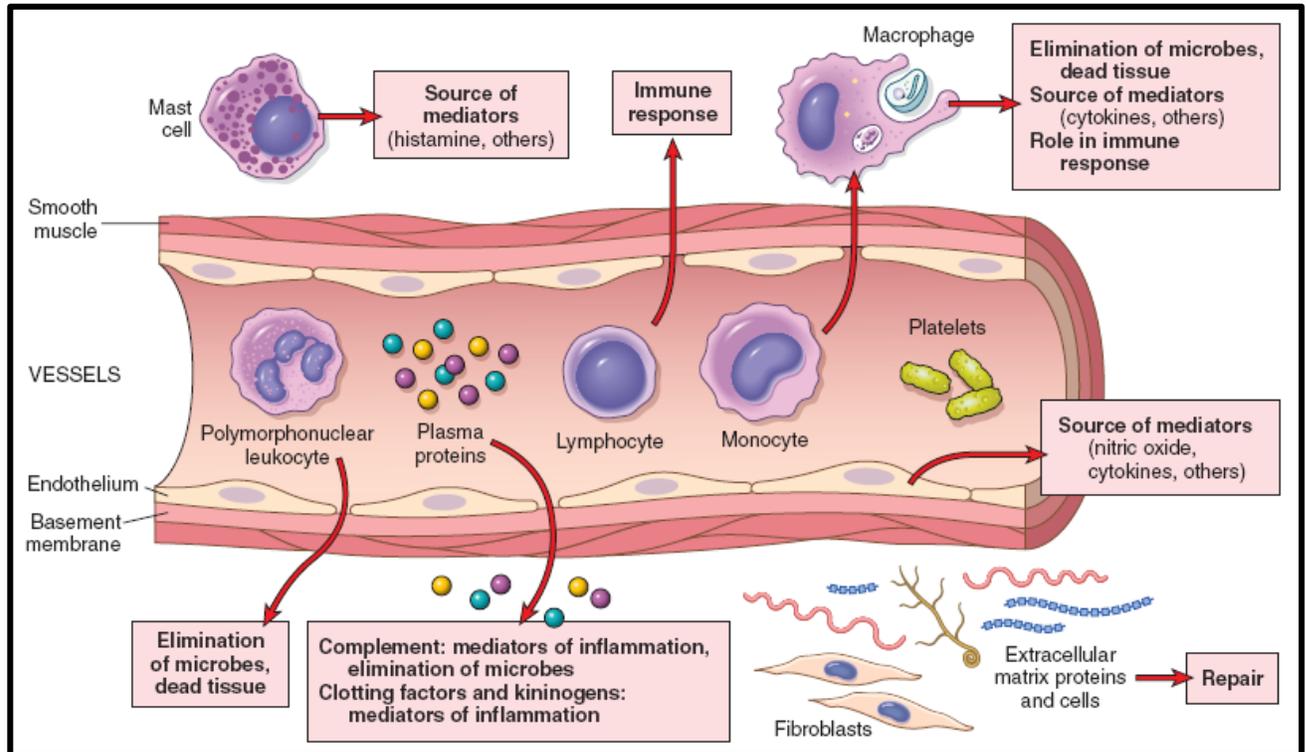
- Infection: contamination par des micro-organismes (bactérie, virus, parasites, champignons)
- Agents physiques : traumatisme, chaleur, froid, radiations
- Agents chimiques : caustiques, toxines, venins
- Corps étrangers : exogènes ou endogènes
- Défaut de vascularisation : réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie.
- Agression dysimmunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité...)

On doit souligner que :

- L'agent pathogène peut être endogène ou exogène.
- Les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation et qu'une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection.
- Un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte d'où l'importance des facteurs liés à l'hôte (en particulier l'état des défenses immunitaires).
- Plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire (Rousselet et al., 2005).

## 5. Types de l'inflammation

Chaque fois que le corps est blessé par des éléments exogènes ou endogènes, celui-ci doit réagir. La plupart du temps, le processus est considéré bénéfique, mais parfois, le processus inflammatoire est la cause ultime de graves dommages au corps et doit être maîtrisé. Il existe généralement deux types d'inflammation : l'inflammation aiguë et chronique (DeLong et Bukhart, 2008) (Figure 11).



**Figure 11.** Les composants des réponses inflammatoires aiguës et chroniques et leurs principales fonctions (Kummar, 2013)

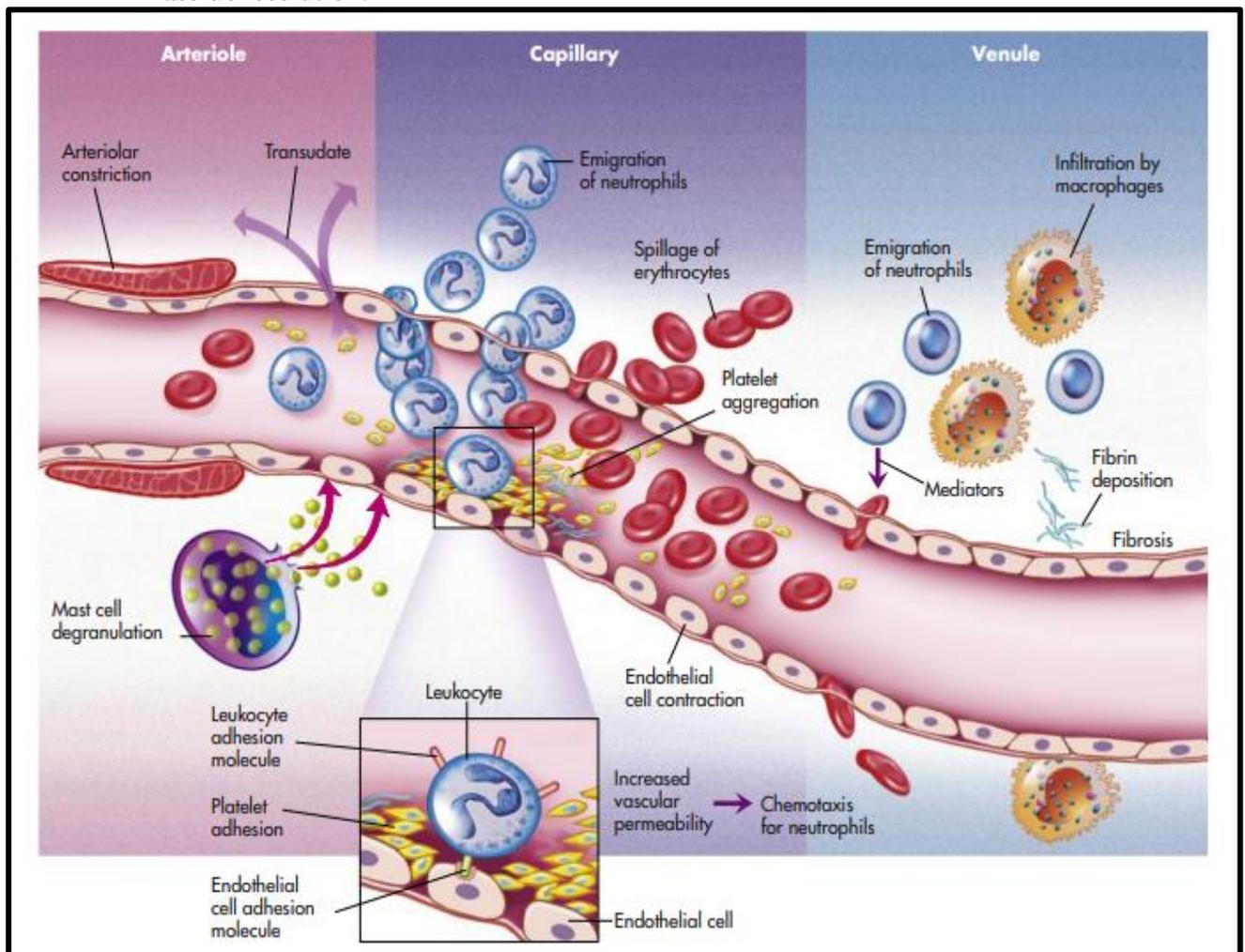
### 5.1. L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est le plus souvent limitée en superficie et en durée. Parfois, l'inflammation aiguë peut être très étendue et impliquer plusieurs organes ou systèmes du corps. L'inflammation chronique est l'un des résultats possibles d'une inflammation aiguë et se caractérise par une longue durée ou des antécédents ou de blessures répétées. D'autres résultats sont la formation d'abcès, la résolution de l'inflammation (inversion du processus inflammatoire avec retour à la normale) et la guérison ou la réparation de la zone (DeLong et Bukhart, 2008).

Les lésions tissulaires dues à un traumatisme, à une invasion microbienne ou à des composés nocifs provoquent toutes une inflammation aiguë. Elle commence rapidement, devient sévère en peu de temps et les symptômes peuvent durer quelques jours, par exemple une cellulite ou une pneumonie aiguë. L'inflammation subaiguë est la période entre l'inflammation aiguë et chronique et peut durer de 2 à 6 semaines (Pahwa, 2020).

Il existe trois phases du processus inflammatoire aigu (Figure 12):

- Phase vasculaire
- Phase cellulaire.
- Phase de résolution.



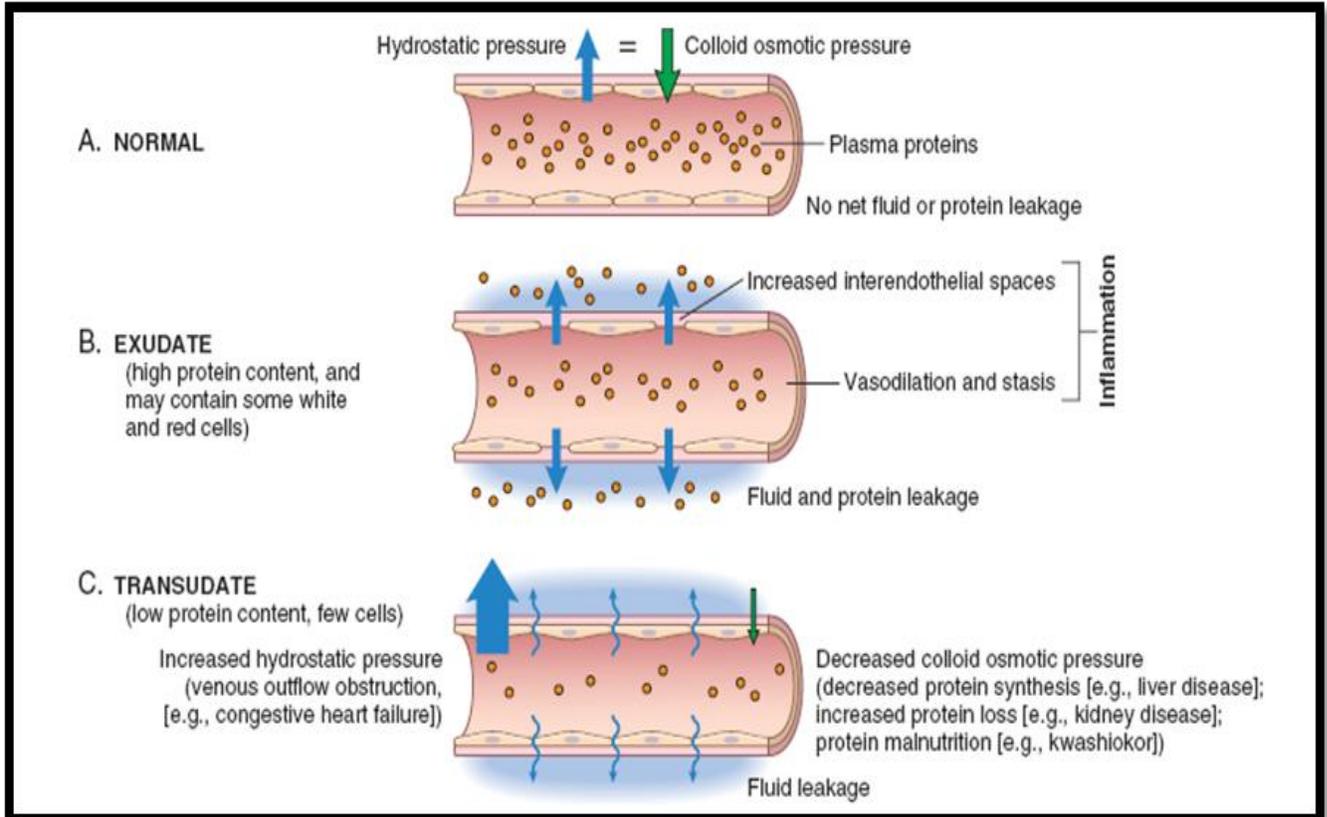
**Figure 12.** Les principales étapes de l'inflammation aiguë (Ibsen et Phelan, 2018)

### 5.1.1. Phase vasculaire (phase d'initiation)

La phase vasculaire de l'inflammation aiguë est un événement dynamique qui implique des changements physiologiques et pathologiques séquentiels (Rubin, 2014). Il est caractérisé par des changements dans les petits vaisseaux sanguins au site de la blessure. Elle commence par une vasoconstriction momentanée suivie rapidement d'une vasodilatation et des changements dans le débit sanguin suivis d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et d'un fluide de liquide riche en protéines dans l'espace tissulaire extravasculaire. La vasodilatation implique les artérioles et les veinules avec une augmentation résultante du débit sanguin capillaire provoquant de la chaleur et des rougeurs, qui sont deux des signes cardinaux de l'inflammation. Des médiateurs vasoactifs, qui proviennent de sources plasmatiques et cellulaires, sont générés aux sites de lésions tissulaires, notamment l'histamine et l'oxyde nitrique, provoquant une vasodilatation (Porth, 2015).

La vasodilatation est rapidement suivie d'une augmentation de la perméabilité de la micro-vascularisation, avec déversement d'un fluide riche en protéines (exsudat) dans les espaces extravasculaires (Figure 13). La perte de liquide entraîne une augmentation de la concentration des constituants sanguins (globules rouges, leucocytes, plaquettes et facteurs de coagulation), la stagnation du débit et la coagulation du sang au site de la blessure. Cela aide à limiter la propagation des micro-organismes infectieux. La perte de protéines plasmatiques réduit la pression osmotique intra-capillaire et augmente la pression osmotique du liquide interstitiel, augmentant le mouvement du liquide du compartiment vasculaire dans l'espace tissulaire et produisant un gonflement, une douleur et une altération de la fonction qui sont les signes cardinaux d'une inflammation aiguë. L'exsudation de fluide dans les espaces tissulaires sert également à diluer l'agent incriminé (Porth, 2015).

Les leucocytes adhèrent aux parois des vaisseaux. Dans le même temps, des médiateurs biochimiques (par exemple, l'histamine, les bradykinines, les leucotriènes, les prostaglandines) stimulent les cellules endothéliales qui tapissent les capillaires et les veinules pour se rétracter, créant des espaces aux jonctions entre les cellules permettant aux leucocytes et au plasma d'entrer dans les tissus environnants (McCance et Huether, 2014).



**Figure 13.** Formation d'exsudats et de transsudats (Kummar, 2013).

### 5.1.2. Phase cellulaire (phase d'amplification)

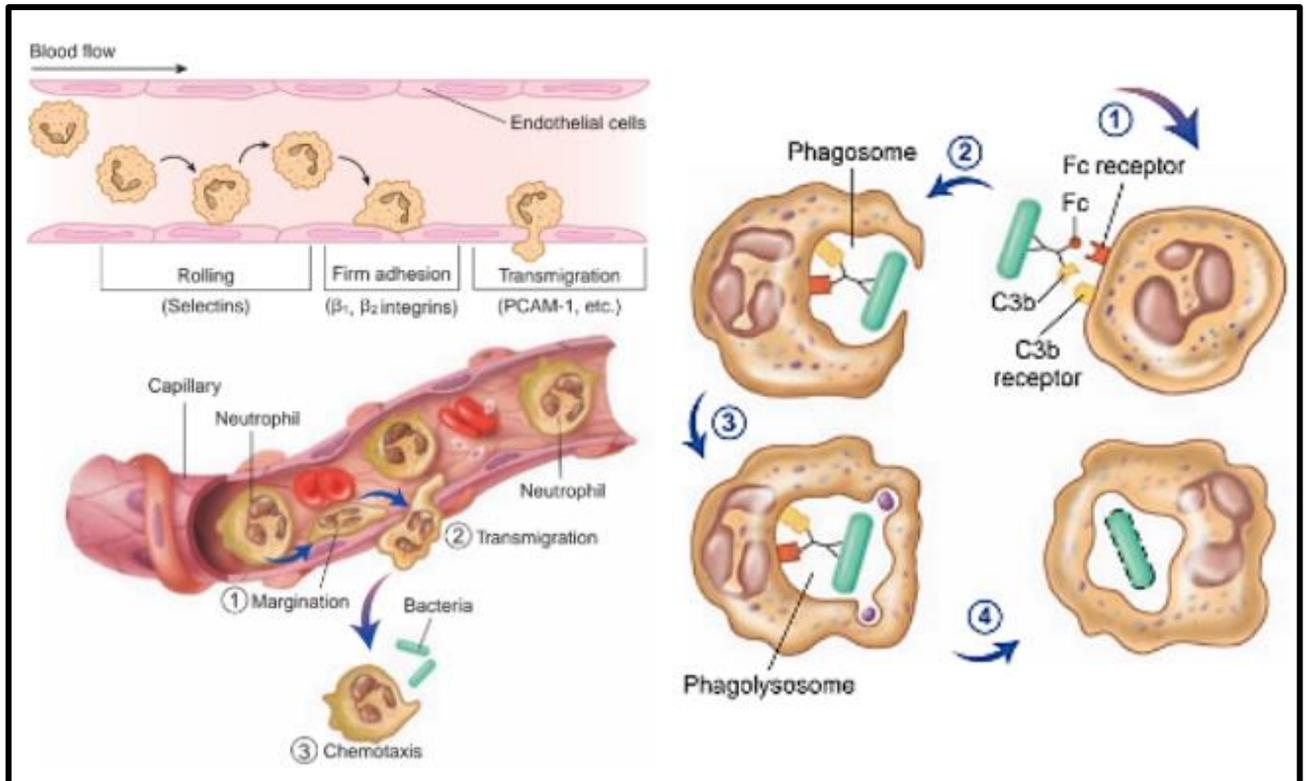
La phase cellulaire commence lorsque les premiers leucocytes se rassemblent dans la zone de la blessure. Tous les micro-organismes étrangers doivent être éliminés des tissus (DeLong et Bukhart, 2008).

Cette phase est marquée par des changements dans les cellules endothéliales tapissant le système vasculaire et le mouvement des leucocytes phagocytaires dans la zone de blessure ou d'infection. Bien que l'attention se soit concentrée sur le recrutement des leucocytes dans le sang, une réponse rapide nécessite également la libération de médiateurs chimiques de certaines cellules résidentes dans les tissus (mastocytes et macrophages). La délivrance et l'activation des leucocytes peuvent être divisées en étapes suivantes (Figure 14):

- (1) La margination et l'adhésion
- (2) La transmigration

(3) La chimiotaxie

(4) La phagocytose (Grossman et Porth, 2014).



**Figure 14.** Les étapes de la phase cellulaire (Grossman et Porth, 2014)

### 1) La margination et l'adhésion

La margination est le processus par lequel les leucocytes se déplacent de la partie centrale du vaisseau sanguin et s'accumulent le long de la surface endothéliale.

L'adhésion se produit lorsque les leucocytes se fixent à la paroi vasculaire après la margination. Quelques heures après la blessure, la surface endothéliale de la paroi vasculaire est recouverte de leucocytes en raison de la margination et de l'adhésion.

### 2) La diapédèse

Une perméabilité vasculaire accrue après la margination et l'adhésion permet aux leucocytes de se déplacer à travers les interstices intercellulaires de la paroi vasculaire dans les espaces interstitiels où ils migrent vers les tissus endommagés (Manske, 2006).

### 3) Le chimiotactisme

La chimiotaxie est le processus dynamique et énergétique de la migration cellulaire dirigée. Une fois que les leucocytes quittent le capillaire, ils errent à travers le tissu guidé par un gradient de chimioattractants sécrétés, tels que des chimiokines, des débris bactériens et cellulaires et des fragments de protéines générés par l'activation du système du complément (par exemple, C3a, C5a).

Les chimiokines, un sous-groupe important de cytokines chimiotactiques, sont de petites protéines qui dirigent le trafic de leucocytes pendant les premiers stades de l'inflammation ou de la blessure. Plusieurs cellules immunitaires (par exemple, les macrophages) et non immunes sécrètent ces chimio-attractants pour assurer le mouvement dirigé des leucocytes vers le site d'infection (Porth et Matfin, 2009).

### 4) La phagocytose

Les neutrophiles sont les cellules phagocytaires les plus actives au cours des 24 premières heures suivant l'inflammation aiguë. Les neutrophiles sont de courte durée par rapport aux autres leucocytes. Ils semblent atteindre leur potentiel maximum en 6 à 12 heures et se désintégrer en 24 à 48 heures. Dans les 48 heures, les monocytes remplacent les neutrophiles en tant que cellules phagocytaires primaires au cours des stades tardifs aigus et subaiguës de l'inflammation. La phagocytose est le processus par lequel les neutrophiles prolifèrent dans les tissus endommagés (Manske, 2006).

La phagocytose comprend trois étapes distinctes : reconnaissance et adhésion, engloutissement et destruction intracellulaire. Il est initié par la reconnaissance et la liaison des particules par des récepteurs spécifiques à la surface des cellules phagocytaires. Cette liaison est essentielle pour piéger l'agent, déclencher l'engloutissement et la destruction intracellulaire des microbes. Les microbes peuvent être liés directement à la membrane des cellules phagocytaires par plusieurs types de récepteurs de reconnaissance de formes (par exemple, les récepteurs de type péage et le mannose) ou indirectement par des récepteurs qui reconnaissent les microbes recouverts de lectines, d'anticorps et / ou de complément liant les glucides. La liaison renforcée d'un antigène à un microbe ou à une particule enrobée est appelée opsonisation. L'engloutissement fait suite à la reconnaissance d'un agent comme étranger. Pendant le processus d'engloutissement, les extensions du cytoplasme se déplacent et finissent par enfermer la particule dans une vésicule phagocytaire ou un phagosome entouré de

membrane. Une fois dans le cytoplasme cellulaire, le phagosome fusionne avec un lysosome cytoplasmique contenant des molécules antibactériennes et des enzymes qui peuvent tuer et digérer le microbe.

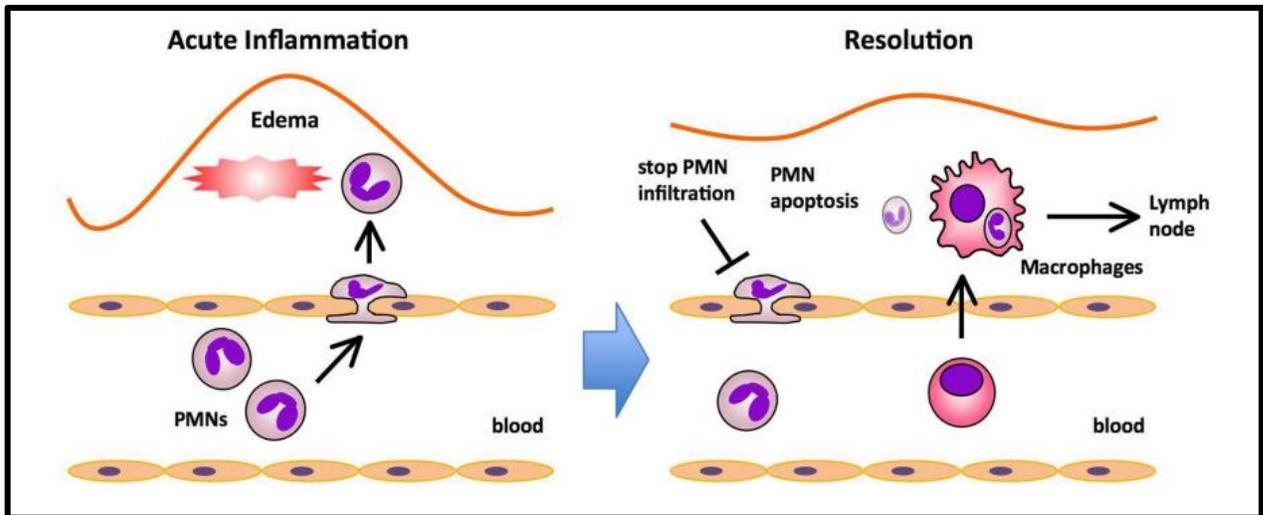
La destruction intracellulaire des agents pathogènes est réalisée par le biais de plusieurs mécanismes, notamment les espèces réactives toxiques contenant de l'oxygène et de l'azote, les lysozymes, les protéases et les défensines. Les voies métaboliques de sursaut qui génèrent des espèces réactives toxiques contenant de l'oxygène et des nitrates (par exemple le peroxyde d'hydrogène, l'oxyde nitrique) nécessitent de l'oxygène et des enzymes métaboliques telles que la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase et l'oxyde nitrique synthétase (Porth, 2015).

### 5.1.3. Phase de résolution (phase de terminaison)

Une réparation réussie après une lésion tissulaire nécessite une résolution de la réponse inflammatoire qui est médiée par des mécanismes anti-inflammatoires intrinsèques dans le but de revenir à une fonction physiologique normale. Cependant, alors que les connaissances sur les mécanismes et molécules induisant et perpétuant la réponse inflammatoire sont en constante augmentation, les mécanismes qui limitent et régulent cette activité sont moins appréciés (Strayer, 2015).

Parmi les molécules impliquées dans la résolution de l'inflammation, une famille de médiateurs lipidiques dérivés des acides gras polyinsaturés a été récemment identifiée. Ces médiateurs, appelés lipoxines, protectines, résolvines, marésines possèdent des fonctions clés dans les mécanismes endogènes de contre-régulation de l'inflammation et d'activation de la résolution. (Barnig, 2016)

La résolution de l'inflammation est un processus actif, caractérisé par la restauration de l'homéostasie des tissus agressés à travers l'arrêt du recrutement des cellules inflammatoires et la phagocytose par les macrophages des cellules inflammatoires apoptotiques et des débris tissulaires (Figure 15). (Barnig, 2016).



**Figure 15.** Processus majeur d'inflammation aiguë et résolution (Isobe, 2012).

## 5.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est également appelée inflammation lente et à long terme qui dure pendant des périodes prolongées de plusieurs mois à plusieurs années. Généralement, l'étendue et les effets de l'inflammation chronique varient selon la cause de la blessure et la capacité du corps à réparer et à surmonter les dommages (Pahwa, 2020).

L'inflammation chronique devient aiguë persistante en raison de la mauvaise gestion de sa phase de résolution de l'inflammation. Cette activation persistante peut être due à une incapacité à éliminer le stimulus inflammatoire, à une procession continue de leucocytes qui joue le rôle de régulateur par la production de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui endommagent et remodelent continuellement les tissus, ou à une situation qui maintient ces leucocytes au site de l'inflammation (Roy, 2013).

## 6. Médiateurs de l'inflammation

La réponse inflammatoire représente un processus biologique et biochimique complexe impliquant des cellules du système immunitaire et libération de divers médiateurs biologiques qui peuvent être pro ou anti inflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire (Rousselet et al., 2005).

Pendant la réponse, les médiateurs de base de l'inflammation peuvent recruter d'autres médiateurs et mécanismes immunitaires, intensifiant ainsi le processus global. Il y a aussi d'autres médiateurs biochimiques qui peuvent être impliqués lors de l'inflammation (Ibsen et Phelan, 2018).

Les médiateurs peuvent être produits par des cellules au site de l'inflammation, ou peuvent être dérivés de précurseurs inactifs circulants (généralement synthétisés par le foie) qui sont activés au site de l'inflammation (Kummar, 2014).

Les médiateurs dérivés des cellules sont normalement séquestrés dans des granules intracellulaires et sont rapidement sécrétés lors de l'activation cellulaire (par exemple, l'histamine dans les mastocytes) ou sont synthétisés de novo en réponse à un stimulus (par exemple, les prostaglandines et les cytokines produites par les leucocytes et d'autres cellules). Les médiateurs dérivés des protéines plasmatiques (protéines du complément, kinines) circulent sous une forme inactive et subissent généralement un clivage protéolytique pour acquérir leurs activités biologiques.

La plupart des médiateurs agissent en se liant à des récepteurs spécifiques sur différentes cellules cibles. De tels médiateurs peuvent agir sur un seul ou très peu de types de cellules, ou ils peuvent avoir des actions diverses, avec des résultats différents selon le type de cellule qu'ils affectent. D'autres médiateurs (par exemple, les protéases lysosomales, les ROS) ont des activités enzymatiques et / ou toxiques directes qui ne nécessitent pas de liaison à des récepteurs spécifiques. Les actions de la plupart des médiateurs sont strictement réglementées et de courte durée (Kummar, 2014).

Une fois activés et libérés de la cellule, les médiateurs se désintègrent rapidement (par exemple, les métabolites de l'acide arachidonique), sont inactivés par des enzymes (par exemple, la kininase inactive la bradykinine), sont éliminés (par exemple, les antioxydants récupèrent les métabolites toxiques de l'oxygène), ou sont inhibés (par exemple, complémentent le complément les protéines régulatrices bloquent l'activation du complément) (Kummar, 2014).

### 6.1. Amines et peptides vaso-actives

L'histamine, stockée principalement dans les mastocytes et les leucocytes basophiles, est un médiateur pro-inflammatoire largement distribué et préformé. La libération d'histamine provoque une augmentation transitoire de la perméabilité après une lésion tissulaire. L'histamine provoque la contraction des cellules endothéliales et permet le passage du fluide avec les protéines à travers les jonctions inter-endothéliales. Parallèlement à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'histamine provoque également la formation d'œdèmes et améliore la sécrétion d'acide gastrique. L'histamine à une concentration plus élevée provoque un gonflement des cellules endothéliales et une adhérence leucocytaire. Ainsi, l'histamine est le principal médiateur qui provoque des changements vasculaires précoces au cours de la réponse inflammatoire. La sérotonine, une autre amine vaso-active, se trouve principalement dans les tissus de l'intestin, du cerveau et des plaquettes, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire et la contraction des muscles lisses. La sérotonine provoque une constriction veineuse et à une concentration plus élevée ralentit le flux capillaire et conduit à la stase. La bradykinine entraîne une séparation des cellules endothéliales, la formation de lacunes dans les veinules post-capillaires et une augmentation de la perméabilité vasculaire. (Patile et al, 2019)

### 6.2. Cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines régulent les réponses immunitaires et le processus inflammatoire. Les facteurs de nécrose tumorale, les interférons, les interleukines et les facteurs de stimulation des colonies appartiennent à la classe des cytokines. Les cytokines régulent l'expression des molécules d'adhésion, la croissance cellulaire, la division cellulaire, l'apoptose, la production d'immunoglobulines et la chimiotaxie dans les cellules cibles. La stimulation des monocytes et des macrophages libère des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  et IL-6. Le TNF- $\alpha$  est impliqué dans la métastase des cellules tumorales et la pathologie de la polyarthrite rhumatoïde. L'IL-1 $\beta$  active les lymphocytes et provoque une résorption osseuse. Le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  régulent l'expression des molécules d'adhésion et capturent également les leucocytes circulants. En outre, les cytokines initient également des cascades de signalisation intracellulaire et une transcription ultérieure. (Patile et al, 2019)

### 6.3. Radicaux libres et produits dérivés

L'inflammation et le stress oxydatif sont liés aux événements physiopathologiques de nombreuses maladies. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) jouent un rôle important dans les mécanismes de défense cellulaire. Les ROS libérés par les cellules inflammatoires exagèrent le stress oxydatif. Les ROS peuvent initier des voies de signalisation intracellulaires et favoriser l'expression des gènes pro-inflammatoires. La surproduction de radicaux et de peroxydes altère les mécanismes anti-oxydants endogènes et les piègeurs de radicaux libres qui provoquent la détérioration des structures fonctionnellement pertinentes. (Patil et al, 2019)

Le NO est un important messager de signalisation cellulaire dans un large éventail de processus physiologiques et physiopathologiques. De petites quantités de NO jouent un rôle dans le maintien du tonus vasculaire au repos, la vasodilatation et l'antiagrégation des plaquettes. En réponse à certaines cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1) et à d'autres médiateurs inflammatoires, la production de quantités relativement importantes de NO est stimulée. En plus grandes quantités, le NO est un vasodilatateur puissant, facilite la cytotoxicité induite par les macrophages et peut contribuer à la destruction des articulations dans certains types d'arthrite. (Scott, 2014)

### 6.4. Système du complément

L'activation en cascade du complément entraîne la formation d'anaphylatoxines C3a, C5a et d'un complexe d'attaque membranaire. C5a est un puissant chimioattractant qui provoque une production accrue d'anticorps ; synthèse et libération de cytokines, de PG et de leucotriènes et stress oxydatif. Il favorise également le recrutement de cellules inflammatoires comme les neutrophiles, les éosinophiles, les monocytes et les lymphocytes T. Ainsi, les produits activés par le complément comme C5a présentent des activités biologiques dominantes qui déclenchent la cascade inflammatoire. (Kulkarni et al, 2006 ; Guo et al, 2005)

### 6.5. Les cytokines anti-inflammatoires

Les cytokines anti-inflammatoires sont une série de molécules immunorégulatrices qui contrôlent la réponse des cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines agissent de concert avec des inhibiteurs de cytokines spécifiques et des récepteurs de cytokines solubles pour réguler la réponse immunitaire humaine. Leur rôle physiologique dans l'inflammation et leur rôle pathologique dans les états inflammatoires systémiques sont de plus en plus reconnus. Les principales cytokines anti-

inflammatoires comprennent l'antagoniste du récepteur de l'interleukine (IL) -1, l'IL-4, l'IL-10, l'IL-11 et l'IL-13. Le facteur inhibiteur de la leucémie, l'interféron-alpha, l'IL-6 et le facteur de croissance transformant (TGF) - $\beta$  sont classés en cytokines anti-inflammatoires ou pro-inflammatoires, dans diverses circonstances. Des récepteurs de cytokines spécifiques pour l'IL-1, le TNF- $\alpha$  et l'IL-18 fonctionnent également comme inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires. (Zhang, 2007)

Le tableau 5 montre les familles des médiateurs avec quelques exemples, leur origine et leurs rôles dans le processus inflammatoire.

**Tableau 5.** Les effets de médiateurs dans le processus inflammatoire

Médiateurs	Exemple	Rôles dans le processus inflammatoire	Références
<b>Amines et peptides Vaso-actives</b>	<b>Histamine</b> Mastocytes, basophiles.	-Augmentation de la perméabilité vasculaire -Contraction des muscles lisses -Chimio-taxie.	(Male et al., 2013)
<b>Cytokines Pro inflammatoires</b>	<b>l'IL-6</b> Fibroblastes, synoviocytes, adipocytes, ostéoblastes, adipocytes, ostéoblastes, cellules endothéliales, neurones du cortex cérébral, neutrophiles, monocytes et éosinophiles.	-Modulation la résorption osseuse -Induction de l'activation des plasmocytes.	(Rankin, 2004)
	<b>TNF</b> Polynucléaires neutrophiles, mastocytes	- Induction du molécules d'adhésion et les chimiokines sur l'endothélium, nécessaires à l'accumulation de leucocytes. -Prothrombotique. -Favorisation de l'adhésion et la migration des leucocytes. -Il joue un rôle important dans la régulation de l'activation des	(Male et al., 2013)

		macrophages et des réponses immunitaires dans les tissus. -Modulation de l'hématopoïèse et le développement des lymphocytes	
	<b>IL-8,</b> Monocytes, lymphocytes	-Possession de propriétés chimio attractantes pour les neutrophiles, les monocytes et les Basophiles.	(Rankin, 2004)
<b>Chimiokines</b>	<b>MCP-1</b> Monocytes, macrophages, fibroblasts, keratinocytes	- Activation des macrophages. Stimulation de la libération d'histamine basophile -Favorisation l'immunité TH2	(Coico et Sunshine, 2015)
<b>Médiateurs lipidiques</b>	<b>Prostaglandines,</b> Voie de cyclo-oxygénase, mastocytes	-Vasodilatation -potentialise l'augmentation de la perméabilité vasculaire produite par l'histamine et la bradykinine	(Male et al., 2013)
	<b>PAF</b> Basophiles, Neutrophiles, macrophages.	-Libération de médiateurs par les plaquettes. -Augmentation de la perméabilité vasculaire. -Contraction des muscles lisses. -Activation des neutrophiles	(Male et al., 2013)
	<b>Leucotriènes</b> Essentiellement par les leucocytes	- Chimiotaxie des neutrophiles. - Synergie avec la PGE2 pour augmenter la perméabilité vasculaire -Contraction des muscles lisses,	(Male et al., 2013)
<b>Radicaux libres et produits dérivés</b>	<b>NO</b>	- Induction de la NO synthase inductible (iNOS ou NOS2) en réponse aux cytokines inflammatoires comme l'IFN, l'IL-1, le TNF et le MIF ou en réponse aux endotoxines.	(Martin et Vincent, 2011)
<b>Protéases</b>	<b>Métalloprotéinase</b> Leucocytes	- Modification de la matrice extracellulaire en dégradant ses composants, contribuent aux mécanismes de défense contre l'infection, mais elles contribuent à la maturation du TNF et aux dommages tissulaires au cours du choc endotoxinique.	(Martin et Vincent, 2011)

<p><b>Système du complément</b></p>	<p><b>Anaphylatoxines C3a et C5a</b> Fraction C3, C5 du complément inactif.</p>	<p>C3 ⇒ Dégranulation des mastocytes, contraction des muscles lisses. C5 ⇒ Dégranulation des mastocytes, chimiotaxie des neutrophiles et des macrophages, activation des neutrophiles, contraction des muscles lisses, augmentation de la perméabilité capillaire</p>	<p>(Male et al., 2013)</p>
<p><b>Neuromédiateurs</b></p>	<p><b>Substance P</b></p>	<p>- Favorisation de la production des cytokines de l'inflammation, à accroître le chimiotactisme, la libération d'histamine et la dégranulation des mastocytes et des éosinophiles, à augmenter la perméabilité vasculaire et l'adhérence leucocytaire et à induire la libération des métalloprotéinases matricielles.</p>	<p>(Martin et Vincent, 2011)</p>
<p><b>Cytokines anti inflammatoires</b></p>	<p><b>IL-10</b> Cellules T, monocytes, et Macrophages</p>	<p>- Cytokine immunosuppressive et immunostimulante. - Inhibition de la synthèse d'IL-2 dans les auxiliaires T. Inhibition de la synthèse des cytokines dans les monocytes. - Stimulation de la production d'IL-3 et d'IL-4.</p>	<p>(Rankin, 2004)</p>

## 7. Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires permettent de lutter contre l'inflammation quelle que soit la cause de cette inflammation. Ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence. Ils ont une action également sur la douleur (Perdriger, 2015).

### 7.1. Anti-inflammatoire synthétiques

#### 7.1.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des molécules qui appartiennent à des familles chimiques de structures hétérogènes et qui n'ont pas de structure chimique stéroïdienne. Ils sont avant tout analgésiques mais aussi anti-pyrétiques et anti-inflammatoires. Leurs effets sont essentiellement symptomatiques (Devillier, 2001). Les AINS sont des médicaments importants utilisés pour réduire les conséquences indésirables de l'inflammation. L'utilisation chronique des AINS est liée à des toxicités cardiovasculaires, gastro-intestinales et rénales. (Patil et al, 2019)

Ils n'agissent que sur une partie de la composante inflammatoire. Les A.I.N.S. bloquent la dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase: COX1 et COX2. (Tableau 6) Ils s'opposent donc à la production des prostaglandines et du thromboxane A2. Ils agissent également sur la composante cellulaire de l'inflammation en bloquant la mobilité de cellules notamment les macrophages.

Les A.I.N.S. ont une action réduite par rapport à celle des A.I.S. (Souaga. K, 2016).

Tableau 6. Comparaison entre COX1 et COX2 (Golan et al, 2016)

Propriété	COX-1	COX-2
Expression	Constitutive	Inductible : non présent dans la majorité des tissus Constitutive pour les reins et le cerveau
Emplacement Tissulaire	Expression ubiquitaire	Tissus enflammés et activés
Localisation cellulaire	Réticulum endoplasmique	Réticulum endoplasmique et membrane nucléaire
Sélectivité du Substrat	Acide arachidonique, acides eicosapentaénoïques	Acide arachidonique, $\gamma$ -linolénate, $\alpha$ -linolénate, acides eicosapentaénoïques
Rôle	Fonctions protectrices et d'entretien	Fonctions pro-inflammatoires et pro-mitotiques
Induction	Pas d'induction en général, Présence physiologique hCG peut réguler à la hausse la COX-1 dans l'amnion	Induite par LPS, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ Expression génétique augmentée d'un facteur 20 à 80 (ARNm) Régulée en 1 à 3 heures
Inhibition	Pharmacologique : AINS (aspirine faible dose)	In vivo : Glucocorticoïdes, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13 Pharmacologique : AINS, inhibiteurs COX-2 sélectifs

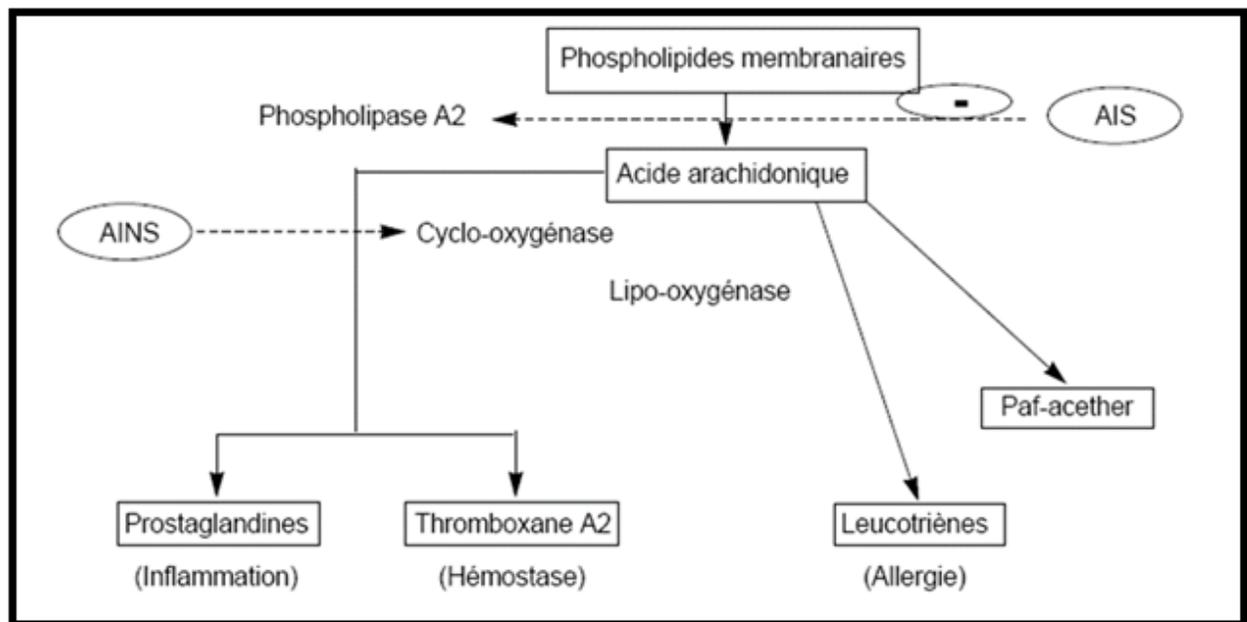


Figure 16. Modes d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (Souaga, 2016)

### 7.1.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Également appelés corticostéroïdes, ces produits (prednisone, prednisolone, bêtaméthasone) sont dérivés des corticostéroïdes naturels, hormones sécrétées par les glandes surrénales. Ils sont très puissants et permettent de contrôler l'inflammation quand elle devient sévère ou qu'elle se déclenche sans raison apparente, comme dans les maladies dites inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, allergies sévères, etc.) (Boulangier, 2017).

Les corticoïdes agissent sur les phénomènes inflammatoires et immunitaires. Ils interviennent à de multiples niveaux à tous les stades de l'inflammation, précoces (comme les AINS) ou tardifs (à la différence de ceux-ci) et sur les deux formes de l'immunité.

D'une manière générale, les corticoïdes diminuent les inflammations aiguës et chroniques. Si elles limitent favorablement les conséquences néfastes des inflammations aiguës, elles freinent l'évolution des lésions résultant des inflammations chroniques et en soulagent les symptômes, mais elles ont un effet défavorable sur les aspects protecteurs de ces phénomènes et sur la cicatrisation.

- Inhibition de la phospholipase A2 (par l'intermédiaire de la sécrétion d'une protéine, la lipocortine), d'où interruption :

- De la cascade de l'acide arachidonique et de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes

- De la production de PAF :

- Inhibition de la COX2, active au cours de l'inflammation, donc interruption de la formation de prostaglandines

- Diminution de la libération d'histamine par les mastocytes

- Diminution du chimiotactisme et de l'afflux cellulaire (leucocytes) au niveau du foyer inflammatoire

- Diminution de l'activité des mononucléaires et de la néogénèse vasculaire (inflammation chronique)

- Diminution de la prolifération des fibroblastes et de la production de collagène (cicatrisation) (Dangoumau et al., 2006).

7.2. Anti-inflammatoires naturels

En raison des effets secondaires des médicaments stéroïdiens et non stéroïdiens, la médecine traditionnelle a attiré l'attention sur les composés phyto-chimiques comme des substances anti-inflammatoires trouvées dans les plantes médicinales. Ces substances sont beaucoup plus avantageuses que les anti-inflammatoires classiques (Al-Sobarry, 2012). Les produits naturels sont des alternatives sûres, efficaces, biocompatibles et rentables pour traiter les maladies inflammatoires. (Patil et al, 2019)

Des exemples des anti-inflammatoires naturels sont cités dans le tableau 7 suivant avec leurs principes actifs, effets pharmacologiques et le mode d'action:

**Tableau 7.** Exemples des anti-inflammatoires naturels et leurs principes actifs, effets pharmacologiques et le mode d'action (Goetz, 2011).

Plantes	Principes actifs connus	Effets pharmacologiques	Modes d'actions biochimiques, tissulaires, etc.
<i>Chamomilla recutita</i> , matricaire, fleurs	Chamazulène  Bisabolol  Flavonoïdes	Anti-inflammatoire	Effet antiphlogistique : chamazulène, deux fois plus actif que le gaïazulène Inhibition de l'œdème de la patte Activation de la production d'ACTH et stimulation de la surrénale Effet antihistaminique Protecteur anti-ulcéreux Pas d'activité contre l'œdème provoqué par la sérotonine, histamine ou la bradykinine Effet sur l'œdème de la patte pour le bisabolol et le cis-spiroéther Effet contre l'œdème au dextrane Inhibition de la cyclo-oxygénase, de la lipoxigénase Inhibe l'inflammation par l'huile de croton : apigénine > lutéoline > quercétine > myricétine > rutine Inhibition de la phospholipase A Inhibition de la cyclo-oxygénase, de la lipoxigénase

			<p>Inhibe l'inflammation par l'huile de croton :                  apigénine &gt; lutéoline &gt; quercétine &gt;                  myricétine &gt; rutine</p> <p>Pas d'activité contre l'oedème provoqué par                  la sérotonine, histamine ou la bradykinine</p> <p>Piégeage des radicaux libres et inhibition de                  la formation du superoxyde</p> <p>Diminution du flux par les canaux calciques                  par inhibition de Ca<sup>2+</sup>-ATPase et sur le                  métabolisme des phospholipides</p> <p>Effet contre l'infiltration granulocytaire</p> <p>Stabilisation de la membrane</p>
<p><i>Curcuma longa,</i>  <i>curcuma,</i>                  safran des Indes</p>	<p>Curcumine                  (diféruoylmé                  th-ane)                  Huile                  essentielle                  en externe</p>	<p>Anti-                  inflammatoire                  Antiapoptotique                  Antioxydant</p>	<p>Inhibition de la formation de leucotriènes</p> <p>Inhibition de l'agrégation plaquettaire</p> <p>Inhibition de la réponse neutrophile</p> <p>Inhibition de multiples facteurs impliqués                  dans l'inflammation (phospholipase,                  lipooxygénase, COX-2, leucotriènes,                  thromboxane, prostaglandines, NO,                  collagénase, élastase, hyaluronidase,                  monocyte chemoattractant protein- [MCP-1-                  ],                  de l'interféron-inducible protéine, du tumor                  necrosis factor [TNF] et de l'interleukine-1-                  ,2 [IL-1,2])</p>
<p><i>Urtica dioica,</i>  <i>ortie,</i>                  feuille, plante                  entière</p>	<p>Neuromédiateurs                  Acide                  caféoylmalique</p>	<p>Antalgique,                  anti-                  inflammatoire</p>	<p>Inhibition du TNF et d'IL-1b</p> <p>Inhibition de la production de cellules                  T-Helper et d'IL-2</p>
<p><i>Echinacea                  angustifolia,</i>  <i>Echinacea                  purpurea,</i>  <i>Echinacea                  pallida,</i>                  Échinacée</p>	<p>Alkamides                  Polysaccharides</p>	<p>Anti-                  inflammatoire                  et antalgique</p>	<p>Les alkamides des racines de Echinacea                  purpurea inhibent la COX-1, la COX-2 et la                  5-lipoxygénase</p> <p>Effet sur la 5-lipoxygénase</p> <p>Effet de stimulation de la surrénale</p> <p>Alkamides : cannabinomimétiques</p>

<i>Aesculus hippocastanum</i> L., marron d'Inde, graine	Aescine	Anti-inflammatoire Anti-oedémateux Tonique veineux	Anti-oedémateux est lié à une perméabilité vasculaire sélective, induisant l'augmentation du tonus veineux et artériel Réduit la fragilité des capillaires, diminution de l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium
<i>Propolis</i>	Flavonoïdes (galangine) Méthyl ester d'acide caféique	Anti-inflammatoire Antimicrobien Antifongique Antiviral	Inhibition sélective de la COX-2 Inhibition du NF-KB, promotion des leucocytes locaux
<i>Passiflora incarnata</i> , passiflore, fleur et fruit	Chrysine	Anti-inflammatoire, antalgique, sédatif	Effet sur le système nerveux Antiatéromatase
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe, gingembre, rhizome	Gingérol, 8-shogaol	Anti-inflammatoire, anti-œdémateux, analgésique	Inhibition de la COX-2 Antioxydant Antiplaquettaire Inhibition de la production de prostaglandines
<i>Ananassa comosus</i> , ananas, tige, bromélaïne	Bromélaïnes	Anti-inflammatoire enzymatique	Protéolytique, fibrinolytique et fibrinogénolytique, antiagrégant Activateur du facteur XII de Hageman et de la prékallicréine sérique
<i>Erythraea centaurium</i> , petite centaurée	Acides phénoliques gentiopicrosi de	Anti-inflammatoire	Gentiopicroside : inhibition du TNF $\alpha$ dans le tissu hépatique
<i>Filipendula ulmaria</i> L., ulmaire, reine des prés, sommités fleuries	Monotropine e Spiraéine, Aldéhyde Salicylique	Anti-inflammatoire	Inhibe par voie gastrique, la synthèse des IL-2 des splénocytes, et par suppression de la production pro-inflammatoire des cytokines Fibrinolytique

- **L'inflammation comme cible thérapeutique des anti inflammatoires naturels**

Au fil des siècles, le traitement des troubles inflammatoires passe par l'utilisation de plantes médicinales. La capacité des anti-inflammatoires naturels à agir sur plusieurs étapes des processus physiopathologiques est responsable de leur activité anti-inflammatoire. Les anti-inflammatoires naturels présentent des activités anti-inflammatoires potentielles par interaction avec des cibles cellulaires importantes dont les voies inflammatoires ou spécifiquement avec certains composants des voies comme la production de médiateurs pro-inflammatoires, l'activation en cascade du complément et la migration des leucocytes. Différentes biomolécules comme les enzymes dégradant la matrice, les cytokines pro-inflammatoires et les composants des voies de signalisation sont les cibles thérapeutiques prometteuses dans les maladies inflammatoires chroniques. La régulation de l'expression génique des substances pro-inflammatoires est la cible clé des anti-inflammatoires naturels au cours d'un processus inflammatoire. Les composés anti-inflammatoires pourraient agir par un ou plusieurs des nombreux mécanismes. Le blocage de la biosynthèse du médiateur pro-inflammatoire, la réduction de l'expression des enzymes clés, l'inhibition de la libération du médiateur, le blocage de l'interaction entre le médiateur et ses récepteurs sont peu nombreux à résumer (Patil et al., 2019). Diverses cibles des anti-inflammatoires naturels dans l'inflammation sont illustrées à la figure suivante :

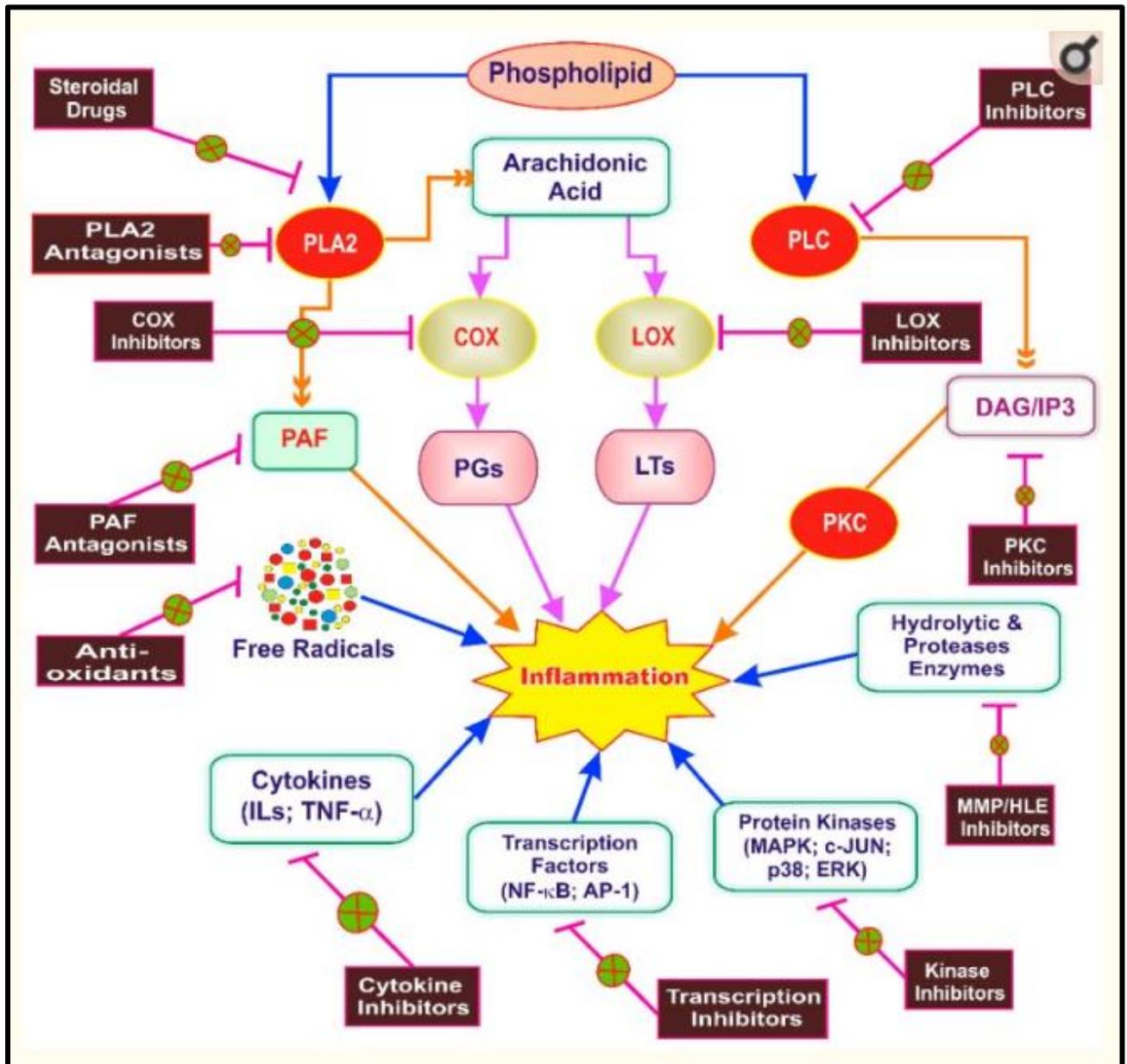


Figure 17. Cibles des anti-inflammatoires naturels dans l'inflammation (Patil et al., 2019)

PLA2, Phospholipase A2; PLC, Phospholipase C; PKC, protéine kinase C; PAF, facteur d'activation des plaquettes; DAG, diacylglycérol; IP3, triphosphate d'inositol; COX, cyclooxygénase; LOX, lipoxygénase; PG, Prostaglandines; LT, leucotriènes; MMP, métalloprotéinase matricielle; HLE, élastase leucocytaire humaine; ILs, interleukines, TNF- $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale alpha; NF- $\kappa$ B, facteur nucléaire kappa bêta; AP-1, protéine activatrice-1; MAPK, protéine kinase activée par un mitogène; P38, kinase P38; c-JUN, kinase N-terminale c-Jun; ERK, kinase régulée par le signal extracellulaire. Les flèches sur la figure représentent le processus et la fourchette représente l'inhibition de la cible

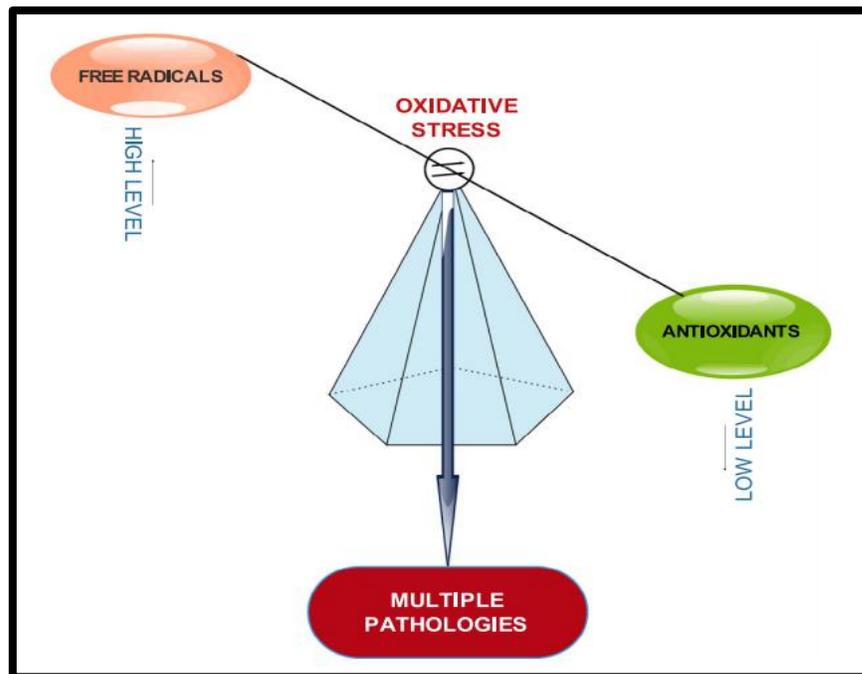


# Chapitre III



## 1. Le stress oxydant

Le stress oxydant est un terme comparatif qui montre une dérégulation entre la production de ROS et les mécanismes de défense antioxydants. La formation d'oxydants et d'antioxydants fonctionne comme la réponse à la demande et à l'offre. Lorsque le niveau d'oxydants augmente, les gènes producteurs d'antioxydants reçoivent le signal pour la production de plus d'antioxydants. Ce n'est que lorsque ce système ne répond pas de manière appropriée que le stress oxydatif est causé, ce qui entraîne des dommages cellulaires (Figure 18) (Singh et Devasahayam, 2020 ; D'oria et al., 2020).



**Figure 18.** Stress oxydant : déséquilibre entre radicaux libres et antioxydants (Ighodaro et Akinloye, 2017).

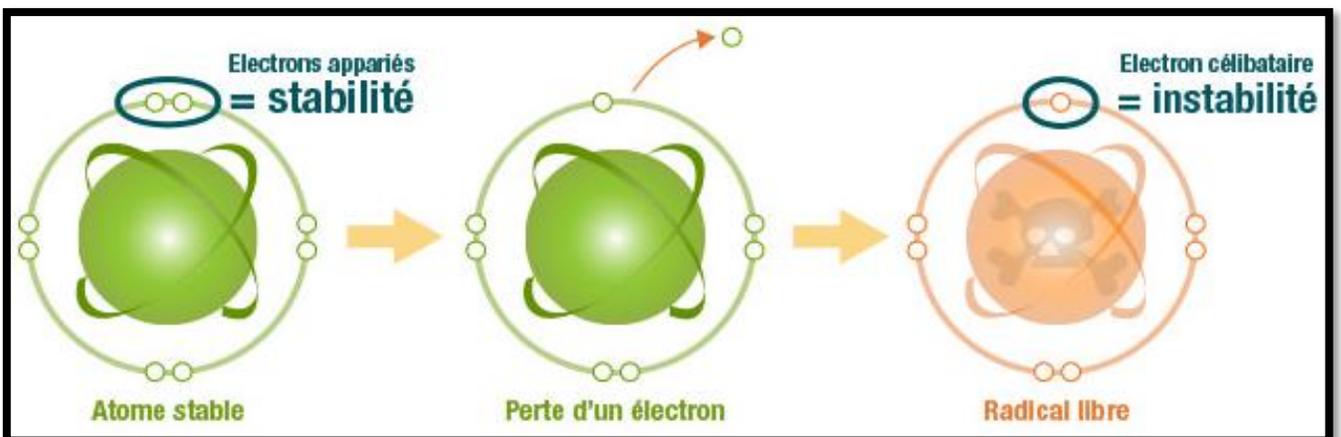
Le stress oxydatif est un concept qui a bénéficié de l'avance de nos connaissances sur la biologie des radicaux libres oxygénés et du monoxyde d'azote. Leur production et leurs interactions sont susceptibles d'induire des dégâts cellulaires mettant en péril la survie de la cellule. Toutefois, dans les conditions basales du fonctionnement cellulaire, ce sont des modulateurs de l'expression génique, car ils se comportent comme des signaux intracellulaires. Ils doivent alors être appréhendés de manière spatiale et temporelle, en tenant compte des interactions qui s'établissent entre eux (Vergely et Rochette, 2005).

Le stress oxydatif dans les systèmes biologiques est souvent caractérisé par les paramètres suivants :

- 1) augmentation de la formation de radicaux et d'autres oxydants.
- 2) diminution des antioxydants de faible poids moléculaire et / ou liposolubles.
- 3) perturbation de l'équilibre redox cellulaire.
- 4) les dommages oxydatifs des composants cellulaires (c'est-à-dire les lipides, les protéines et / ou l'ADN) (Powers et Jackson, 2008).

### 1.3. Radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules ou des fragments de molécules qui contiennent un électron non apparié dans leurs orbitales atomiques ou moléculaires ou simplement des espèces d'oxygène réactif, qui contiennent en également d'autres espèces d'oxygène, y compris du peroxyde d'hydrogène qui sont des fragments hautement réactifs et sont générés par les cellules pendant la respiration, et la fonction immunitaire à médiation cellulaire. Ils sont produits naturellement dans le corps car ils jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions cellulaires. (Figure 19). Cependant, leur production élevée induit des dommages moléculaires et cellulaires conduisant au développement de divers troubles de la santé humaine. Les radicaux libres en excès produits lors de la respiration.



**Figure 19.** La formation des radicaux libres (Knopik et Dahmani, 2018)

et d'autres activités pourraient causer divers dommages entraînant une perte de fonction et éventuellement la mort de l'organisme (Lalhminglui et Jagetia, 2018).

### 1.4. Les espèces réactives oxygénées des radicaux libres

Les espèces réactives d'oxygène (ERO) sont définies comme des radicaux d'oxygène chimiquement réactifs ainsi que des dérivés non radicalaires de l'oxygène. La gamme variable de réactivité de chaque espèce d'oxygène réactif présente est cruciale pour son impact au niveau moléculaire. Leur importance dans le développement de nombreuses maladies cardiovasculaires est bien connue, mais elles jouent également un rôle bénéfique dans les cellules (Patel et al., 2018). Il existe plusieurs types d'ERO, radicalaires ou non-radicalaires (tableau 8).

**Tableau 8.** Synthèse des principales EOR rencontrées dans la cellule, leurs caractéristiques, les EOR qu'elles sont susceptibles d'engendrer, les cibles biologiques qu'elles attaquent, et leur demi-vie (Lenzi, 2011 ).

Catégorie	Espèce	Caractéristiques	EOR secondaire(s) produite(s)	Cibles biologiques	Demi-vie
<b>ERO radicalaires</b>	$O_2^{\circ-}$ anion superoxyde	Peu dangereux car peu diffusible	$H_2O_2$ , $NO_3^-$	Acides gras polyinsaturés	Quelques sec
	$HO^\circ$ radical hydroxyl	ERO le plus dangereux	$ROO^\circ$	Acides gras polyinsaturés ADN Protéines	10-9 sec
	$NO^\circ$ oxyde nitrique	Gaz donc diffuse Bien. Peu dangereux	$NO_3^-$		Quelques sec
	$ROO^\circ$ radical peroxy	ERO de la « 2 <sup>e</sup> vague »		Acides gras polyinsaturé	10-1 sec
<b>ERO non radicalaires</b>	$^1O_2$ oxygène singulet	Très réactif	$O_2^{\circ-}$		10-6 sec
	$H_2O_2$ peroxyde d'hydrogène	Antiseptique	$HO^\circ$ , $HClO$		Dizaines de secondes
	$NO_3^-$ peroxynitrite	Très agressif		Protéines	
	$HClO$ Acide hypochlorite	Diffuse bien		Protéines	
<b>Métaux de transition</b>	Fe, Cu, Mn fer, cuivre, manganèse	Catalysent certaines réactions de formation d'ERON	$HO^\circ$		

### 1.4.1. Les espèces réactives oxygénées radicalaires

#### 1.2.1.1 L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ )

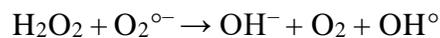
L'anion superoxyde est le ROS le plus courant, il est généré dans les mitochondries, le système cardiovasculaire et d'autres parties du corps (Ozcan et Ogun, 2015). Il est généré à partir de l'oxygène ( $O_2$ ) par de multiples voies telles que l'oxydation par la NADPH oxydase, la xanthine ou l'hypoxanthine oxydase. Généralement, l'anion superoxyde est converti en peroxyde d'hydrogène par la superoxyde dismutase (SOD) ou réagit avec l'oxyde nitrique ( $NO^\circ$ ) pour former du peroxynitrite. Le peroxyde d'hydrogène peut être encore converti en eau et en oxygène par la catalase et la glutathion peroxydase. Cependant, le superoxyde serait à l'origine d'autres formations ROS telles que le peroxyde d'hydrogène, le peroxynitrite et les radicaux hydroxyle. L'anion superoxyde est une forme réduite d'oxygène moléculaire créée par la réception d'un électron. Il a été observé que les radicaux superoxydes tuent les cellules, inactivent les enzymes et dégradent l'ADN, les membranes cellulaires et les polysaccharides (Kim et al., 2011).

#### 1.2.1.2 Monoxyde d'azote ( $NO^\circ$ )

Un autre radical libre physiologique est l'oxyde nitrique, qui est produit par l'endothélium vasculaire comme facteur relaxant ainsi que par les phagocytes et dans le cerveau. L'oxyde nitrique a de nombreuses fonctions physiologiques, mais un excès d'oxyde nitrique peut être toxique (Sivanandham, 2011).

#### 1.2.1.3 Radical Hydroxyle ( $OH^\circ$ )

Le radical hydroxyle ( $OH^\circ$ ) est le ROS le plus réactif et le plus toxique connu. Il est généré à pH neutre par la réaction de Fenton entre  $H_2O_2$  et  $O_2^{\cdot-}$  catalysée par des métaux de transition comme Fe ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ).



Il a la capacité d'endommager différents composants cellulaires par peroxydation lipidique (LPO), dommages aux protéines et destruction des membranes. Puisqu'il n'y a pas de système enzymatique existant pour piéger ce radical toxique, l'accumulation excessive de  $OH^\circ$  provoque la mort cellulaire (Das et Roychoudhury, 2014).

## 1.4.2. Les espèces réactives oxygénées non radicalaires

### 1.4.2.1. Le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) est un composé réactif qui peut facilement générer des radicaux libres tels que le radical hydroxyle dans des circonstances spécifiques. Le peroxyde d'hydrogène est stable, perméable aux membranes et a une demi-vie relativement longue dans la cellule. Le peroxyde d'hydrogène est cytotoxique mais est considéré comme un agent oxydant relativement faible. En plus de la formation à partir de la dismutation de l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, un certain nombre de systèmes enzymatiques génèrent également du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y compris des oxydases d'urate et d'acides aminés. Le peroxyde d'hydrogène est incapable d'oxyder directement l'ADN ou les lipides mais peut inactiver certaines enzymes. La cytotoxicité du peroxyde d'hydrogène se produit principalement par sa capacité à générer des radicaux hydroxyle par des réactions catalysées par un métal, telles que la réaction de Fenton



En biologie, il semble probable que cette réaction soit particulièrement importante dans le cadre de la réaction Haber-Weiss, où le fer (ou le cuivre) est maintenu sous forme réduite par le superoxyde et donc capable de catalyser la formation du radical hydroxyle à partir du peroxyde d'hydrogène (Powers et Jackson, 2008).

### 1.4.2.2. L'oxygène singulet (1O<sub>2</sub>)

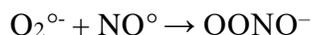
Ce n'est pas non plus le radical libre qui est formé à la suite d'une inversion de spin d'électrons dans l'orbite externe de la molécule d'oxygène. Il est considéré comme un oxydant très puissant avec une courte demi-vie causant des dommages aux tissus (Sivanandham, 2011).

Il s'agit d'une espèce d'oxygène réactif non radical (ne possédant pas d'électron altéré) souvent associé à des radicaux libres d'oxygène qui a une forte activité d'oxydation. L'oxygène singulet est une forme d'oxygène excité électroniquement et mutagène. Il est généré par l'apport d'énergie, par exemple le rayonnement, mais peut également être généré par voie enzymatique par l'action de peroxydases ou lipooxydases ou par la réaction de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> avec la thermo-décomposition d'hypochlorure ou de peroxy nitrite de dioxétanes, ou lors de l'éclatement respiratoire des phagocytes, ils sont également générés dans les systèmes biologiques dans un certain nombre de réactions pigmentaires,

y compris les chlorophylles, la rétine et les flavines lorsqu'ils sont éclairés en présence d'oxygène (Kumar et Abdussalam, 2017).

### 1.2.2.3 Peroxynitrite (ONOO<sup>•</sup>)

La réaction de NO<sup>•</sup> et d'anion superoxyde peut générer du peroxynitrite



Le peroxynitrite est une espèce cytotoxique qui provoque des lésions tissulaires et oxyde les lipoprotéines de basse densité (LDL). Le peroxynitrite semble être une espèce importante de lésion tissulaire générée aux sites d'inflammation et il a été démontré qu'il était impliqué dans divers troubles neurodégénératifs. Le peroxynitrite peut provoquer l'oxydation directe des protéines et l'oxydation et la modification de la base d'ADN agissant comme un oxydant "semblable à un radical hydroxyle". L'importance du peroxynitrite comme oxydant biologique vient de sa haute diffusibilité à travers les membranes cellulaires (Sisein, 2014).

## 1.5. Les Principales sources des espèces réactives d'oxygènes

Des espèces réactives d'oxygène sont créées dans l'organisme dans des conditions physiologiques normales après une stimulation contrôlée comme sous-produit de certains processus biologiques. Il existe également plusieurs sources de production d'oxydants exogènes et endogènes (Figure 20) (Babusikova, 2012).

### 1.3.1. Sources d'oxydants endogènes

Les sources endogènes de ROS comprennent différents organes cellulaires tels que les mitochondries, les peroxysomes et le réticulum endoplasmique, chloroplastes, et autres où la consommation d'oxygène est élevée (figure 21) (Phaniendra, 2015).

#### 1.3.1.1. La mitochondrie

Les mitochondries sont une source principale de ROS endogènes en raison de son rôle principal dans la production d'ATP oxydatif, dans lequel l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>) est réduit en eau dans la chaîne de transport d'électrons. Le radical superoxyde (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) est produit en un certain nombre de sites dans les mitochondries, y compris le complexe I (sites IQ et IF), le complexe III

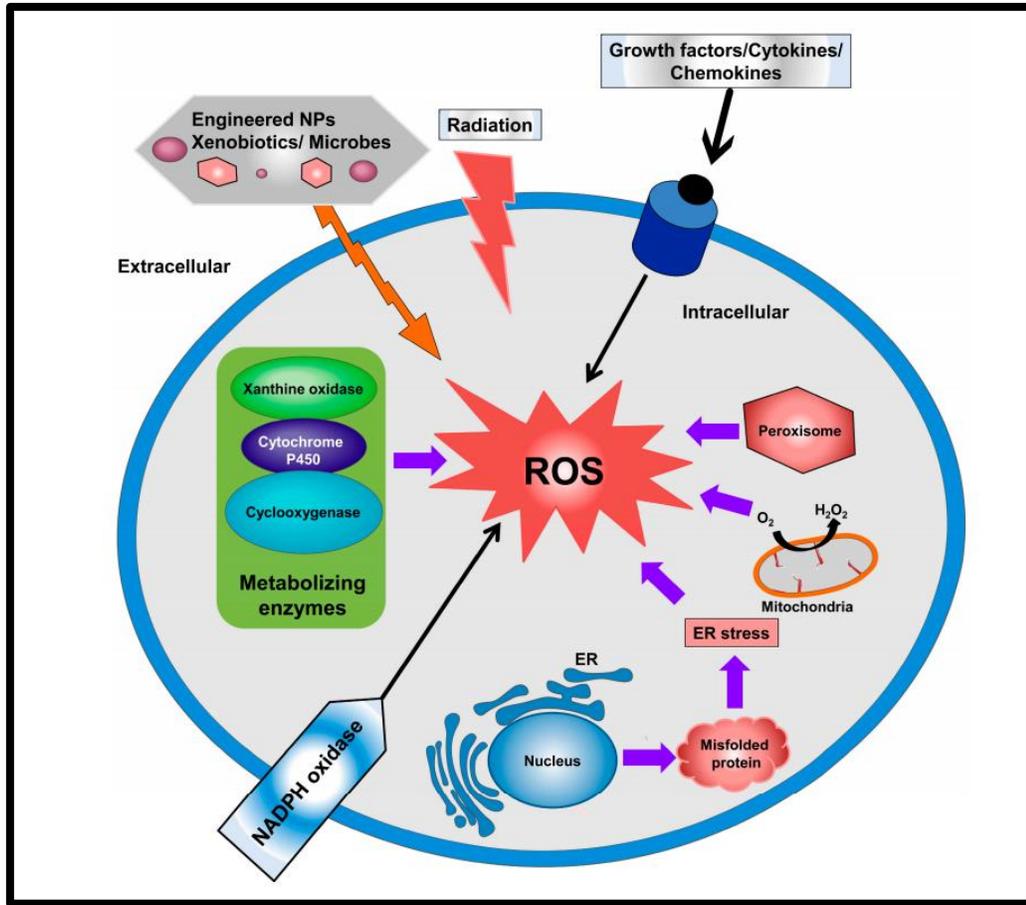


Figure 20. Sources Endogènes et Exogènes des ROS (Abdal Dayem et al., 2017)

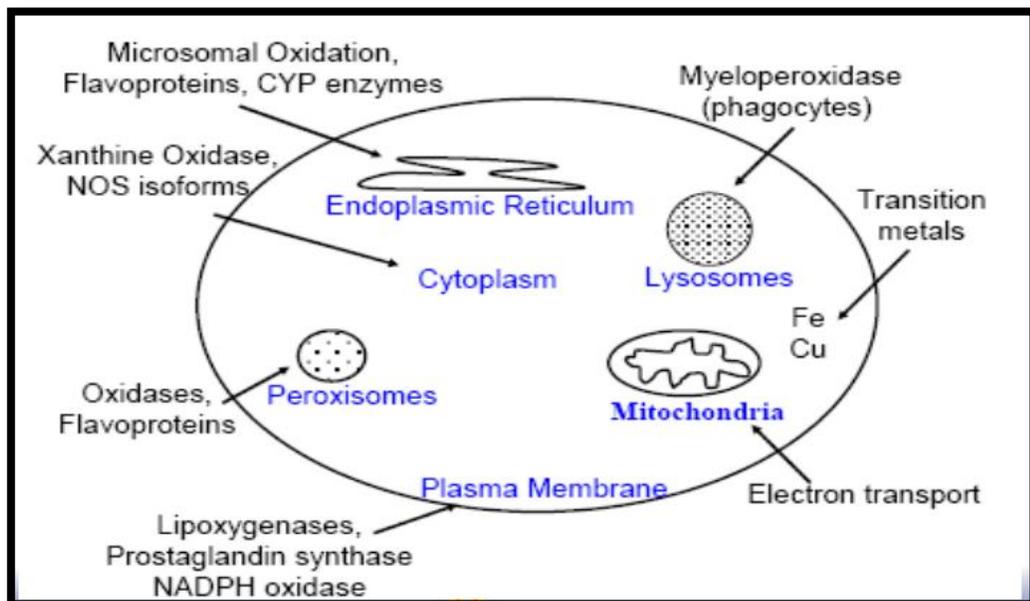


Figure 21. Sources endogènes d'espèces réactives (Mercan, 2010)

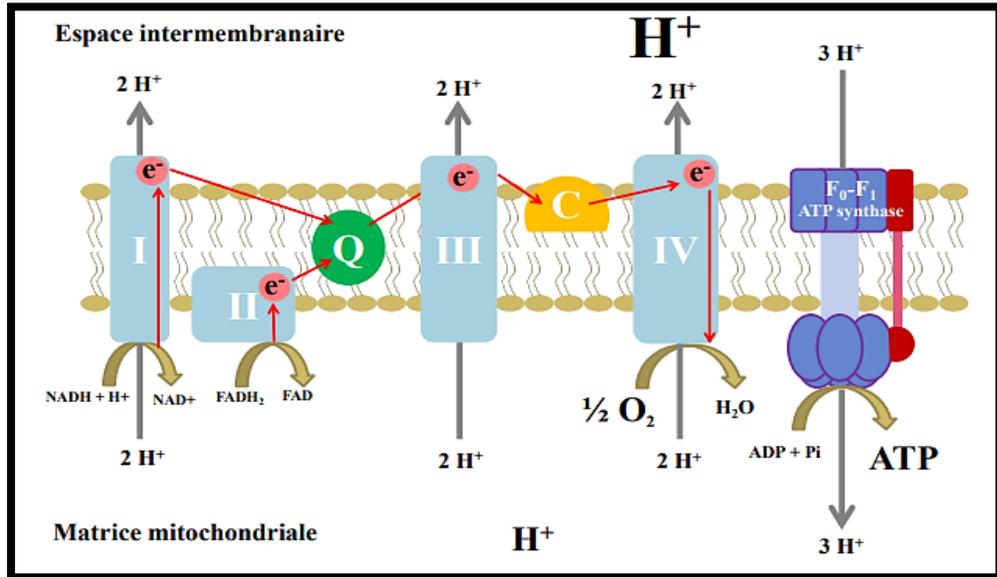
(site IIIQo), la glycérol 3-phosphate déshydrogénase, la Q oxydoréductase, la pyruvate déshydrogénase et 2-oxoglutarate déshydrogénase. Tous les sites libèrent un radical superoxyde dans la matrice mitochondriale (MM), et deux d'entre eux, le complexe III (site IIIQo) et la glycérol 3-phosphate déshydrogénase, génèrent également des ROS dans l'espace mitochondrial intermembranaire (IMS). La superoxyde dismutase de manganèse (Mn-SOD) convertit le radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) dans le MM, tandis que le Cu- et Zn-SOD convertissent le radical superoxyde dans l'IMS ou le cytosol. Le  $H_2O_2$  dans le MM peut en outre être converti par l'aconitase mitochondriale en un radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ) via une réaction de Fenton. Un autre site de production de ROS dans les mitochondries est le cycle catalytique du cytochrome (CYP). Les enzymes CYP métabolisent une large gamme de substrats organiques (lipides, hormones stéroïdes, xénobiotiques et autres) pour donner naissance à des radicaux superoxyde et  $H_2O_2$  comme sous-produits. Plusieurs membres de la famille CYP se sont révélés présents dans la membrane mitochondriale des organes stéroïdogènes, ainsi que dans le foie et les reins. En outre, plusieurs autres protéines de mammifères, telles que la NADH-cytochrome b5 réductase, la dihydroorotate déshydrogénase, le complexe II (succinate déshydrogénase) et les monoamine oxydases (MAO), se sont avérées générer les ROS dans les mitochondries.

Les mitochondries sont protégées des ROS par de multiples systèmes de défense et antioxydants : glutathion peroxydases ( $GP_x$ ), thiorédoxine peroxydases (TRXP), superoxyde dismutases (SOD), peroxyredoxines (PRDX), glutathion (GSH), thiorédoxine 2 (TRX2), cytochrome c oxydase (complexe IV), coenzyme Q, acide ascorbique, vitamine E et carotène. De plus, la catalase (CAT), qui détoxifie couramment le  $H_2O_2$  dans le peroxysome, a été trouvée dans les mitochondries du cœur de rat (mais pas dans d'autres tissus).

Il a été largement démontré que les ROS générées par les mitochondries étaient impliquées dans diverses pathologies humaines, notamment l'inflammation, le cancer, les maladies mitochondriales et neurodégénératives, le diabète, les maladies chroniques et le vieillissement. Des niveaux élevés de ROS et un dysfonctionnement mitochondrial, présents dans de nombreux cancers, entraînent des dommages oxydatifs des structures cellulaires, en particulier, l'ADN génomique et mitochondrial, des mutations somatiques, l'instabilité du génome, l'activation des oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, et des altérations du métabolisme et de la

signalisation voies avec activation simultanée de mécanismes antioxydants compensateurs, qui contribuent tous à la transformation cellulaire. (Snezhkina et al., 2019).

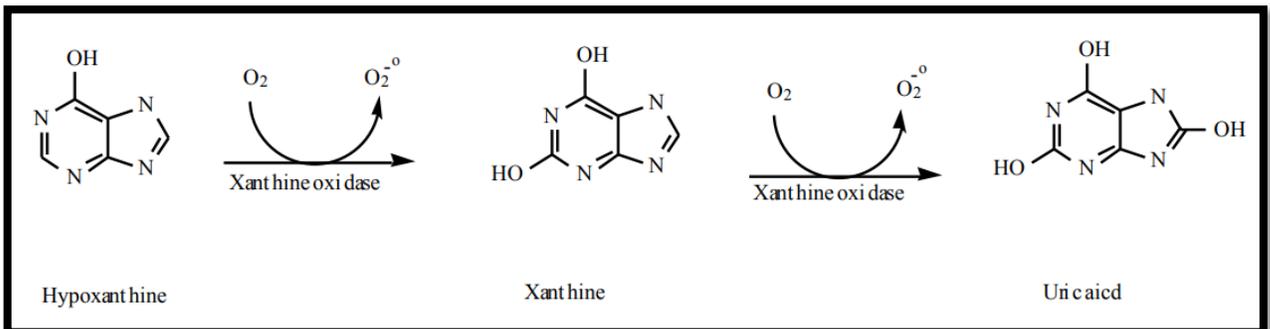
Le Figure 22 suivant illustre Structure de la mitochondrie et fonctionnement de la chaîne respiratoire et de la phosphorylation oxydative :



**Figure 22.** Structure de la mitochondrie et fonctionnement de la chaîne respiratoire et de la phosphorylation oxydative (Farhat, 2015.)

### 1.3.1.2 Les enzymes

#### c- Xanthine Oxydase



**Figure 23.** Processus enzymatique catalysé par la xanthine oxydase (Cotelle, 2001).

La xanthine oxydase est une forme de xanthine oxydoréductase, une enzyme qui génère des espèces réactives de l'oxygène telles que les radicaux superoxyde et le peroxyde d'hydrogène

lorsqu'elle catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine, peut catalyser davantage de l'oxydation de la xanthine en acide urique, les électrons seront transférés à l'oxygène moléculaire  $O_2$  pour produire le radical superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) d'une manière univalente, ou d'une manière bivalente en donnant le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) (Figure 23). Cette enzyme joue un rôle important dans le catabolisme des purines chez certaines espèces (Tang, 2014). L'importance de cette enzyme en tant que producteur de ROS dans les systèmes biologiques a été initialement proposée dans les situations de réoxygénation de l'ischémie (Laurindo, 2018).

#### d- NADPH Oxydase

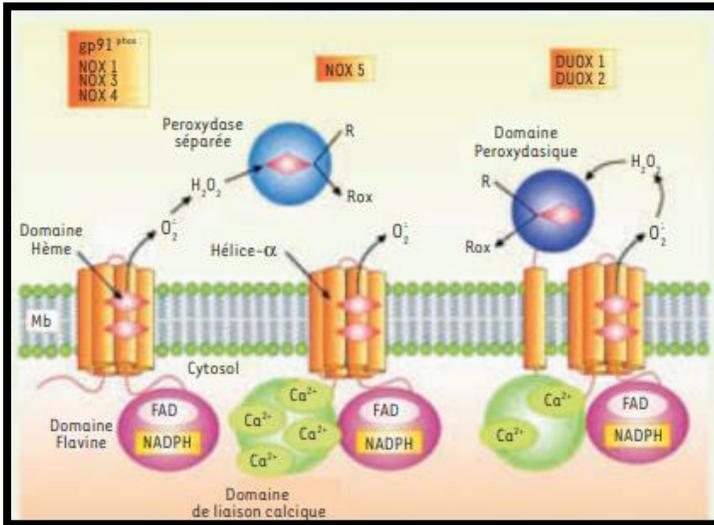
Les NADPH oxydases de la famille Nox sont des protéines facilitant le transfert des électrons à travers les membranes biologiques. En général, l'accepteur d'électron est l'oxygène et le produit du transfert d'électron est l'anion superoxyde, précurseur des formes réactives de l'oxygène (FRO). (Guichard et al, 2006)

La NOX est une enzyme qui catalyse la réduction monoélectronique de l' $O_2$  en utilisant le NADPH ou le NADH comme donneur d'électrons :

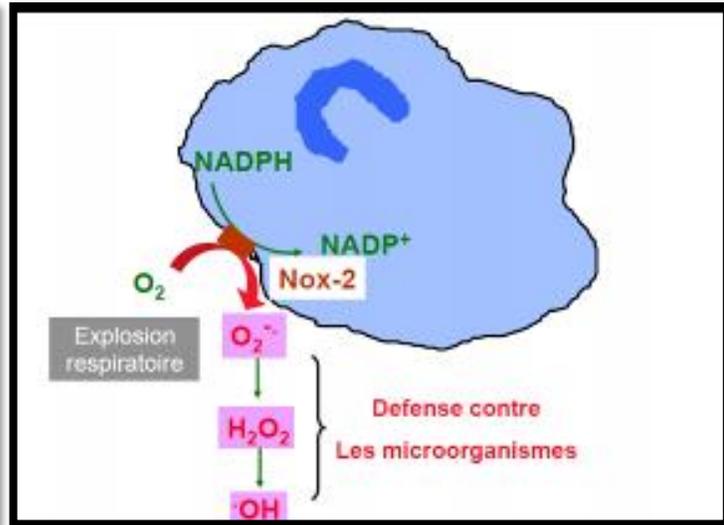


La NOX (Figure 24) a été initialement étudiée dans les cellules phagocytaires où elle joue un rôle primordial dans la défense contre les pathogènes, mais elle existe également dans toutes les autres cellules non phagocytaires où elle participe à la signalisation cellulaire. La NOX est localisée dans la membrane cytoplasmique et dans certains granules spécifiques des neutrophiles. Selon le type cellulaire, la NOX peut libérer  $O_2^{\cdot-}$  de la cellule, de manière préférentielle vers l'extérieur (cellules phagocytaires) ou vers l'intérieur (cellules non phagocytaires). Parmi les isoformes existant dans la famille NOX, la NOX2 (Figure 25) des cellules phagocytaires est la plus étudiée. Les sous-unités principales constitutives de la NOX2 sont présentes dans deux compartiments cellulaires distincts : la membrane (où se trouve le site catalytique, le cytochrome b558 composé de gp91phox et p22phox) et le cytosol (où sont localisées les protéines régulatrices p47phox, p40phox et p67phox). Après stimulation, les protéines cytosoliques migrent vers la membrane et s'associent au cytochrome b558 pour former une NOX2 active par l'intermédiaire de protéines G. Les autres isoformes de la NOX (NOX1, 3, 4, 5 et Duox1 et 2) partagent toutes une homologie de séquence avec gp91phox. Les NOX1, 3 et 4 forment un hétérodimère avec p22phox, et des homologues des protéines cytosoliques

régulatrices de NOX2 (p47phox et p67phox), appelés NOXA1 et NOXO1, impliqués dans leur activité. NOX5 et les Duox1 et possèdent des structures supplémentaires, des domaines dits « mains E-F », qui rendent leur activité oxydase dépendante du calcium. Enfin, les Duox possèdent une très longue région extracellulaire ayant une forte homologie de séquence avec les peroxydases et peuvent produire H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Migdal et Serres, 2011).



**Figure 24.** Structure des Nox et Duox. (Guichard et al., 2006)



**Figure 25.** La NADPH Oxydase (Nox-2) des phagocytes (Cillard, 2011)

### 1.3.1.3. Le réticulum endoplasmique

Le RE est une organelle intracellulaire des eucaryotes composée par un réseau membraneux continu, formé de citernes et de microtubules, qui s'étend de l'enveloppe nucléaire à la surface cellulaire (Seve, 2011). Le réticulum endoplasmique (ER) est impliqué dans de multiples fonctions, telles que la synthèse, le repliement et le transport des protéines Golgi, lysosomales, sécrétoires et de la surface cellulaire, le stockage du calcium, le métabolisme lipidique et, dans certaines cellules types, désintoxication médicamenteuse.

Le réticulum endoplasmique lisse présente une chaîne de transport d'électrons, constituée de deux systèmes consacrés au métabolisme xénobiotique et à l'introduction de doubles liaisons dans les acides gras, qui sont également capables de produire des ROS. Un autre système microsomal, qui partage cette capacité, fournit le repliement des protéines oxydantes (Di Meo et al., 2016).

#### 1.3.1.4. Le peroxyosome

Les peroxyosomes sont des organites très dynamiques et métaboliquement actifs et sont une source très importante d'espèces réactives de l'oxygène (ROS),  $H_2O_2$ ,  $O_2^{\bullet-}$  et  $OH^{\bullet}$ , qui sont principalement produites par différentes voies métaboliques (Sandalio, 2013). Les fonctions importantes remplies par les peroxisomes comprennent la  $\beta$ - et  $\alpha$ -oxydation des acides gras, le métabolisme des acides aminés et du glyoxylate et la synthèse de composés lipidiques, et la plupart des enzymes catalysant ces processus produisent des ROS pendant leur activité (Phaniendra, 2015 ; Di Meo et al., 2016).

Malgré la présence de CAT, les peroxisomes sont l'une des principales sources de  $H_2O_2$ . Le  $H_2O_2$  est libéré en tant que sous-produit pendant l'activité catalytique normale de nombreuses enzymes peroxysoyomales, et il peut également être généré par la dismutation spontanée ou enzymatique du radical superoxyde. Le  $H_2O_2$  peut générer des radicaux hydroxyles ( $^{\circ}OH$ ) via une réaction de Fenton.

Les peroxyosomes produisent des radicaux superoxydes ( $O_2^{\bullet-}$ ) à la fois dans la matrice et dans la membrane. Dans la matrice, deux enzymes sont responsables de la génération de  $O_2^{\bullet-}$ , la xanthine oxydoréductase (XOR) et l'urate oxydase (UO). La XOR catalyse la formation d'acide urique pendant le métabolisme de la purine qui est ensuite convertie en allantoiné par l'UO. Les deux enzymes génèrent le  $O_2^{\bullet-}$  et le  $H_2O_2$ . L'autre source des radicaux superoxydes est une chaîne de transport d'électrons dans la membrane peroxysoyomale. De plus, la XOR catalyse également la réduction des nitrates et nitrites en oxyde nitrique ( $NO^{\bullet}$ ). Le  $NO^{\bullet}$  peut également être produit à partir de la L-arginine, dans une réaction catalysée par l'oxyde nitrique synthase (NOS). La réaction de  $O_2^{\bullet-}$  avec le  $NO^{\bullet}$  conduit à un composé hautement réactif appelé peroxy nitrite ( $ONOO^{\bullet-}$ ) (Snezhkina et al., 2019).

#### 1.3.1.5 Autres sources

- Phagocytoses
- Inflammation/ Infection
- Déficit immunitaire « Cytokines »
- Phénomène d'ischémique-reperfusion
- Métaux de transition Fe, Cu, Zn....
- Exercices Physiques (Sport intensif,)
- Fatigue/ Stress/ Angoisse. (Jekkyl et Hyde, 2014)

### 1.3.2. Sources d'oxydants exogènes

Les espèces réactives d'oxygène peuvent être produites par des processus exogènes.

Plusieurs types de **radiations**, comme les radiations cosmiques, radioactives, électromagnétiques ou ultraviolettes sont également à l'origine de la production de radicaux libres par les cellules qui y sont exposées. **L'irradiation ionisantes** comme l'irradiation gama entraîne la production d'une gamme d'espèces radicalaires et non radicalaires à partir de l'ionisation de l'eau intracellulaire (par exemple, électrons aqueux, OH., H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Même une 1O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et O<sub>2</sub><sup>-°</sup>; le clivage hémolytique de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par rayonnement UV donne OH. **L'irradiation non ionisante** comme les UV-C (<290 nm), les UV-B (290–320 nm) et les UV-A (320–400 nm) peut indirectement produire une variété de ROS comprenant des radicaux.

Il existe des **médicaments**, tels que l'adriamycine, dont le mécanisme d'activité est médié par la production de ROS, ceux comme la nitroglycérine qui sont les donateurs de NO• et ceux qui produisent des ROS indirectement.

Une grande variété de **xénobiotiques** (par exemple, les toxines, les pesticides et les herbicides tels que le paraquat) et **chimiques** (par exemple, le gaz moutarde, l'alcool) produisent des ROS comme sous-produit de leur métabolisme in vivo.

L'invasion d'**agents pathogènes**, de bactéries et de virus pourrait entraîner la production de nombreuses espèces de ROS par la libération directe des envahisseurs ou une réponse endogène induite par les phagocytes et les neutrophiles (Phaniendra, 2015).

**Les polluants atmosphériques** tels que les gaz d'échappement des voitures, la fumée de cigarette et les contaminants industriels englobant de nombreux types de dérivés de NO constituent des sources majeures de ROS qui attaquent et endommagent l'organisme soit par interaction directe avec la peau, soit par inhalation dans les poumons qui active également certains mécanismes endogènes, tels que l'accumulation de neutrophiles et de macrophages, qui augmentent encore la lésion oxydante.

**Les ions de métaux lourds**, tels que le fer, le cuivre, le cadmium, le mercure, le nickel, le plomb et l'arsenic, peuvent induire la génération de radicaux réactifs et causer des dommages cellulaires par épuisement des activités enzymatiques par peroxydation lipidique et réaction avec les protéines nucléaires et l'ADN (Birben et al., 2012).

### 1.6. Les dommages oxydatifs

En cas de déséquilibre entre la production de radicaux libres (ROS / RNS) et les défenses antioxydantes, les premières seront produites à des concentrations plus élevées entraînant un stress oxydatif et un stress nitrosatif. Étant donné que ces radicaux libres sont hautement réactifs, ils peuvent endommager les trois classes importantes de molécules biologiques, telles que les acides nucléiques, les protéines et les lipides et les glucides. (Figure 26). (Favier, 2006).

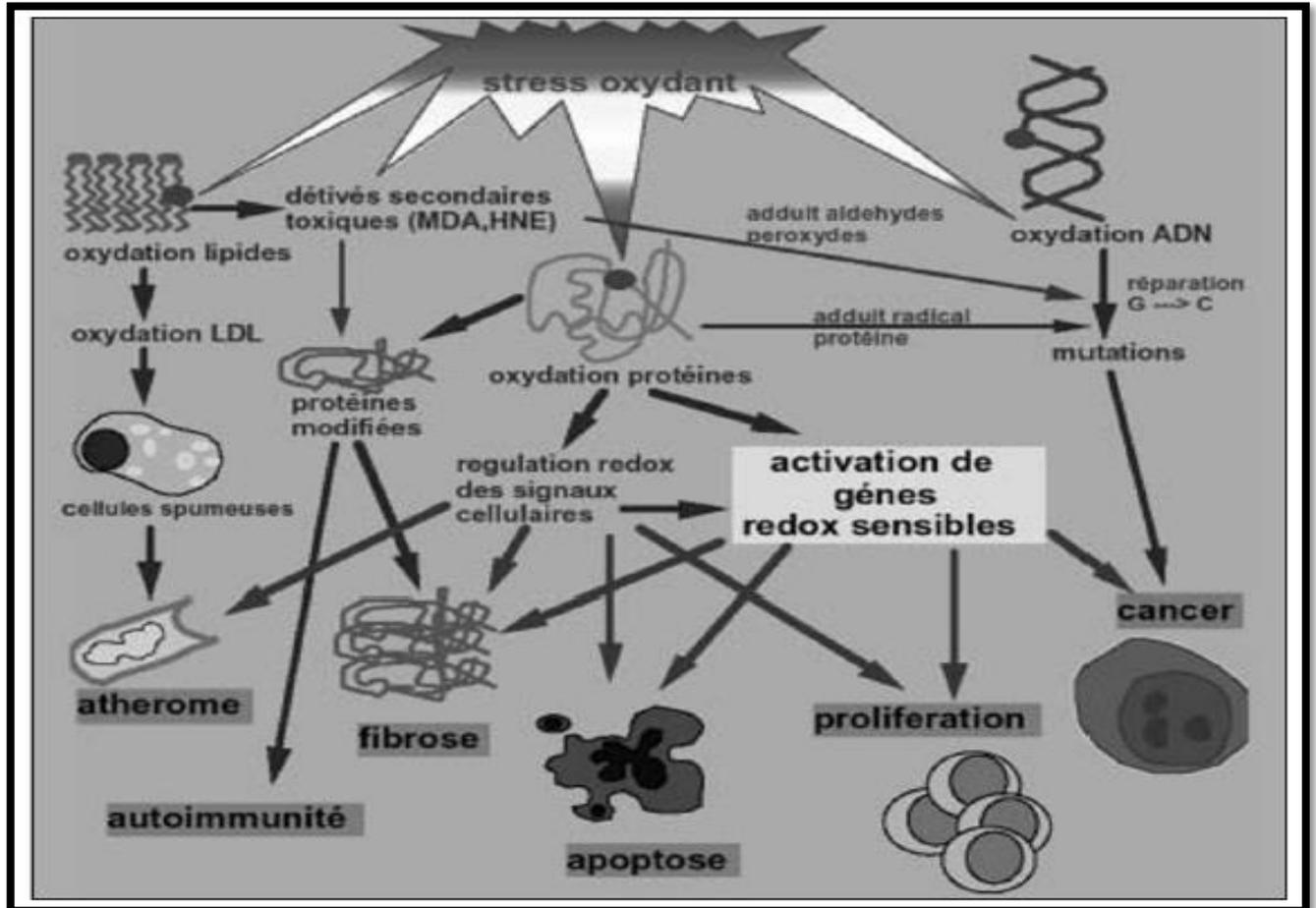


Figure 26. Conséquences cellulaires du stress oxydatif (Favier, 2006)

1.6.1. Oxydation de l'ADN

Les ROS sont une source majeure de dommages à l'ADN qui peuvent causer des dommages oxydatifs à l'ADN nucléaire, mitochondrial et chloroplastique. L'interaction des radicaux libres avec l'ADN peut affecter à la fois l'intégrité et la régulation de certains gènes, ce qui peut entraîner des changements à la fois nuisibles et bénéfiques pour les cellules. Ces interactions peuvent impliquer des modifications directes de l'ADN par oxydation (par exemple, entraînant la génération de fragments 8-oxo-désoxyguanosine) ou la formation d'adduits (adduits dérivés des produits de peroxydation églipidiques aux bases), ou ils peuvent être médiés par des changements de facteurs de transcription ou d'enzymes impliqués dans la régulation de l'expression ou de la réparation des gènes. L'attaque oxydative de l'ADN entraîne l'oxydation du désoxyribose, la rupture des brins, l'élimination des nucléotides, une variété de modifications dans les bases organiques des nucléotides et les réticulations ADN-protéine. En outre, des changements dans les nucléotides d'un brin peuvent entraîner des mésappariements avec les nucléotides de l'autre brin, entraînant des mutations ultérieures. (Figure 27). (Sharma et al., 2012 ; Kehrer et Klotz, 2015).

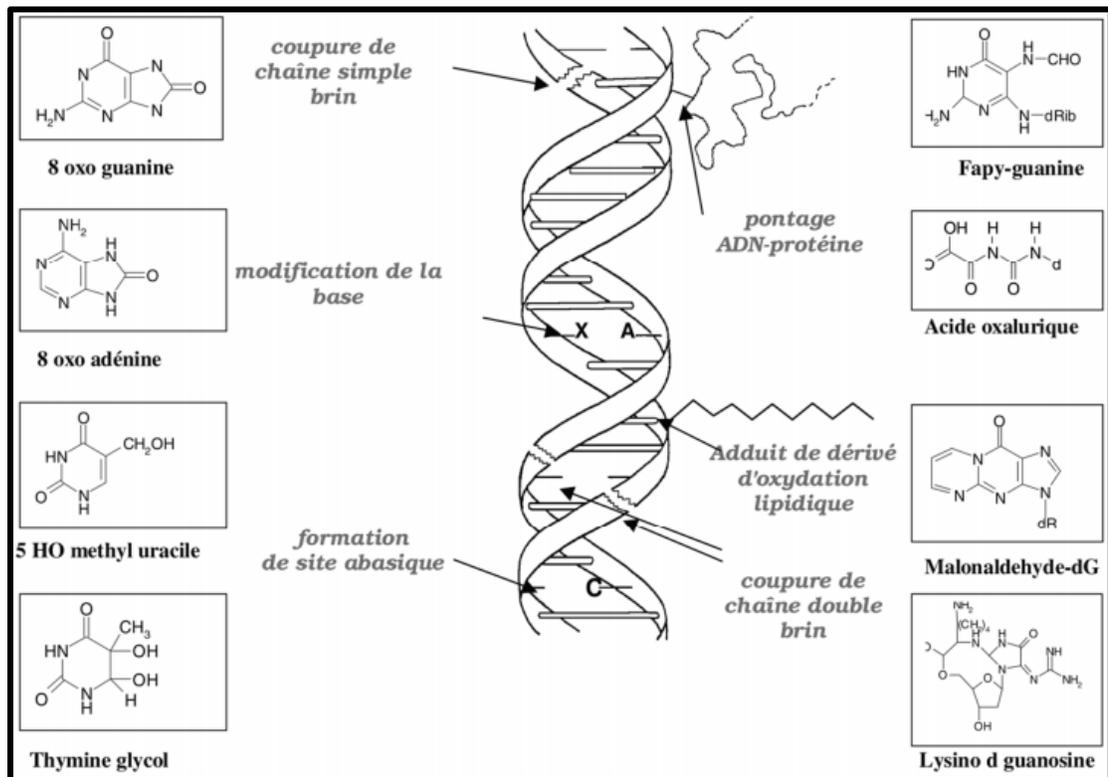


Figure 27. Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003)

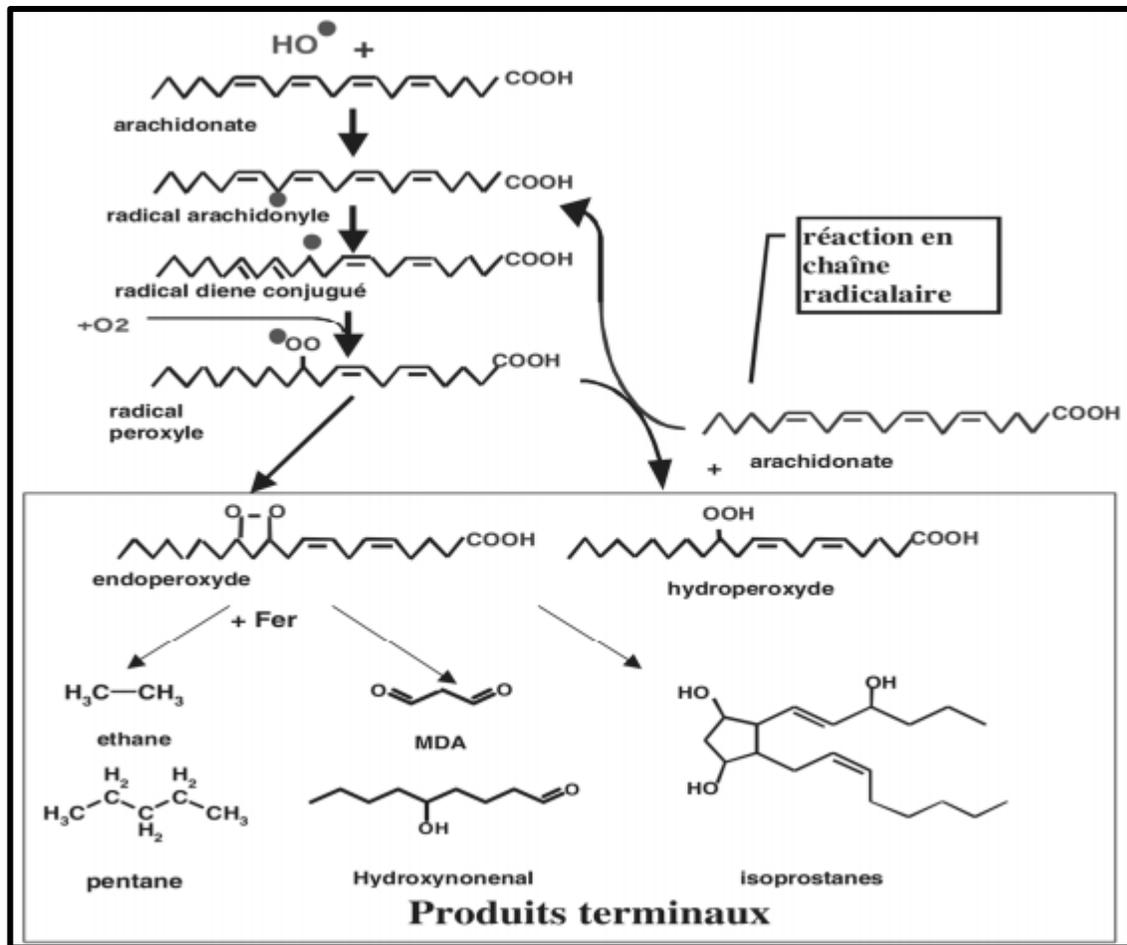
### 1.4.2. Oxydation des composés lipidiques

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation. Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyde ( $\text{ROO}^{\bullet}$ ), suffisamment réactif pour arracher un  $\text{H}^+$  à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction. Il en résulte une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire. Les peroxydes générés seront neutralisés par la glutathion peroxydase ou continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde, 4-hydroxynonénal) dont les activités pro-athérogènes sont bien connues (Haleng et al., 2007).

Les lipides sont l'une des biomolécules essentielles nécessaires aux cellules et aux organites cellulaires. Il est important de maintenir l'intégrité de la membrane composée de phospholipides, de sphingolipides et de cholestérol. Les PUFA sont très importants pour maintenir la propriété de la membrane, mais ils sont également les plus sensibles aux effets néfastes des ROS, tandis que les acides gras ayant une ou aucune double liaison sont plus résistants à la peroxydation que les PUFA. En raison de leur potentiel oxydant élevé,  $\text{OH}^{\bullet}$ ,  $\text{HO}_2^{\bullet}$ ,  $\text{RO}^{\bullet}$  et  $\text{RO}_2^{\bullet}$  sont capables de faire une oxydation lipidique. Plusieurs aldéhydes, comme le 4-hydroxy-2-nonénal (HNE) et le malondialdéhyde (MDA) ainsi que les acides gras hydroxylés et céto se forment à la suite de la peroxydation des AGPI. La présence de MDA est considérée comme un indice utile de peroxydation lipidique générale (Yadav et Sharma, 2016).

En raison de la peroxydation lipidique, les propriétés de la membrane sont altérées, notamment la composition, la mobilité et l'organisation des lipides à l'intérieur de la bicouche, le degré d'insaturation des AGPI, la localisation du processus peroxydant dans une membrane particulière et le processus antioxydant préventif, y compris les ROS piégeage et désintoxication des produits lipidiques. La peroxydation lipidique entraîne une diminution de la fluidité de la membrane, facilite l'échange des phospholipides entre les deux moitiés de la bicouche, augmente l'étanchéité de la membrane aux substances qui normalement ne traversent pas la bicouche autrement que par des canaux spécifiques et endommagent les protéines de la membrane, inactivant les récepteurs, enzymes et canaux ioniques. (Yadav et Sharma, 2016)

Le figure 28 suivant illustre le mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés



**Figure 28.** Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier, 2003).

### 1.4.3. Oxydation des protéines

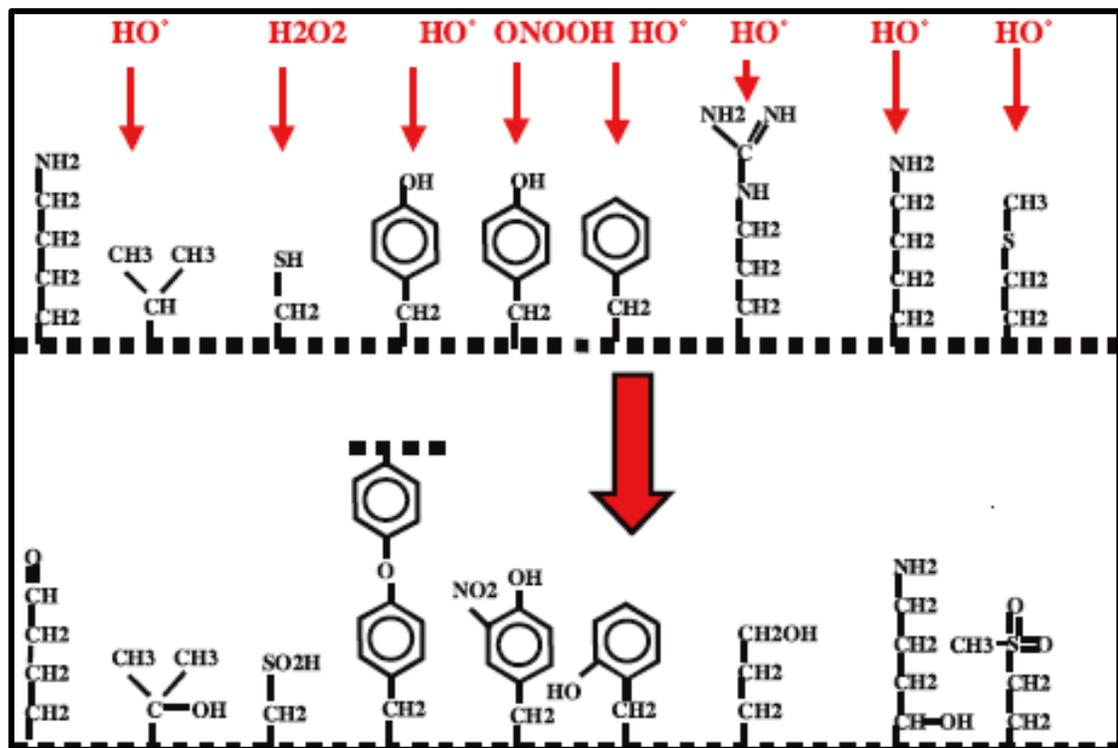
Les dommages oxydatifs protéiques (Figure 29) ciblent potentiellement les acides aminés soufrés (cystéine, méthionine) et aromatiques (trypsine, histidine) à cause de leur sensibilité à ces attaques due à l'abondance de groupements sulfhydryles (SH) dans leurs structures.

L'action peut être directe sur les chaînes peptidiques et latérales et produit des métabolites primaires. Elle peut être indirecte par glycation et formation de groupements carbonyles, ou par lipoxydation et formation de bases de Schiff et des adduits de Michael (métabolites secondaires).

Les dommages oxydatifs des protéines produisent des changements structuraux majeurs par réticulation et fragmentation des structures protéiques à l'origine des modifications des propriétés

des protéines (protéines oxydées + thermolabiles) responsables de nombreuses altérations des fonctions cellulaires suite à :

- Des inhibitions enzymatiques.
- Perte de spécificité ligand-récepteur.
- Dénaturation des épitopes antigéniques.
- Perturbations métaboliques.
- Formation de produits de glycation avancée PGA ou AGE (Advanced Glycation Endproducts).
- États pro-inflammatoires.
- Échappement à la dégradation et accumulation tissulaire. (Bensakhria; 2015)



**Figure 29.** Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).

#### 1.4.4. Oxydation du glucose

Les radicaux libres tels qu' $\text{OH}^\bullet$  réagissent avec les glucides en retirant au hasard un atome d'hydrogène de l'un des atomes de carbone, produisant un radical centré sur le carbone. Cela conduit

à des ruptures de chaîne dans des molécules importantes comme l'acide hyaluronique. Dans le liquide synovial entourant les articulations, une accumulation et une activation de neutrophiles pendant l'inflammation produisent des quantités importantes d'oxyradicaux qui sont également impliqués dans la polyarthrite rhumatoïde (Devasagayam, 2004).

## 2. Le défense antioxydant

Les défenses antioxydantes correspondent à la capacité d'éliminer définitivement les espèces radicalaires (Leverve, 2009). La production physiologique des ROS est régulée par des systèmes de défense composés d'enzymes (superoxyde dismutases, catalase, glutathion peroxydases, couple thiorédoxine/thiorédoxine réductase, hème oxygénase, peroxyrédoxine...), de molécules antioxydantes de petite taille (caroténoïdes, vitamines C et E, glutathion, acide urique, bilirubine, acide lipoïque, ubiquinone, ...) et de protéines (transferrine, ferritine, céruléoplasmine) qui maintiennent les métaux de transition dans un état inactif pour la formation d'ERO (Figure 30 et 31). (Pincemail et al., 2002).

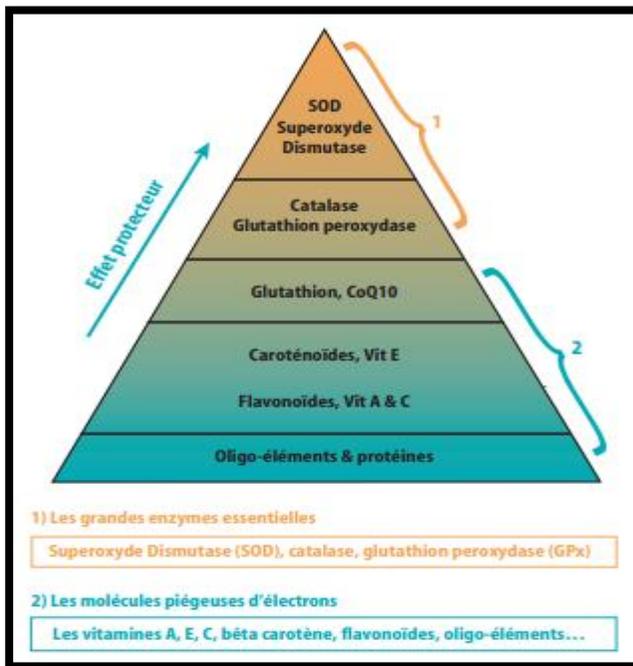


Figure 30. les paramètres utilisés dans le défenses antioxydantes (Joanny, 2005)

### 2.1. Antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques sont considérés comme la 1ère ligne de défense (Bensakhria, 2015).

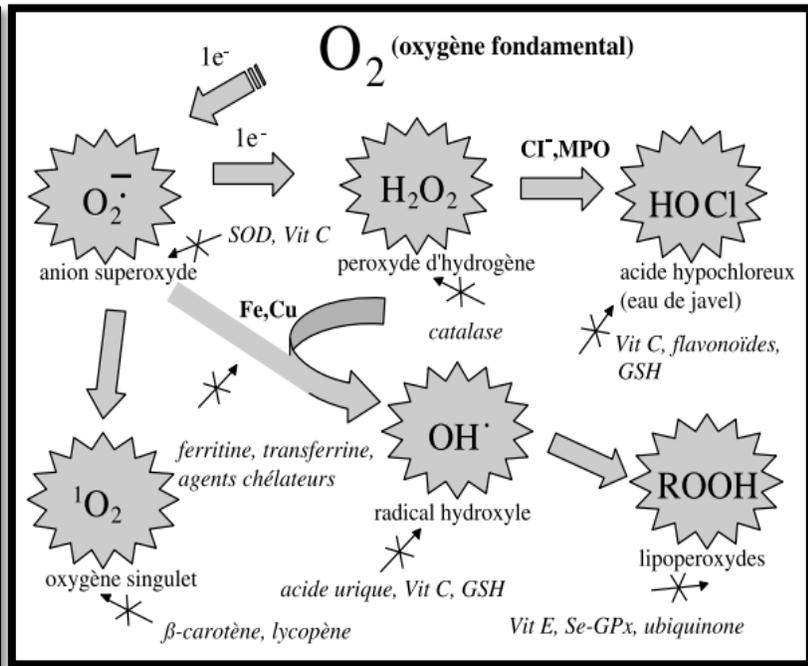
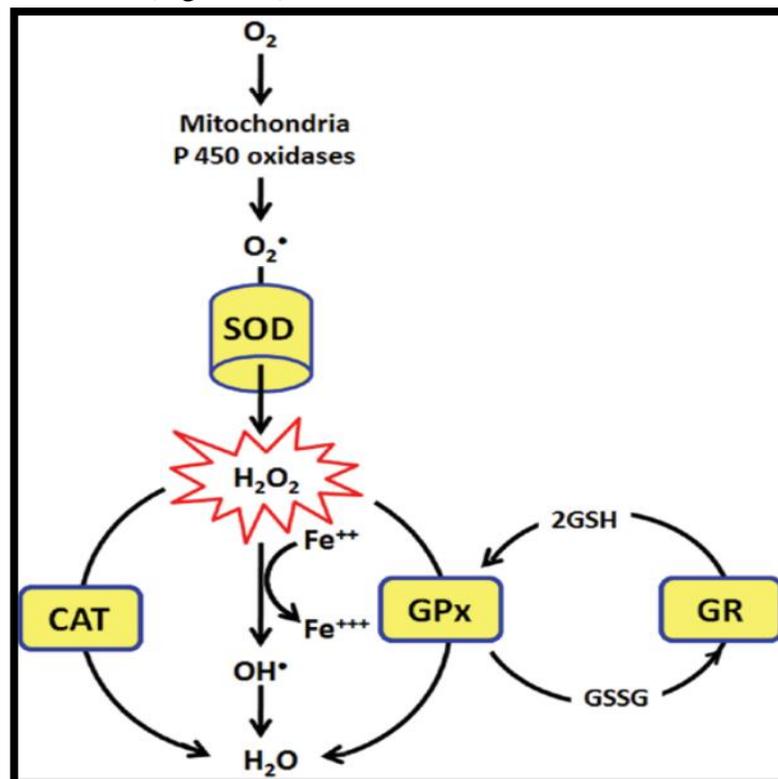


Figure 31. Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par les systèmes de défenses antioxydantes (Pincemail et al., 2002)

### 2.1.1 Les superoxydes dismutases (SOD)

La SOD est une enzyme qui joue un rôle important dans le mécanisme de défense des cellules biologiques exposées à l'oxygène. La SOD catalyse la dismutation du radical anion superoxyde ( $O_2^{\bullet}$ ) en une molécule d'oxygène et un peroxyde d'hydrogène. Cette réaction est reconnue comme un système antioxydant qui protège les cellules de la toxicité des superoxydes. Il existe plusieurs types de SOD, selon le type d'ion métallique (Aldini et al, 2010). Chez l'homme, on décrit 3 isoenzymes: la Cu/Zn-SOD1 cytosolique, la Mn-SOD2 mitochondriale et la Cu/Zn-SOD3, qui diffèrent par la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. La SOD3 est sécrétée par les cellules musculaires lisses et constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle: son expression et sa sécrétion sont augmentées par les facteurs vasoactifs (histamine, endothéline 1, angiotensine II) et diminuées par l'homocystéine (Haleng et al., 2007). La superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion réductase (GR) et la catalase (CAT) sont les principaux systèmes de défense enzymatiques endogènes de toutes les cellules aérobies. (Figure 32)



**Figure 32.** La superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion réductase (GR) et la catalase (CAT) sont les principaux systèmes de défense enzymatiques endogènes de toutes les cellules aérobies (Pandey et Rizvi, 2010).

### 2.1.2. Les catalases (CAT)

Parmi les enzymes antioxydantes, la catalase a été la première enzyme à être découverte et caractérisée. Il s'agit d'une enzyme contenant de l'hème tétramère omniprésente qui catalyse la dismutation de deux molécules de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en eau et en oxygène (Sharma et al., 2012).



Les peroxysomes sont des sites majeurs de production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La CAT élimine le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> généré dans cet organelle lors de l'oxydation photo-respiratoire, de la β-oxydation des acides gras et d'autres systèmes enzymatiques tels que le XOD couplé à la SOD. Bien que la présence de CAT dans le cytosol, le chloroplaste et les mitochondries soit fréquente, la présence d'une activité CAT significative dans ces derniers est moins bien établie (Sharma et al., 2012).

### 2.1.3. Les glutathion peroxydases (GPx)

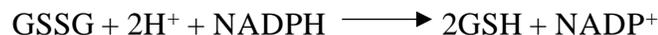
La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme qui est responsable de la protection des cellules contre les dommages dus aux radicaux libres comme le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes lipidiques. La GPx catalyse la réduction des hydro peroxydes à l'aide de GSH, protégeant ainsi les cellules de mammifères contre les dommages oxydatifs. En fait, le métabolisme du glutathion est l'un des mécanismes de défense antioxydants les plus essentiels (El-Missiry, 2012).



La Glutathion peroxydase est localisée dans le cytosol et la matrice mitochondriale. Dans le plasma elle est 80% sélénium dépendant. Dans les globules blancs la GPx est 100% sélénium dépendant. Elle dégrade des peroxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Collard, 2018).

### 2.1.4. Les glutathion réductases (GRD)

Le GRD est une flavoenzyme de la famille des pyridinucléotidesulfure oxydoréductase NADPH: GSSG. L'enzyme a en fait trois substrats (NADPH, H<sup>+</sup> et GSSG) et deux produits (2GSH):



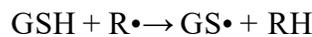
L'enzyme joue un rôle central dans le métabolisme du glutathion en reliant le pool NADPH cellulaire au pool thiol / disulfure. Ainsi, GRD aide à maintenir un milieu intracellulaire réducteur en raison de GSH élevés et de faibles niveaux de GSSG. Il a de différentes isoformes et ils se trouvent non seulement dans le cytosol, mais aussi dans la matrice mitochondriale (Deponce, 2013).

## 2.2. Antioxydants non-enzymatiques

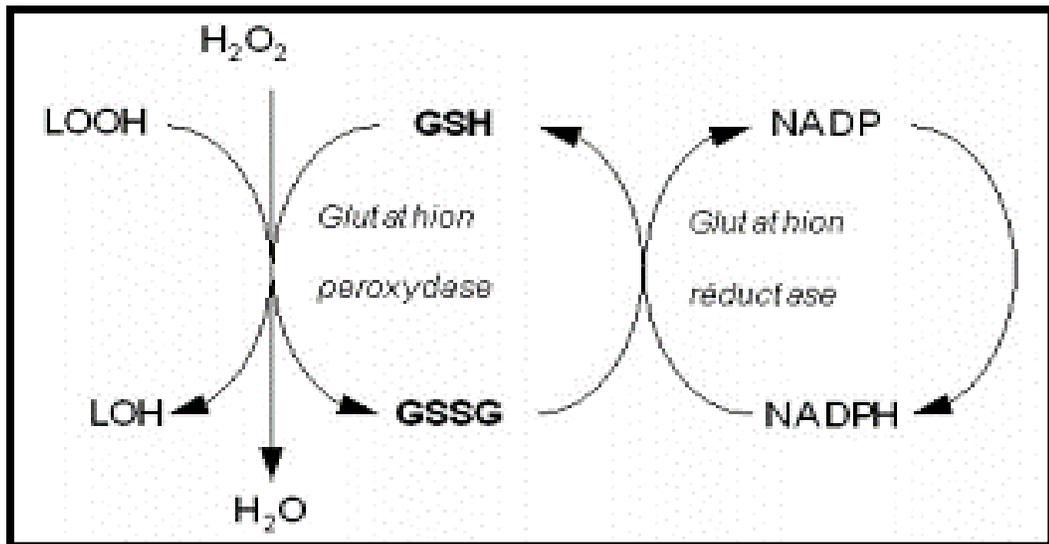
### 2.2.1. Antioxydants non-enzymatiques d'origine endogène

#### 2.2.1.1 Glutathion (GSH/GSSG)

Est un cofacteur de l'enzyme GPx. C'est un tripeptide naturel. Le glutathion est le cofacteur de nombreuses enzymes antioxydantes (GPx), il permet la réduction protéines oxydées par conjugaison aux espèces électrophiles selon les réactions suivantes :



Le glutathion permet l'élimination des espèces  $\text{OH}\cdot$ ,  $1\text{O}_2$  par interaction directe. L'interaction GSH - 4-HNE conduit à la formation d'adduits non toxiques (Bensakhria, 2015).

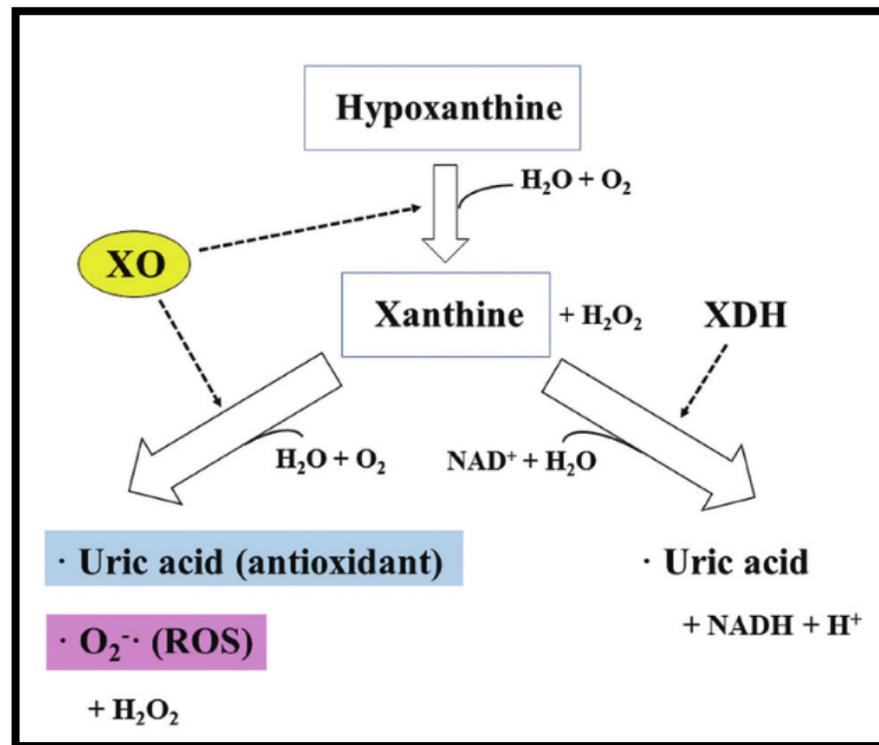


**Figure 33.** Le glutathion, système antioxydant endogène cellulaire (Berkak et al., 2018).

### 2.2.1.2. Acide urique

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, un piègeur puissant de radicaux ( $\text{OH}\cdot$ ,  $\text{ROO}\cdot$ ,  $\text{NOO}\cdot$ ...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (notamment par la vitamine C) (Haleng et al., 2007).

La figure 34 suivante illustre la génération d'acide urique et d'anion superoxyde par la xanthine oxydase.



**Figure 34.** Génération d'acide urique et d'anion superoxyde par la xanthine oxydase (Noma et al., 2017).

### 2.2.1.3 Bilirubine

La bilirubine est le produit final du catabolisme des hémoprotéines car l'hème oxygénase clive l'anneau hème pour former la biliverdine ; la biliverdine est ensuite réduite par la biliverdine réductase pour former la bilirubine. Bien que la biliverdine et la bilirubine soient toutes deux des espèces réductrices, la bilirubine est considérée comme le meilleur antioxydant physiologique. En effet, la bilirubine possède un fort potentiel antioxydant contre les radicaux peroxyde et il a été démontré

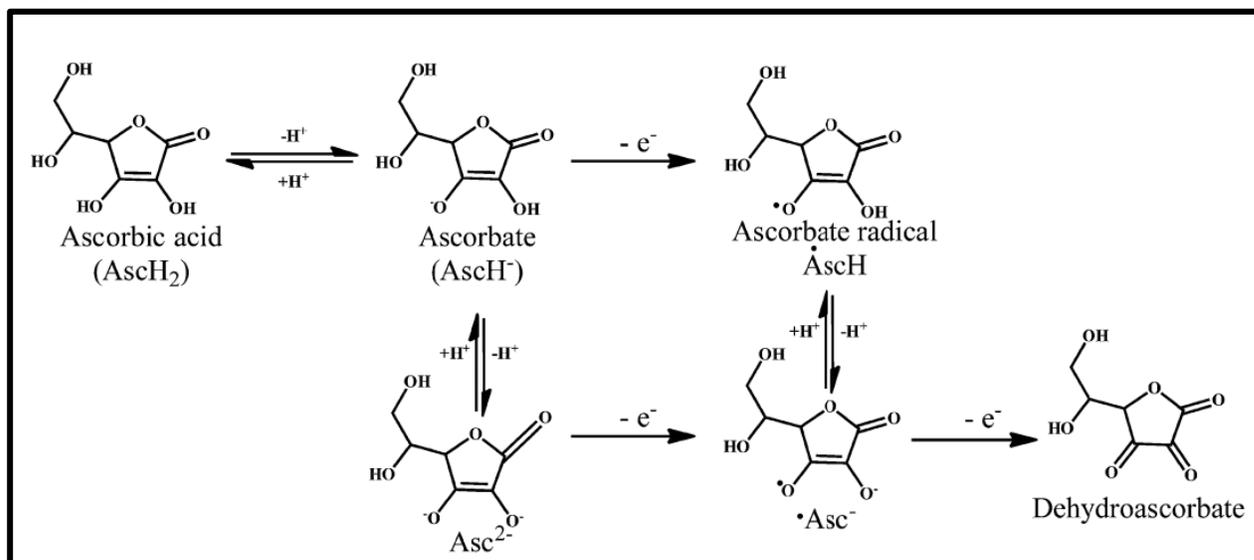
qu'elle protège les cellules contre les niveaux toxiques de peroxyde d'hydrogène (Powers et Jackson, 2008).

## 2.2.2. Antioxydants non-enzymatiques d'origine exogène

### 2.2.2.1 Vitamine C

L'acide ascorbique est l'un des antioxydants non enzymatiques. Il a la capacité de réduire ou de minimiser l'effet nocif des ROS (Athar et al., 2008). Il peut donner des électrons pour de nombreuses réactions enzymatiques et non enzymatiques et protéger les membranes en réduisant directement les superoxydes et les radicaux hydroxyles et oxygène, ainsi que la réduction du peroxyde d'hydrogène dans l'eau par la réaction des peroxydes d'ascorbate (AL-Aloosy et al, 2019).

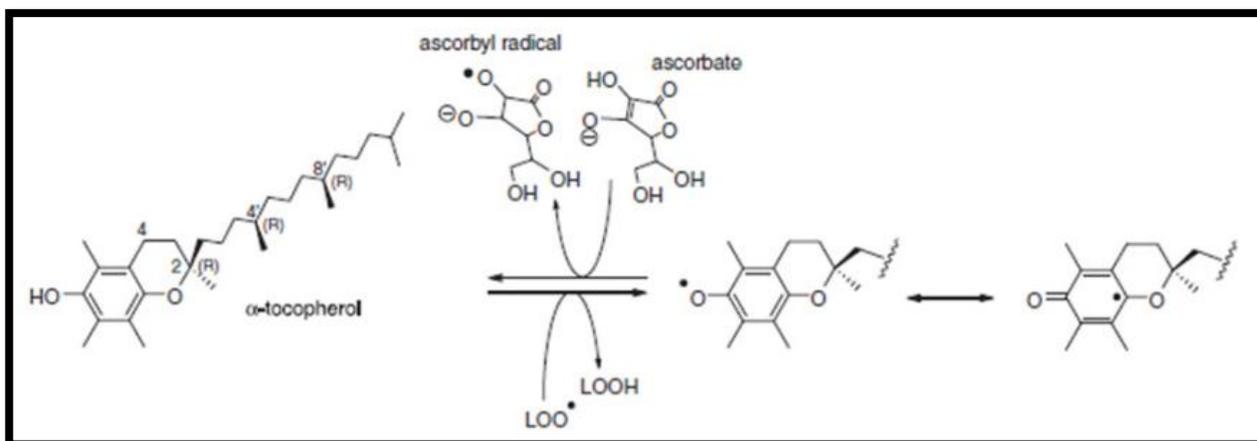
La vitamine C ou l'acide ascorbique, est un piègeur de radicaux libres soluble dans l'eau. De plus, il régénère la vitamine E dans les membranes cellulaires en combinaison avec du GSH ou des composés capables de donner des équivalents réducteurs. La vitamine C se transforme en radical ascorbate (Figure 35) en faisant don d'un électron au radical lipidique afin de mettre fin à la réaction en chaîne de peroxydation lipidique. Les paires de radicaux ascorbate réagissent rapidement pour produire une molécule d'ascorbate et une molécule de déhydroascorbate. Le déhydroascorbate n'a aucune capacité antioxydante. Par conséquent, le déhydroascorbate est reconverti en ascorbate par l'addition de deux électrons. La dernière étape de l'addition de deux électrons au déhydroascorbate a été proposée pour être réalisée par l'oxydoréductase. (Nimse et Pal, 2015).



**Figure 35.** Mécanisme de l'activité de piégeage des radicaux de l'acide ascorbique (Nimse et Pal, 2015).

### 2.2.2.2. Vitamine E

La vitamine E est une vitamine liposoluble endogène non enzymatique à haut pouvoir antioxydant. C'est un composé chiral avec huit stéréoisomères:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tocophérol et  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , tocotriénol. Mais l' $\alpha$  tocophérol est le stéréoisomère le plus bioactif chez l'homme qui protège les membranes cellulaires des dommages causés par les radicaux libres. Sa fonction anti-oxydante (Figure 36) réside principalement dans la protection contre la peroxydation lipidique. Il a été proposé pour la prévention de nombreux cancers, maladies cardiovasculaires, ischémie, cataracte, arthrite et certains troubles neurologiques (Sailaja et al.,2011).



**Figure 36.** L'effet antioxydant de la vitamine E (EL-Beltagi et Mohamed, 2013)

### 2.2.2.3. Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont un groupe de tétraterpénoïdes. Il existe principalement 2 classes : les carotènes et les xanthophylles. Les caroténoïdes contiennent des doubles liaisons conjuguées et leur activité antioxydante découle de leur capacité à délocaliser les électrons non appariés. Cela est également responsable de la capacité des caroténoïdes à éteindre physiquement l'oxygène singulet sans dégradation et de la réactivité chimique des caroténoïdes avec les radicaux libres. L'efficacité des caroténoïdes pour l'extinction physique est liée au nombre de doubles liaisons conjuguées présentes dans la molécule (Stahl et Sies, 2003; Sisein, 2014).

### 2.2.2.4. Polyphénols

Les phénoliques sont divers métabolites secondaires (flavonoïdes, tanins, esters d'hydroxycinnamate et lignine) abondants dans les tissus végétaux. L'un des groupes de composés phénoliques, les flavonoïdes sont largement répandus dans le règne végétal et se trouvent couramment

dans les feuilles, les parties florales et les pollens. Leur capacité à agir comme antioxydants dépend du potentiel de réduction et de l'accessibilité de leurs radicaux. Ils ont une réactivité élevée en tant que donneurs d'e- et sont capables de stabiliser et de délocaliser les e- non appariés (c'est-à-dire leur fonction de rupture de chaîne) et sont capables de chélater les ions de métaux de transition (en mettant fin à la réaction de Fenton). Ils sont également capables de modifier la cinétique de peroxydation en modifiant l'ordre de remplissage lipidique pour diminuer la fluidité de la membrane. Ces changements pourraient entraver la diffusion des radicaux libres et restreindre la réaction peroxydative (Yadav et Sharma, 2016).

#### 2.2.2.5. Zinc

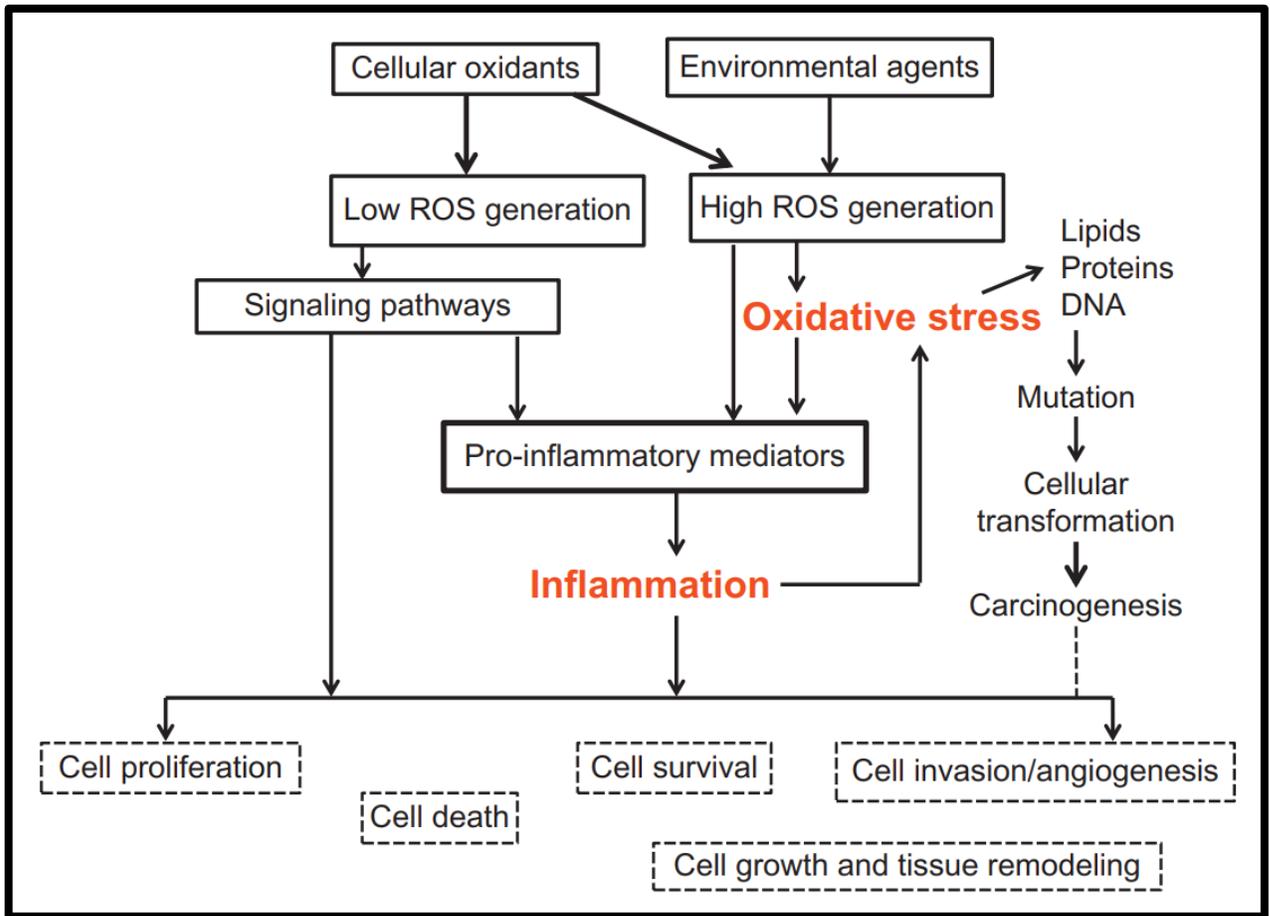
Le zinc agit comme cofacteur de la superoxyde dismutase qui contribuent au bon fonctionnement du système de défense antioxydant. De plus, ce minéral protège les cellules contre les dommages oxydatifs car il agit dans la stabilisation des membranes par sa compétition avec le fer et le cuivre, inhibe l'enzyme NADPH-oxydase réduit et induit la synthèse de métallothionéine. La métallothionéine participe à la réduction des radicaux hydroxyles OH• et à la séquestration des espèces réactives de l'oxygène produites dans des conditions de stress (Marreiro, 2017).

### 3. Relation entre Inflammation et stress oxydatif

L'inflammation et le stress oxydatif sont des processus physiopathologiques étroitement liés. L'un d'eux peut apparaître avant ou après l'autre, mais lorsque l'un d'eux apparaît, l'autre est le plus susceptible d'apparaître ; puis tous deux participent à la pathogenèse de nombreuses maladies chroniques (Biswas, 2016).

L'inflammation est une condition pathologique caractérisée par des infiltrations cellulaires (monocytes, macrophages, lymphocytes, PMN et plasmocytes) dans la paroi vasculaire, extravasation des cellules immunitaires dans les tissus et libération de ROS (comme l'anion superoxyde ( $O_2^{\circ-}$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), l'oxyde nitrique et les cytokines) par ces cellules conduisant à des lésions tissulaires. Les PMN génèrent des ROS principalement via l'enzyme NADPH oxydase 2, dont l'activité est médiée par l'assemblage de la sous-unité catalytique gp91phox (NOX2). L' $O_2^{\circ-}$  produit spontanément ou enzymatiquement (SOD) se démute en  $H_2O_2$ . Ce dernier, donne également naissance à d'autres radicaux hautement réactifs, tels que le radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ) ou l'acide hypochloreux (HOCl) lorsqu'il est catalysé par l'enzyme MPO. Ces deux radicaux peuvent causer des lésions

tissulaires en plus d'oxyder une variété de protéines, etc. Les troubles du système immunitaire ont été associés à une augmentation de l'expression de médiateurs pro-inflammatoires, notamment les cytokines, la NADPH oxydase, la NF kappa B, la myéloperoxydase et l'iNOS (Synthase d'oxyde nitrique inducible). Les ROS générés par les cellules inflammatoires (en plus de provoquer un stress oxydatif direct pour éliminer les agents pathogènes) stimulent également les voies qui conduisent à l'amplification de l'inflammation (Soomro, 2019 ; Chatterjee, 2016). Cet environnement inflammatoire / oxydatif déclenche un cercle malsain, qui peut nuire aux cellules stromales et épithéliales saines, qui après une longue période peuvent déclencher une carcinogenèse. Dans un état corporel normal et sain, il existe un équilibre entre la formation d'espèces réactives de l'oxygène / les radicaux libres et les mécanismes de défense antioxydants endogènes. Cependant, si cet équilibre est perturbé, il peut entraîner un stress oxydatif et des dommages associés. Cette condition de stress oxydatif peut endommager tous les composants cellulaires vitaux tels que l'ADN, les protéines et les lipides membranaires et peut entraîner la mort cellulaire. En conséquence, il peut provoquer de nombreuses maladies, notamment le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'inflammation, le cancer, les maladies dégénératives, l'ischémie et l'anémie. (Arulselvan et al, 2016) (Figure 37)



**Figure 37.** Relations entre ROS, stress oxydatif, inflammation, physiologie et pathologie cellulaires (Chatterjee, 2016).



# Chapitre *IV*



La diversité des composés naturels des herbes et leurs différentes fonctions dans la prévention et le traitement de différentes maladies, d'une part, ainsi que leurs propriétés d'être naturels et à l'aise avec le corps et de ne pas avoir d'effets indésirables, en fournissant leur bon usage, amènent les gens à être plus enclins à leur consommation; ainsi le public instruit et les professionnels de la santé ont un énorme intérêt à concentrer les études sur ces herbes et à diagnostiquer leurs propriétés thérapeutiques. Cependant, il existe une grande confusion quant à leur identification, leur efficacité, leur posologie thérapeutique, leur toxicité, leur standardisation et leur régulation (Miraj et Alesaeidi, 2016).

Le rôle de la pharmacologie dans la médecine moderne est de rechercher de nouveaux médicaments thérapeutiques en utilisant des modèles appropriés et d'élucider le mécanisme de ciblage thérapeutique par d'autres molécules nouvelles. Les modèles expérimentaux basés sur des principes pharmacologiques devraient fournir un système de modèles physiologiquement et cliniquement pertinent pour prédire l'indication thérapeutique prévue. Un modèle pharmacologique peut être considéré comme pertinent lorsque les effets obtenus dans le modèle préclinique sont liés aux résultats en milieu clinique. Il ya diverses méthodes *in vivo* et *in vitro* pour l'évaluation préclinique des médicaments anti-inflammatoires. Avant l'exécution du test proprement dit, il doit être planifié de manière appropriée en ce qui concerne la taille de l'échantillon, les méthodes statistiques, la voie d'administration et l'utilisation du contrôle positif. Bien que de nombreux phytoconstituants soient étudiés pour leur activité anti-inflammatoire, des études impliquant la délimitation des mécanismes d'action, la pharmacocinétique et la sécurité des phytoconstituants sont toujours souhaitables (Patil et al., 2019).

## **1. Methodes d'évaluation de l'effet anti inflammatoire d'une plante medicinale**

### **1.1. Méthodes d'évaluation de l'activité anti inflammatoire**

Les anti inflammatoires naturelles et synthétiques sont largement utilisées comme source d'outils thérapeutiques pour la prévention ou le traitement de nombreuses maladies. Afin de pouvoir tester une activité anti-inflammatoire, l'inflammation doit être provoquée chez les animaux de laboratoire, les effets sont étudiés à différents phases de l'inflammation.

Il existe de nombreuses méthodes d'étude des anti-inflammatoires correspondant à différents types d'inflammation (Hariram et Park, 2013).

**1.1.1. In vivo****1.1.1.1. Inflammation aiguë****a- Œdème de la patte induit par la carraghénine**

Le modèle d'œdème de patte induit par la carraghénane est largement utilisé pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés naturels et synthétiques (Boominathan et al., 2004 ; Panthong et al., 2007). C'est le modèle distinctif de l'inflammation aiguë ayant une plus grande reproductibilité. Le carraghénane est un agent phlogistique non antigénique dépourvu de tout effet systémique visible (Sarkhel et al., 2016). Les sucres sulfatés présents dans la carraghénine sont responsables de l'activation du système du complément et des médiateurs inflammatoires (Osadebe, 2003). La stimulation de la phospholipase A2 par la carraghénine initie la phase précoce de l'inflammation, tandis que les effets cytotoxiques progressent dans l'inflammation (Fernandez, 2001). Le carraghénane dilate les veinules postcapillaires qui entraînent une exsudation de liquide et de cellules inflammatoires. Ce processus implique la libération de plusieurs médiateurs inflammatoires et pro-inflammatoires (y compris les prostaglandines, les leucotriènes, l'histamine, la sérotonine, la bradykinine et le TNF- $\alpha$ ). La réaction inflammatoire aiguë induite par la carraghénane est caractérisée par l'exsudation de protéines fluides et plasmatiques (Matsumoto, 2015) . Ces événements représentent la phase inflammatoire exsudative précoce et son inhibition met fin au processus inflammatoire. Le modèle carraghénane est généralement lié à l'activation de la voie de la cyclooxygénase. Les glucocorticoïdes et les antagonistes des prostaglandines présentent une activité anti-inflammatoire dans ce modèle préclinique. L'œdème développé par la carraghénine est représenté par une courbe biphasique. La première phase de l'inflammation induite par la carraghénine est en partie attribuée au traumatisme de l'injection et libérée des médiateurs de la phase aiguë, tels que l'histamine, les leucotriènes, la sérotonine, les cyclooxygénases et les kinines. Parallèlement, dans la phase retardée, une élévation des prostaglandines, des métabolites de l'acide arachidonique et un afflux de neutrophiles ont été observés, qui survient environ 3 heures après l'injection de carraghénine (Pashmforosh et al., 2018).

**b- Œdème de l'oreille induit par l'oxazolone chez la souris**

Le modèle d'œdème de l'oreille induit par l'oxazolone chez la souris est un modèle d'hypersensibilité de contact retardée qui permet l'évaluation quantitative de l'activité

anti-inflammatoire topique et systémique d'un composé après administration topique. La provocation répétée à l'oxazolone a augmenté le niveau de cytokines Th2 et diminué celui d'une cytokine Th1 dans la peau lésée. Les cytokines Th2, en particulier IL-4, jouent un rôle majeur dans le développement de la dermatite dans le présent modèle de souris (Patel et al., 2012).

#### **c- Œdème de la patte induit par l'histamine / 5-HT**

Des modèles d'inflammation de patte induite par l'histamine et la 5-HT sont utilisés pour le criblage de divers composés anti-inflammatoires. L'histamine est un médiateur important de l'inflammation aiguë. L'histamine et la 5-HT favorisent la perméabilité vasculaire et agissent avec les prostaglandines pour induire une inflammation. L'administration sous-plantaire d'histamine provoque l'écoulement du liquide et des protéines plasmatiques dans les espaces extracellulaires. Il augmente le flux lymphatique et le développement ultérieur de l'œdème. L'histamine agit sur les récepteurs H1 et provoque la contraction et la séparation des cellules endothéliales à leurs limites, ce qui augmente la perméabilité vasculaire. L'histamine libère également des neuropeptides et des prostaglandines, entraînant une hyperalgésie et une inflammation. Les médiateurs de phase aiguë comme la 5-HT augmentent la perméabilité vasculaire en produisant des espaces inter-endothéliaux. Ces médiateurs sont présents dans les granules de mastocytes et sont libérés lors de sa stimulation. Ces médiateurs agissent à travers les récepteurs présents sur le système vasculaire adjacent et provoquent une extravasation plasmatique (Patil et al., 2019).

#### **d- Tests de pleurésie**

Chez les animaux de laboratoire, la pleurésie peut être induite par plusieurs irritants, tels que l'histamine, la bradykinine, les prostaglandines, les dégranulateurs à mastocytes, le dextran, les enzymes, les antigènes, les microbes et les irritants non spécifiques, comme la térébenthine et la carraghénine. La pleurésie induite par le carraghénane chez le rat est considérée comme un excellent modèle inflammatoire aiguë dans lequel l'extravasation liquidienne, la migration des leucocytes et les divers paramètres biochimiques impliqués dans la réponse inflammatoire peuvent être facilement mesurés dans l'exsudat (Patel et al., 2012).

**e- Œdème de la patte induit par les lipopolysaccharides (LPS)**

Le LPS est connu pour induire une augmentation dépendant du temps de l'expression du TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$  et de l'activité myéloperoxydase dans la patte de souris. L'œdème de la patte induit par le LPS aide à l'identification de médicaments efficaces contre l'inflammation médiée par le TNF- $\alpha$ . L'injection sous-plantaire de LPS dans la patte du rat provoque une réaction inflammatoire localisée aiguë et un gonflement de la patte injectée (Calil, 2014; Vajja, 2004).

**f- Œdème auriculaire induit par l'acide arachidonique**

Des modèles animaux d'inflammation cutanée sont utilisés pour identifier les composés utiles pour le traitement des maladies inflammatoires de la peau. Le modèle d'inflammation de l'oreille est précieux pour évaluer le potentiel anti-inflammatoire des composés synthétiques et des extraits d'herbes. L'application topique d'AA produit des eicosanoïdes comme les leucotriènes, les prostaglandines et les thromboxanes qui provoquent des symptômes visibles d'inflammation. L'inflammation se manifeste par un érythème intense, un œdème et une accumulation de neutrophiles. De plus, le traitement local par AA entraîne une augmentation de l'expression d'IL-1 $\beta$ . Les eicosanoïdes formés sont également responsables de la dégranulation des mastocytes et de la libération subséquente d'histamine. Par conséquent, l'activité anti-inflammatoire démontrée par les composés de ce modèle est corrélée à la propriété antihistaminique et antioxydante des composés. (Tamura et al., 2009; Boller et al., 2010; Nonato et al., 2010)

**1.1.1.2. Inflammation Chronique****a- Le granulome induit par les granules de coton chez le rat**

Le granulome induit par les granules de coton chez le rat est un modèle chronique d'inflammation qui a été largement utilisé pour évaluer l'activité des médicaments anti-inflammatoires sur la phase proliférative de l'inflammation, l'infiltration des monocytes, l'angiogenèse et l'exsudation (Mohanty, 2018).

La prolifération des macrophages, des neutrophiles, des fibroblastes et la multiplication des petits vaisseaux sanguins qui sont les sources de base d'une masse rougeâtre hautement vascularisée est appelée comme du tissu de granulation est observé pendant le processus de réparation de

l'inflammation. Le fluide absorbé par le culot influence grandement le poids humide du granulome et le poids sec est bien corrélé avec la quantité de tissu granulomateux formé (Prabha, 2014).

#### **b- Œdème de la patte induit par le formol**

Ce modèle ressemble beaucoup à l'arthrite humaine. Il est considéré comme le modèle expérimental approprié pour l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire chronique de divers agents. L'inflammation induite par le formol est biphasique. La phase neurogène précoce est conciliée par la bradykinine et la substance-p tandis que la phase inflammatoire ultérieure montre l'implication de l'histamine, de la 5-HT, des prostaglandines et de la bradykinine. Les médicaments agissant sur le SNC comme les opioïdes suppriment les deux phases de manière égale. Alors que les médicaments agissant à travers le système nerveux périphérique comme les AINS et les corticostéroïdes inhibent exclusivement la deuxième phase (Segawa et al., 2007; Juma et al., 2009; Lalrinzuali, 2016).

#### **c- Arthrite induite par adjuvant de Freund (CFA)**

Le modèle d'arthrite induite par le CFA chez les animaux de laboratoire signifie une inflammation chronique impliquant plusieurs changements systémiques ainsi qu'une hyperplasie synoviale. Il résulte d'une infiltration massive de leucocytes, d'une augmentation des niveaux de chimiokine et de cytokine, y compris d'IL-1 $\beta$  et de TNF- $\alpha$ , de libération de ROS, de destruction du cartilage et d'os, ainsi que d'un gonflement et d'une déformation (Bauerova, 2000 ; Cascão, 2014; Mbiantcha et al., 2017).

L'injection intra-articulaire dans la patte postérieure du rat d'adjuvant de Freund détermine une réaction œdémateuse qui se développe immédiatement (inflammation primaire). En deux ou trois semaines apparaissent à distance, sur la patte postérieure controlatérale, sur les pattes antérieures, à la queue, aux oreilles, une réaction inflammatoire avec gonflement, rougeur, échauffement et douleur (inflammation secondaire). On observe ainsi une réaction d'ordre immunitaire qui rappelle l'hyperimmunisation de certaines maladies rhumatismales. Les anti-inflammatoires administrés pendant l'essai empêchent la réaction primaire et la réaction secondaire. L'ordre d'activité décroissante est le suivant: corticoïdes, pyrazolés, salicylés, indométacine. La réaction immunitaire secondaire n'apparaît pas chez tous les rats traités, ce qui rend délicate la mise en œuvre de cet essai (Cohen et Jacquot, 2008).

Le schéma présentant certains modèles aigus d'activité anti-inflammatoire largement utilisés est donné à la figure 38.

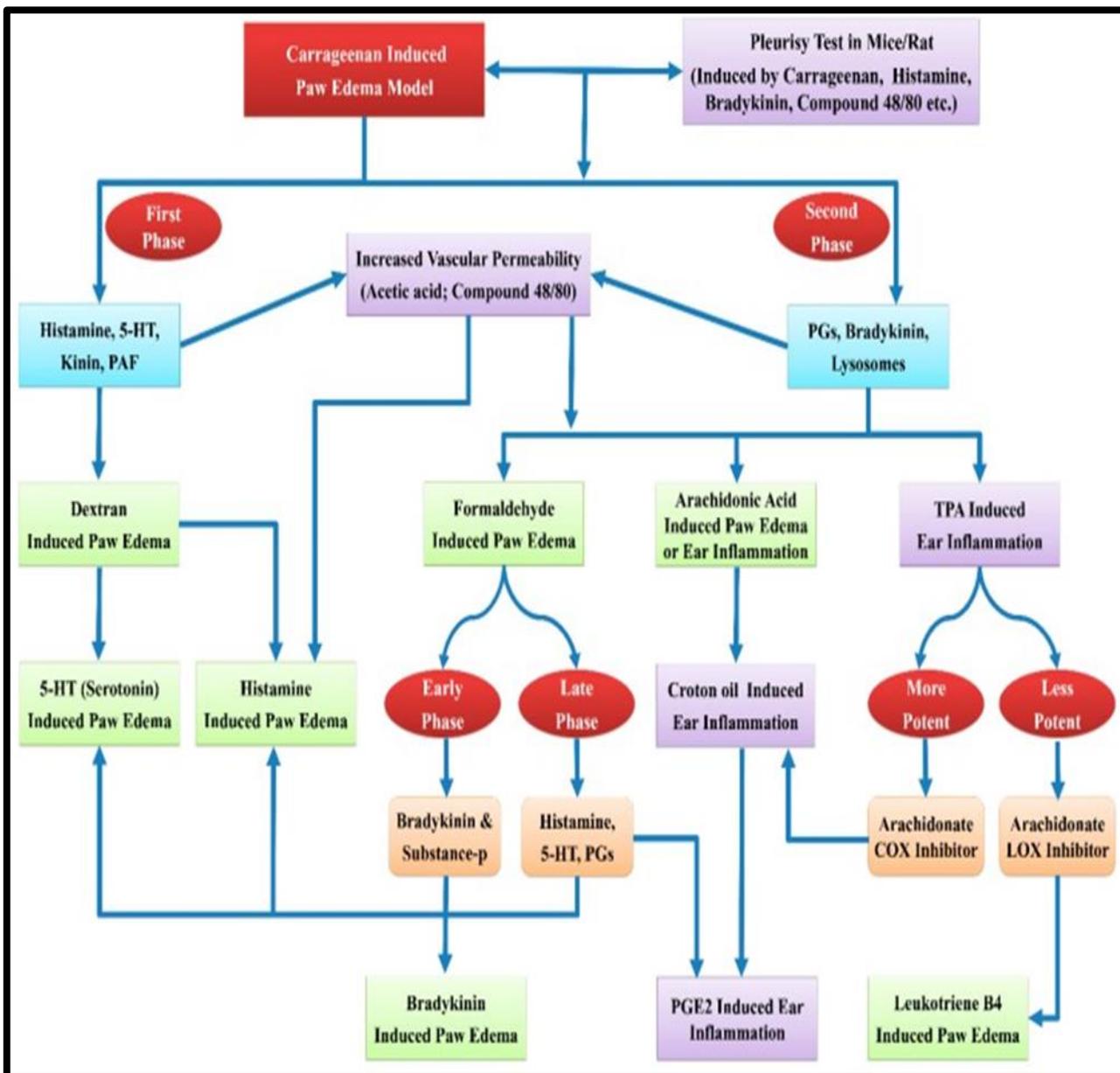


Figure 38. Schéma d'évaluation préclinique de l'activité anti-inflammatoire aiguë (Patil et al., 2019).

### 1.1.2 In Vitro

#### 1.1.2.1. Dénaturation protéique

La dénaturation des protéines est un processus dans lequel elles perdent leur structure secondaire et tertiaire sous l'effet d'un stress ou d'un composé externe, tel qu'un acide ou une base

forte, un sel inorganique concentré, un solvant organique ou de la chaleur. La plupart des protéines perdent leur fonction biologique lorsqu'elles sont dénaturées. Cette dénaturation est une cause bien documentée d'inflammation (Leelaprakash et Mohan Dass, 2011). Le mécanisme de dénaturation implique probablement un changement dans la liaison électrostatique, hydrogène, hydrophobe et bisulfure (Banerjee et al., 2011).

#### 1.1.2.2. Stabilisation membranaire

La stabilisation membranaire a été utilisée comme méthode pour étudier l'activité anti-inflammatoire *in vitro* car la membrane érythrocytaire est analogue à la membrane lysosomale et sa stabilisation implique que les composés synthétisés pourraient bien stabiliser les membranes lysosomales. La stabilisation des lysosomes est importante pour limiter la réponse inflammatoire en empêchant la libération des constituants lysosomaux des neutrophiles activés, tels que les enzymes bactériennes et les protéases, ce qui provoque une inflammation des tissus et des dommages supplémentaires lors de la libération extracellulaire. Les enzymes lysosomales libérées lors de l'inflammation produisent divers troubles. L'activité extracellulaire de ces enzymes serait liée à une inflammation aiguë ou chronique (Gangrade et Lad, 2016).

Pendant l'inflammation, une lyse de la membrane lysosomale peut se produire, ce qui libère leurs composants enzymatiques qui produisent une variété de troubles. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) produisent leurs effets soit en inhibant la libération des enzymes lysosomales soit en stabilisant les membranes lysosomales. La lyse des membranes des globules rouges avec hémolyse et oxydation de l'hémoglobine peut se produire en raison de l'exposition de substances nocives aux globules rouges. Les substances nocives sont le milieu hypotonique, la chaleur, le salicylate de méthyle et la phénylhydrazine. Étant donné que les membranes des globules rouges humains sont similaires à la membrane lysosomale, l'inhibition de l'hypotonicité et la lyse induite par la chaleur de la membrane des globules rouges seront prises comme une mesure du mécanisme d'activité anti-inflammatoire. La solution hypotonique provoque l'accumulation excessive de liquide dans les globules rouges, ce qui entraîne la rupture de sa membrane. Enfin l'hémolyse des globules rouges a lieu. La membrane des globules rouges endommagée rend la cellule plus sensible aux dommages secondaires par peroxydation lipidique induite par les radicaux libres. Des enzymes bactériennes et des protéases existent dans les lysosomes des neutrophiles activés. Les fuites de composants lysosomaux provoquent une nouvelle inflammation des tissus et des dommages lors de la libération

extra cellulaire. Par conséquent, la stabilisation membranaire des lysosomes est importante pour contrôler la réponse inflammatoire. Cela conduira à la prévention des fuites de ses constituants (Sarveswaran et al., 2017).

### 1.1.2.3. Inhibition des enzymes

#### a- Essai d'inhibition de la lipooxygénase

Les lipooxygénases (LOX) sont les enzymes clés de la biosynthèse des leucotriènes. Les leucotriènes jouent un rôle important dans plusieurs maladies inflammatoires, telles que l'arthrite, l'asthme, le cancer et les maladies allergiques. LOX est une sorte d'enzyme limitant le taux de métabolisme de l'acide arachidonique en leucotriène (LT). Par exemple, le blocage de la production de LT peut entraîner une réduction des populations de cellules pro-inflammatoires induites et recrutées, ainsi qu'une amélioration des effets négatifs de l'inflammation (Hu et Ma, 2018).

Le mécanisme anti-inflammatoire peut impliquer une série d'événements dans lesquels le métabolisme de l'acide arachidonique joue un rôle important. Dans ce processus, l'acide arachidonique est clivé des phospholipides membranaires lors d'une stimulation appropriée des neutrophiles et peut être converti en leucotriènes et prostaglandines par les voies de la lipooxygénase et de la cyclooxygénase, respectivement. La lipooxygénase catalyse la désoxygénation des acides gras polyinsaturés pour produire des hydroperoxydes de diène trans-conjugués cis, tels que les leucotriènes, qui sont des médiateurs essentiels dans une variété d'événements inflammatoires (Gunathilake et al., 2018)

LOX se réfère non seulement à l'oxydation des lipides, mais aussi à l'implication de la production de leucotriène, qui médie la survenue d'une inflammation. L'inhibition de l'activité LOX est une méthode prospective pour traiter l'inflammation, car de nombreux composés spécifiques ont été conçus et synthétisés comme inhibiteurs LOX (Hu et Ma, 2018).

#### b- Essai d'inhibition de la hyaluronidase

Les hyaluronidases sont une famille d'enzymes qui catalysent la dégradation de l'acide hyaluronique (HA). HA est un constituant de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs et fait progresser la propagation des médiateurs inflammatoires à travers ces tissus. Il contribue à la pathogenèse des troubles inflammatoires tels que les réactions allergiques, la migration des cellules cancéreuses, l'inflammation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire (Eze et al., 2019).

Les inhibiteurs de la hyaluronidase sont efficaces pour supprimer les allergies et l'inflammation où l'interaction de la hyaluronidase avec l'acide hyaluronique perturbe l'intégrité de la membrane basale et produit une réponse angiogénique (Ticar et al., 2017).

### **c- Essai de l'inhibition de la production d'oxyde nitrique**

L'oxyde nitrique (NO) est l'un des médiateurs pro-inflammatoires libérés en réponse à des infections pathogènes. Pendant le processus inflammatoire, les macrophages génèrent du NO pour éliminer les agents pathogènes étrangers, recruter d'autres cellules dans la zone infectée et ensuite résoudre l'inflammation. En général, le NO est impliqué dans la vasodilatation, l'agrégation plaquettaire, la défense de l'hôte et une molécule régulatrice ayant des activités homéostatiques. Cependant, une production excessive de NO attaque également les tissus normaux entourant la zone infectée en se liant à d'autres radicaux superoxyde et agit comme un radical réactif qui endommage la fonction cellulaire normale.

Le NO est synthétisé à partir de la L-arginine via l'action catalytique de l'enzyme, l'oxyde nitrique synthase (NOS). La synthase inductible de l'oxyde nitrique (iNOS) est responsable de la surproduction de NO qui est connue pour être impliquée dans diverses maladies inflammatoires chroniques, y compris le cancer. Le lipopolysaccharide (LPS) de bactéries à Gram négatif est particulièrement bien connu pour augmenter l'expression d'iNOS et la surproduction de NO, conduisant à l'initiation d'une réponse inflammatoire. (iNOS) est responsable de la grande production d'oxyde nitrique qui à son tour est responsable de la vasodilatation et de l'hypotension observées pendant le choc septique et l'inflammation. Ainsi, l'inhibition de la production de NO par les inhibiteurs d'iNOS est une considération thérapeutique importante dans le développement d'agents anti-inflammatoires et le traitement des troubles inflammatoires (Sudsai et al., 2013 ; Mangal et al., 2018).

## **1.2. Mécanismes d'action des plantes à potentiel anti-inflammatoire**

Divers mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer l'activité anti-inflammatoire des plantes médicinales. Il s'agit notamment des éléments suivants :

### 1.2.1. Inhibition des 15-lipoxygénases (LOX)

Le groupe d'enzymes lipoxygénase (5, 8, 12 et 15 LOX) joue un rôle dans divers troubles inflammatoires. L'enzyme isomère 15-LOX est une enzyme clé impliquée dans la synthèse des leucotriènes à partir des acides arachidoniques. Les leucotriènes biologiquement actifs sont des médiateurs de nombreuses réactions pro-inflammatoires et allergiques, donc l'inhibition de la synthèse des leucotriènes par la 15-LOX est considérée comme l'une des stratégies thérapeutiques dans la gestion de l'état inflammatoire.

### 1.2.2. Inhibition de NOS

L'inhibition de l'iNOS n'est pas considérée comme une caractéristique générale des flavonoïdes. Cependant, les flavonoïdes inhiberaient la production d'oxyde nitrique (NO), diminuant ainsi l'expression d'iNOS.

### 1.2.3. Inhibition de COX

Les flavonoïdes sont un groupe de polyphénols capables d'inhiber la biosynthèse des prostaglandines. Il existe deux formes isomères de COX connues (COX-1 et COX-2). L'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 a été signalée comme la cible moléculaire de plusieurs extraits de plantes anti-inflammatoires et de composés dérivés des herbes.

### 1.2.4. Inhibition de la phospholipase A2

L'inhibition de la phospholipase par tout agent thérapeutique bloque les voies COX et LOX dans la cascade arachidonique s'est avérée efficace dans le traitement et la gestion des états inflammatoires. Le premier inhibiteur flavonoïde de la phospholipase A2 à être identifié est la quercétine, qui a inhibé les neutrophiles humains. Certaines plantes médicinales dont il a été démontré qu'elles inhibent la phospholipase A2 incluent *Allium sativum*, *Curcuma longa*, *A. cepa*, *Xylopi frutescens*.

### 1.2.5. Inhibition des cytokines pro-inflammatoires

Différents types de cytokines pro-inflammatoires sont connus pour réguler les réactions inflammatoires soit directement soit par leur capacité à induire la synthèse de molécules d'adhésion cellulaire ou d'autres cytokines dans certains types de cellules. Divers chercheurs ont signalé

l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires suite au traitement des rats avec des extraits de plantes riches en flavonoïdes.

### 1.2.6. Modulation de l'expression génique pro-inflammatoire

Les points prédominants de la régulation cellulaire affectés par les herbes et les composés à base d'herbes sont les diverses protéines kinases impliquées dans la transduction du signal, y compris la protéine kinase C et la protéine kinase activée par un mitogène. Grâce à l'inhibition de ces enzymes, la capacité de liaison à l'ADN de facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire-kappa B ou la protéine activatrice-1 est régulée, contrôlant ainsi le taux d'expression du gène cible (Oguntibeju, 2018).

### 1.3. Effet anti inflammatoire de *Matricaria chamomilla L.*

L'utilisation d'herbes médicinales et de plantes médicinales est une tradition séculaire, et les progrès récents des thérapies modernes ont stimulé l'utilisation de produits naturels dans le monde entier pour diverses affections et maladies. En fait, les plantes médicinales possédant des composés chimiques essentiels naturels dans leur profil pourraient répondre aux besoins primaires et aux conditions préalables des êtres humains pour guérir leurs maladies. De nombreuses études ont rapporté que le chamazulène et le (-) - alpha-bisabolol dans l'huile essentielle ont des propriétés anti-inflammatoires. De même, plusieurs études rapportent que les flavonoïdes de l'extrait de camomille, tels que l'apigénine 7-O-glucoside, la quercétine et la lutéoline, la patulétine, la myricétine, la rutine et les composés terpéniques ont des propriétés anti-inflammatoires. Parmi ceux-ci, il a été démontré que le chamazulène, l'alpha-bisabolol et l'apigénine possèdent l'activité anti-inflammatoire la plus élevée contre les agents pro-inflammatoires (McKay et Blumberg, 2006; Das, 2015).

#### 1.3.1. Effet anti-inflammatoire de la Chamazulène

L'effet anti-inflammatoire du chamazulène est dû à l'inhibition de la formation de leucotriène B4 chez les neutrophiles. il est probable que cette inhibition soit responsable de l'utilisation traditionnelle de *Matricaria chamomilla* dans la suppression de la réponse allergique, car le chamazulène a peu d'influence sur la dégranulation des mastocytes ou des granulocytes et donc sur la libération d'histamine. Ce composé bloque la peroxydation chimique de l'acide arachidonique.

Le LTB<sub>4</sub> est un produit de la voie 5-lipoxygénase du métabolisme de l'acide arachidonique et est un puissant facteur chimiostatique pour les neutrophiles. Le chamazulène est aussi bloqué l'enzyme cyclooxygénase dans la biosynthèse des prostaglandines (Teixeira et al., 2020 ; Bensouilah et Buck, 2006).

### 1.3.2. Effet anti-inflammatoire de la (-)- $\alpha$ -Bisabolol

Le  $\alpha$ -bisabolol, exerce une activité anti-inflammatoire en partie en raison de l'inhibition de la synthèse des leucotriènes. L' $\alpha$ -bisabolol semble être de bons inhibiteurs de la 5-lipoxygénase (5-LOX) et il a été largement rapporté qu'il a une action apaisante pour la peau qui inhibe fortement la 5-LOX *in vitro* (Kamatou et Viljoen, 2010).

Les oxydes de bisabolol A et B sont les principaux produits d'oxydation de l' $\alpha$ -bisabolol. L'oxyde de bisabolol A peut être présent à une concentration allant jusqu'à 57,1% de l'huile essentielle de *Matricaria chamomilla*, tandis que l'oxyde de bisabolol B peut atteindre des valeurs allant jusqu'à 35,6% de cette matrice. L'oxyde de bisabolol B a déjà été associé à un arôme de miel et floral. Ces deux oxydes ont une action anti-inflammatoire, mais avec une efficacité réduite de 50% par rapport à leur précurseur  $\alpha$ -bisabolol (Teixeira et al., 2020).

### 1.3.3. Effet anti-inflammatoire des Flavonoids

#### 1.3.3.1. Effet anti-inflammatoire de l'Apigénine-7-glucoside

L'A7G et son métabolite apigénine possèdent des propriétés antispasmodiques, anti-inflammatoires, antioxydantes et anticancérigènes remarquables. Récemment, des recherches scientifiques ont été menées en se concentrant sur les effets biologiques de l'apigénine aux niveaux cellulaires et moléculaires, c'est-à-dire sensibiliser les cellules cancéreuses à l'apoptose, inhiber la croissance cellulaire et l'angiogenèse. De plus, l'apigénine peut offrir des avantages supplémentaires au-delà des agents chimiothérapeutiques disponibles pour ralentir l'émergence de maladies métastatiques en bloquant les voies de signalisation des chimiokines, en inhibant les molécules d'adhésion cellulaire et en remodelant la matrice extracellulaire (Guzelmeric et al., 2015).

Les fleurs capitales de *Matricaria chamomilla* ; la plante sélectionnée dans la présente étude en raison de ses actions anti-inflammatoires connues auparavant. Considérant que l'APG est le

composant majeur de cette plante et qu'un nombre considérable d'études ont déjà démontré son effet anti-inflammatoire.

L'inhibition de la production de TNF- $\alpha$  par l'APG a été évaluée dans des macrophages de moelle osseuse stimulés par le LPS de souris, une cellule saine pour étudier les réponses du système immunitaire (Miguel, 2015).

### 1.3.3.2. Effet anti-inflammatoire de la quercétine

La quercétine a été signalée comme une substance anti-inflammatoire de longue durée qui possède de fortes capacités anti-inflammatoires. Il possède un potentiel anti-inflammatoire qui peut être exprimé sur différents types de cellules, à la fois dans des modèles animaux et humains. Il est connu pour posséder à la fois une activité de stabilisation des mastocytes et une activité cytoprotectrice gastro-intestinale. Il peut également jouer une action modulatrice, biphasique et régulatrice sur l'inflammation et l'immunité. De plus, la quercétine a un effet immunosuppresseur sur la fonction des cellules dendritiques (Li et al., 2016).

#### *a- In vitro*

⇒ Plusieurs études portant sur différentes lignées cellulaires ont montré que la quercétine inhibe la production du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Figure 39) induite par le lipopolysaccharide (LPS) dans les macrophages et la production d'IL-8 induite par le LPS dans les cellules pulmonaires A549 (Gerate et al., 2007).

⇒ De plus, dans les cellules gliales, il a été démontré que la quercétine peut inhiber les taux d'ARNm induits par le LPS de TNF- $\alpha$  et d'interleukine (IL) -1 $\alpha$ , cet effet de la quercétine a entraîné une diminution de la mort cellulaire neuronale apoptotique induite par l'activation microgliale. La quercétine inhibe la production des enzymes productrices d'inflammations (cyclooxygénase (COX) et lipoxygénase (LOX)) (Bureau et al., 2008 ; Lee et al., 2010).

⇒ Il limite l'inflammation induite par le LPS via l'inhibition de la formation du complexe phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) - (p85) de la tyrosine médiée par Src et Syk et par la suite Toll Like Receptor 4 (TLR4) / MyD88 / PI3K qui limite l'activation des voies de signalisation en aval dans les cellules RAW 264,7 (Endal et al., 2013).

⇒ Il peut également inhiber la libération médiée par le FcεRI de cytokines pro-inflammatoires, de tryptase et d'histamine à partir de mastocytes de culture dérivés du sang de cordon ombilical humain (hCBMC); cette inhibition semble impliquer l'inhibition de l'influx calcique, ainsi que la phospho-protéine kinase C (PKC) (Kempuraj, 2005).

⇒ L'étude de la quercétine contre les inflammations induites par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a montré les effets protecteurs de la quercétine contre l'inflammation dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) et a indiqué que l'effet était médié par la régulation à la baisse de la molécule d'adhésion de la cellule vasculaire 1 (VCAM-1) et l'expression de CD80. (Yang et al, 2015)

⇒ La quercétine induit de manière significative l'expression génique ainsi que la production d'interféron-γ dérivé de Th-1 (IFN-γ) et régule à la baisse l'interleukine 4 dérivée de Th-2 (IL-4) par les cellules mononucléaires sanguines périphériques normales (PBMC). En outre, le traitement à la quercétine a augmenté l'expression phénotypique des cellules IFN-γ et diminué les cellules positives pour l'IL-4 par analyse par cytométrie en flux, ce qui corrobore avec les études de sécrétion de protéines et d'expression génique. Ces résultats suggèrent que les effets immunostimulants bénéfiques de la quercétine peuvent être médiés par l'induction de cytokine dérivée de Th-1, IFN-γ, et l'inhibition de cytokine dérivée de Th-2, IL-4 (Nair, 2002).

⇒ La quercétine est capable d'inhiber les métalloprotéinases de la matrice, qui sont normalement inhibés par l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) dans les fibroblastes dermiques humains. La production d'IL-6 stimulée par l'IL-1 à partir de mastocytes humains est régulée par des voies biochimiques distinctes de la dégranulation induite par les IgE, et la quercétine peut bloquer à la fois la sécrétion d'IL-6 et deux étapes clés de transduction du signal impliquées (Kandere-Grzybowska et al., 2006; Lim et al., 2007).

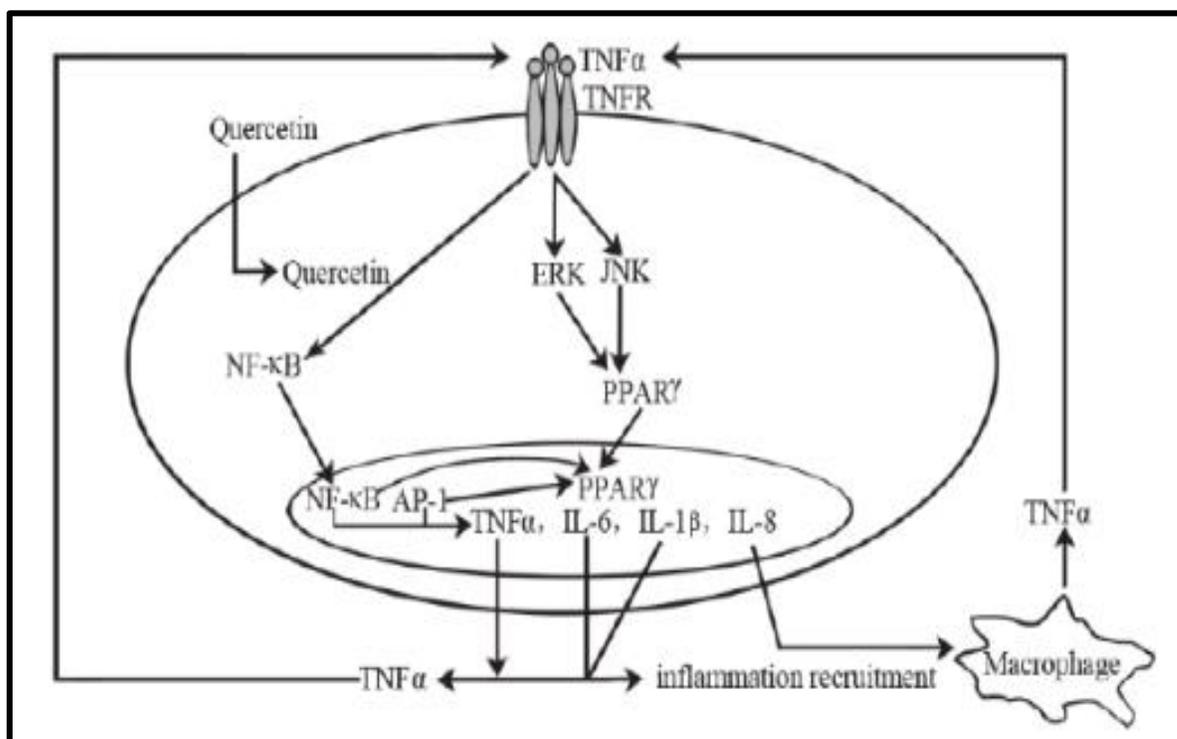
⇒ La quercétine affecte l'immunité et l'inflammation en agissant principalement sur les leucocytes et en ciblant de nombreuses kinases et phosphatases de signalisation intracellulaire, (Chirumbolo et al, 2010). Le traitement *In vitro* des lymphocytes T activés avec la quercétine bloque la phosphorylation de la tyrosine induite par l'IL-12 de JAK2, TYK2, STAT3 et STAT4, entraînant une diminution de la prolifération des lymphocytes T induite par l'IL-12 et de la différenciation Th1 (Muthian et al ,2004). La fonction immunitaire est la suivante :

⇒ la quercétine supprimait l'expression du gène iNOS et la production de NO. La quercétine s'est également révélée être un piègeur de NO dans un système acellulaire utilisant du nitroprussiate de sodium dans des conditions physiologiques (Gerate et al., 2007).

⇒ L'effet de la quercétine sur la phospholipase A2 (PLA2). Le PLA2 joue un rôle très important dans l'inflammation en catalysant la formation d'acide arachidonique qui produit en outre des leucotriènes et des prostaglandines (Das, 2015).

### b- In vivo

⇒ Une étude a montré que la quercétine exerce un effet protecteur contre l'inflammation induite par l'irradiation chez la souris en augmentant la sécrétion de cytokines (Jung et al., 2012).



**Figure 39.** la quercétine bloque l'inflammation induite par le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (Li et al., 2016).

⇒ La quercétine possède une activité contre les lésions oxydatives myocardiques induites par l'isoprotérénol et l'altération de la fonction immunitaire, et le mécanisme d'action pharmacologique était lié au moins en partie à l'activité antioxydante de la quercétine (Liu et al., 2012).

⇒ La quercétine a diminué les signes histologiques d'inflammation aiguë chez les animaux traités à une dose -dépendante par la suppression du recrutement des leucocytes, la diminution des niveaux de chimiokine et des niveaux de malondialdéhyde, produit final de la peroxydation des lipides, et l'augmentation de l'activité enzymatique antioxydante modèle de rat inexpérimenté (Kandere-Grzybowska et al., 2006).

⇒ La quercétine supprime probablement universellement l'accumulation et l'activation des cellules immunitaires, y compris les cellules anti-inflammatoires, alors qu'elle a spécifiquement augmenté l'expression génique associée à la phosphorylation oxydative mitochondriale chez les souris obèses induites par le régime alimentaire occidental. La suppression du stress oxydatif et de l'activité NF- $\kappa$ B a probablement contribué à la prévention. de l'accumulation et de l'activation des cellules immunitaires et de l'inflammation chronique résultante du tissu épидидymal adipeux chez les souris obèses induites par l'alimentation occidentale (Kobori et al., 2016).

⇒ La quercétine inhibe la production d'œdème et de tissu de granulation dans les modèles animaux d'inflammation chronique et granulomateuse; elle pourrait être un choix potentiel pour le traitement des troubles inflammatoires chroniques (Qader, 2014).

### 1.3.3.3. Effet anti-inflammatoire de la Lutéoline

⇒ La lutéoline exerce ses effets anti-inflammatoires en partie en régulant les médiateurs inflammatoires et s'est avérée réguler diverses cytokines dans des modèles *in vitro et in vivo*. On pense que la régulation des cytokines est cruciale car les cytokines sont des modulateurs clés de l'inflammation aiguë et chronique. La lutéoline peut inhiber l'interleukine (IL) -1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF- $\alpha$ , interféron (IFN) - $\beta$  et facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (toutes les cytokines pro inflammatoires) et augmenter le niveau d'IL-10 (une cytokine anti-inflammatoire). Certains de ces effets ont été observés au niveau de l'ARNm. D'autre part, les chimiokines [par exemple, chimiokine (motif CC) ligand 2 (CCL2), chimiokine (motif CXC) ligand 2 (CXCL2), CXCL8 (IL-8) et CXCL9], qui aident à contrôler la migration et le positionnement des cellules immunitaires, sont inhibés par la lutéoline, ainsi que par la prostaglandine et le leucotriène, qui sont des eicosanoïdes (Aziz et al., 2018).

⇒ La lutéoline agit en partie en inhibant la fonction iNOS, l'expression d'iNOS et la production de NO (Seelinger et al., 2008). Cette inhibition a été corrélée à la capacité de la lutéoline à réguler les ROS car le NO est une entité radicalaire labile.

⇒ Il a été rapporté que la lutéoline agit comme un piègeur de ROS, un inhibiteur de la production de ROS et un activateur d'enzymes antioxydantes (Aziz et al., 2018).

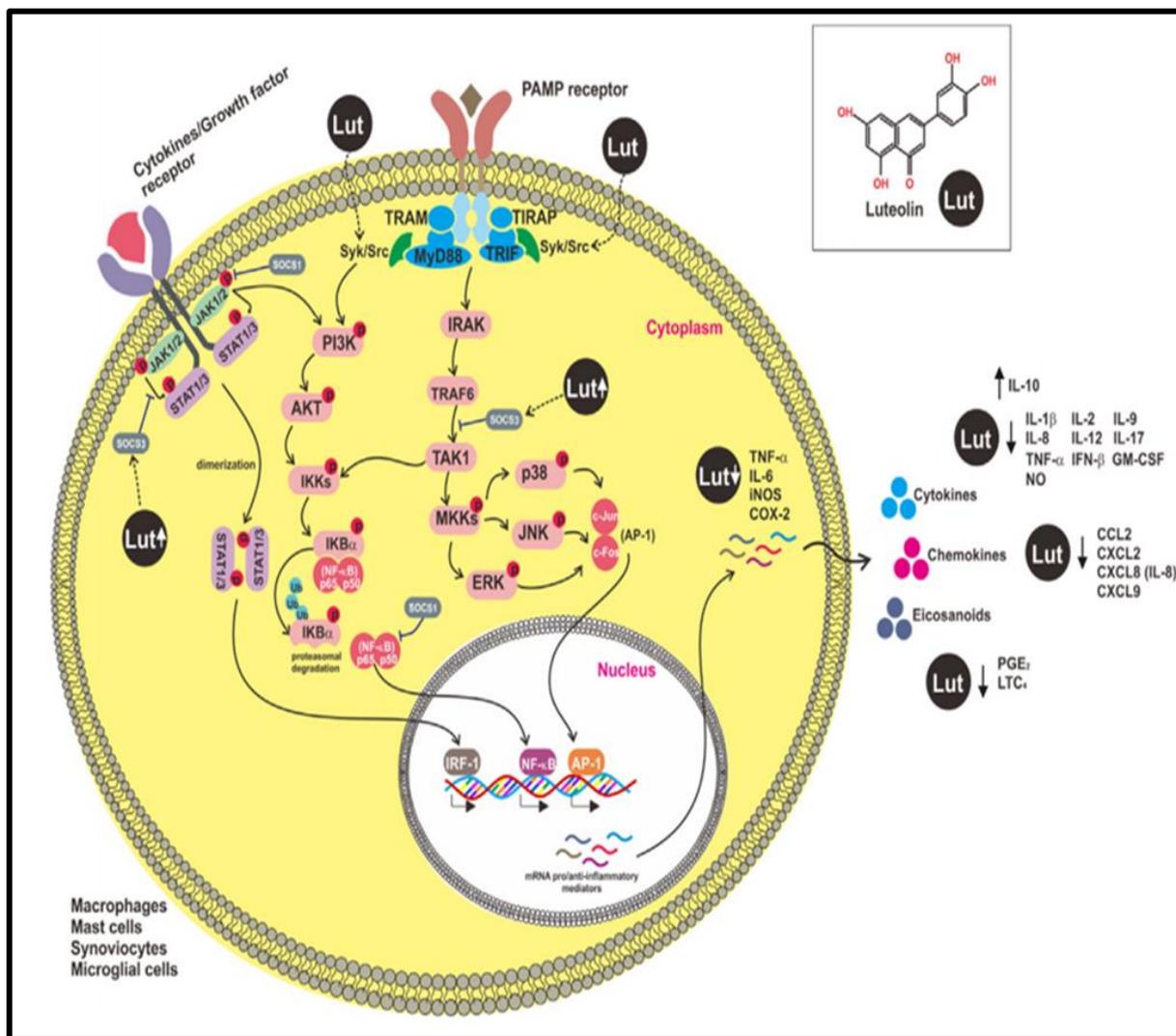
⇒ La réponse inflammatoire est caractérisée par l'activation coordonnée de diverses voies de signalisation qui régulent l'expression des médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La lutéoline exerce ses effets en modifiant ces voies de signalisation, y compris les voies de signalisation NF- $\kappa$ B, MAPK / AP-1 et Janus tyrosine kinase (JAK) -STAT, comme résumé dans la figure 2. Par exemple, Zhou et al. ont rapporté que la lutéoline protège contre l'apoptose induite par le zinc des cellules SH-SY5Y du neuroblastome humain, au moins en partie en supprimant les phosphatidylinositide 3-kinases (PI3K) -AKT-NF- $\kappa$ B-extracellulaire régulées par le signal des voie protéines kinases 1 et 2 (ERK1 / 2) et par la suite diminution des niveaux de ROS (Aziz et al., 2018).

⇒ Dans une étude expérimentale, le traitement de modèles asthmatiques de rats par la lutéoline pendant 8 semaines a entraîné une réduction du nombre total de cellules, du nombre de neutrophiles, du nombre d'éosinophiles et des niveaux d'IL-4 par rapport à un groupe témoin (Hosseinzade et al., 2019).

⇒ Dans une autre étude sur la souris, l'effet de la lutéoline sur la thyroïdite auto-immune expérimentale (EAT) a montré que le traitement par lutéoline diminuait l'infiltration lymphocytaire et la destruction des follicules dans les glandes thyroïdiennes.

⇒ De plus, la lutéoline a inhibé l'augmentation induite par l'interféron- $\gamma$  de la cyclooxygénase 2 et la sécrétion du facteur de nécrose tumorale cytokine pro-inflammatoire  $\alpha$  (Hosseinzade et al., 2019).

La figure 40 suivante illustre des diverses diverses voies de signalisation inflammatoires ciblées sur la lutéoline.



**Figure 40.** Illustration schématique de diverses voies de signalisation inflammatoires ciblées sur la lutéoline (Aziz et al., 2018).

## 2. Méthodes d'évaluation de l'effet anti oxydant d'une plante medicinale

L'activité antioxydante d'un composé peut être évaluée *in vitro* ou *in vivo* au moyen d'expériences simples, et en même temps, l'effet prooxydant éventuel sur différentes molécules peut être évalué. L'activité antioxydante ne peut pas être mesurée directement mais est déterminée par les effets de l'antioxydant pour contrôler le degré d'oxydation. Il existe une variété de méthodes pour évaluer l'activité antioxydante (Santos-Sanchèz, 2019).

Lorsque l'activité antioxydante d'un échantillon est étudiée, il est nécessaire de considérer la source de ROS ainsi que le substrat cible. Un antioxydant peut protéger les lipides contre les dommages oxydatifs, tandis que, d'un autre côté, il peut favoriser l'oxydation d'autres molécules biologiques.

La plupart des dosages de l'activité antioxydante impliquent l'induction d'une oxydation accélérée en présence d'un promoteur et le contrôle d'une ou plusieurs variables dans le système de test, par exemple, la température, la concentration d'antioxydant, le pH, etc. Cependant, les mécanismes d'oxydation peuvent changer lorsque des modifications sont effectuées sur certaines de ces variables. Par conséquent, il est important d'évaluer les intervalles dans lesquels la quantification de l'activité antioxydante est effectuée pour générer des résultats fiables (Santos-Sanchèz, 2019).

Le stress oxydatif est associé à diverses maladies dégénératives chroniques. Un déséquilibre des oxydants et des antioxydants dans le corps humain, dans lequel les oxydants sont élevés ou la protection anti oxydante est faible, conduira à un état de stress oxydatif. Par conséquent, la mesure du statut antioxydant des fluides biologiques pourrait être utilisée comme un signe d'alerte précoce d'une éventuelle apparition de la maladie (Thangaraj, 2017).

### 2.1. Méthodes d'évaluation de l'activité anti oxydant

L'activité anti-oxydante d'un composé peut être évaluée *in vitro* ou *in vivo* au moyen d'expériences simples, et en même temps, l'effet prooxydant éventuel sur différentes molécules peut être évalué. L'activité anti-oxydante ne peut pas être mesurée directement mais est déterminée par les effets de l'antioxydant pour contrôler le degré d'oxydation. Il existe une variété de méthodes pour évaluer l'activité anti-oxydante. Certaines méthodes impliquent une étape d'oxydation différente suivie de la mesure de la réponse, qui dépend de la méthode utilisée pour évaluer l'activité (Santos-Sánchez et al., 2019).

Lorsque l'activité anti-oxydante d'un échantillon est étudié, il est nécessaire de considérer la source de ROS ainsi que le substrat cible. Un antioxydant peut protéger les lipides contre les dommages oxydatifs, tandis que, d'autre part, il peut favoriser l'oxydation d'autres molécules biologiques (Santos-Sánchez et al., 2019).

La plupart des dosages de l'activité anti oxydante impliquent l'induction d'une oxydation accélérée en présence d'un promoteur et le contrôle d'une ou plusieurs variables dans le système de

test, par exemple, la température, la concentration d'antioxydant, le pH, etc. Cependant, les mécanismes d'oxydation peuvent changer lorsque des modifications sont effectuées sur certaines de ces variables. Par conséquent, il est important d'évaluer les intervalles dans lesquels la quantification de l'activité anti-oxydante est effectuée pour générer des résultats fiables (Santos-Sánchez et al., 2019).

### **2.1.1. *In vivo***

Pour toutes les méthodes *in vivo*, les échantillons qui doivent être testés sont généralement administrés aux animaux d'essai (souris, rats, etc.) à un régime posologique défini comme décrit par la méthode respective. Après une période de temps spécifiée, les animaux sont généralement sacrifiés et du sang ou des tissus sont utilisés pour l'analyse (Dontha, 2016).

#### **2.1.1.1. Test de peroxydation lipidique (LPO)**

La LPO, un processus autocatalytique, est une conséquence courante de la mort cellulaire due à des lésions tissulaires peroxydantes dans des maladies telles que l'inflammation, le cancer et la toxicité des xénobiotiques et le vieillissement. Le malondialdéhyde (MDA) est un indicateur de la peroxydation lipidique et est l'un des produits finaux générés lors de la peroxydation lipidique réagit avec le TBA (acide thiobarbiturique) pour donner un produit de couleur rose ayant des maxima d'absorption à 535 nm. Au cours de la dégénérescence oxydative, le malondialdéhyde (MDA) est formé comme un produit de radicaux libres d'oxygène (Mauraya et Chandra, 2017).

#### **2.1.1.2. Estimation du glutathion réduit (GSH)**

Le rapport entre le glutathion réduit et le glutathion oxydé dans les cellules est souvent utilisé comme mesure du stress oxydatif cellulaire (Lu, 2013).

Le test est basé sur l'oxydation du GSH par le 5,5'-dithiobis (acide 2-nitrobenzoïque) (DTNB), le DTNB et le glutathion (GSH) réagissent pour générer de l'acide 2-nitro-5-thiobenzoïque (TNB) de couleur jaune. Par conséquent, la concentration de GSH peut être déterminée en mesurant l'absorbance à 412 nm (Merghem et al., 2019).

### 2.1.1.3. La capacité de réduction ferrique du plasma (FRAP)

L'activité antioxydante est estimée en mesurant l'augmentation de l'absorbance causée par la formation d'ions ferreux à partir du réactif FRAP. Dans cette méthode, le complexe incolore  $\text{Fe}^{3+}$  - TPTZ (ferrique - 2,4,6-tri pyridyl -s- triazine) est réduit en complexe  $\text{Fe}^{2+}$  - TPTZ (ferreux - 2,4,6-tri pyridyl -s-triazine) de couleur bleue à un pH acide (3,6) qui a un maximum d'absorption à 593 nm. La réduction du complexe menant au développement de la couleur se produit en présence d'antioxydants présents dans l'échantillon ajouté et est une mesure de la capacité de réduction de l'échantillon (Rao et al., 2015).

### 2.1.1.4. Dosage de la glutathion S-transférase (GST)

La GST est une enzyme impliquée dans la désintoxication des composés électrophiles endogènes et exogènes nocifs (Ammar et al., 2016). Cette enzyme catalyse la réaction de tels composés avec le groupe -SH du glutathion neutralisant les sites électrophiles conduisant à des produits plus solubles dans l'eau. (Campos, 2019)

L'enzyme est dosée par sa capacité à conjuguer GSH et CDNB, l'étendue de la conjugaison provoquant un changement proportionné de l'absorbance à 340 nm (Thangaraj, 2017).

### 2.1.1.5. Détermination de l'activité de la glutathion peroxydase (GPx)

La faible activité de cette enzyme est l'une des premières conséquences d'une perturbation de l'équilibre prooxydant / antioxydant (Alam et al., 2013).

### 2.1.2. *In vitro*

Les méthodes d'évaluation de l'activité anti oxydante doivent être rapides, reproductibles et nécessitent de petites quantités des composés chimiques à analyser, en plus de ne pas être influencées par les propriétés physiques des composés. Les résultats d'analyses *in vitro* peuvent être utilisés comme un indicateur direct de l'activité anti oxydante *in vivo*; un composé inefficace *in vitro*

ne sera pas meilleur *in vivo*. Ces tests peuvent également servir d'avertissement sur les effets nocifs possibles des composés chimiques. Du fait que de nombreux facteurs peuvent affecter l'oxydation,

notamment la température, la concentration d'oxygène dans le milieu réactionnel et les catalyseurs métalliques, les résultats peuvent varier en fonction des conditions d'oxydation employées. Les tests qui mesurent des substrats ou des produits peuvent également donner des résultats variables en fonction de leur spécificité (Santos-Sánchez et al., 2019).

### 2.1.2.1. Activité de piégeage du DPPH

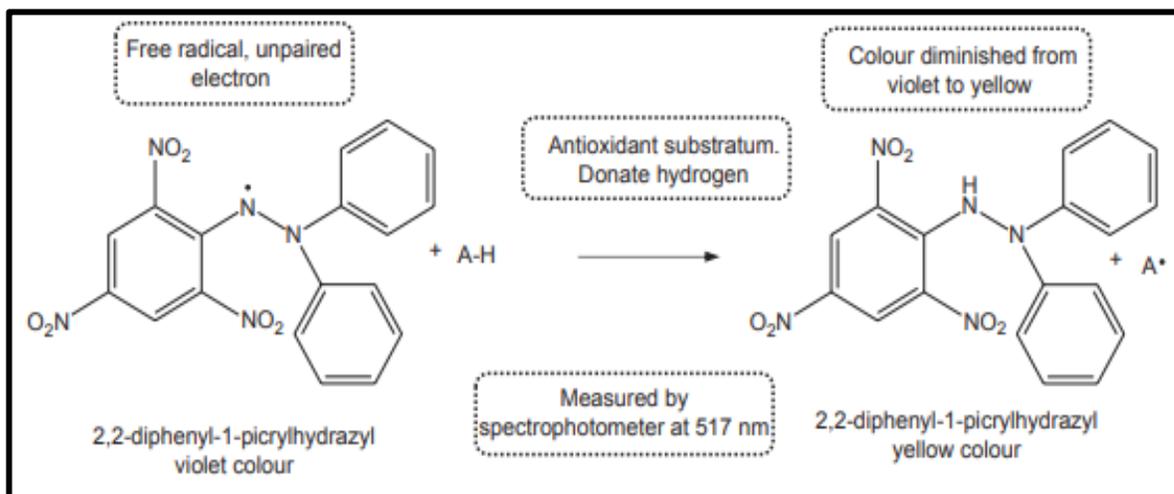
Le DPPH est un radical libre stable qui réagit avec des composés capables de donner un atome d'hydrogène, ainsi, ce test est basé sur le piégeage de DPPH par l'ajout d'une espèce radicalaire ou d'un antioxydant capable de décolorer la solution de DPPH du violet profond.

Lorsqu'une solution de DPPH est mélangée à un substrat capable de donner un atome d'hydrogène, cela conduit à la forme réduite avec perte de la couleur violette (Figure 41). Selon la méthodologie, le degré de décoloration est proportionnel à la concentration de molécules de type antioxydant. L'activité est mesurée par spectrophotométrie. Une faible absorbance indique une forte activité de piégeage des radicaux libres du composé étudié.

Compte tenu des enquêtes déjà publiées, cette méthodologie est l'une des plus simples et des plus précises pour l'évaluation de l'activité antioxydante dans les extraits de plantes et les isolats purs comme les flavonoïdes et les terpénoïdes. Les antioxydants comme l'hydroxyanisole butylé (BHA), l'hydroxytoluène butylé (BHT) et le Trolox sont couramment utilisés comme références dans les expériences et les résultats sont exprimés en IC<sub>50</sub> (µg / mL), ce qui signifie la concentration nécessaire pour provoquer une inhibition de 50% de la DPPH. Le pourcentage de radical DPPH. L'inhibition de radical DPPH est calculé à l'aide de l'équation suivante: (Campos, 2019)

$$\text{Inhibition (\%)} = [(A_{\text{Control}} - A_{\text{Sample}}) / A_{\text{Control}}] \times 100$$

où:  $A_{\text{Control}}$ , absorbance avant réaction (DPPH% + méthanol).  $A_{\text{Sample}}$ , absorbance après réaction (Échantillon DPPH +).



**Figure 41.** Réaction radicalaire 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (Campos, 2019).

### 2.1.2.2. Test de piégeage des radicaux anioniques superoxyde (SO)

Bien que l'anion superoxyde soit un oxydant faible, il donne lieu à la génération de radicaux hydroxyles puissants et dangereux ainsi que d'oxygène singulet, qui contribuent tous deux au stress oxydatif. De nombreuses réactions biologiques génèrent des anions superoxydes qui sont des espèces hautement toxiques. Dans le système PMS / NADH-NBT, l'anion superoxyde dérivé de l'oxygène dissous de la réaction de couplage PMS / NADH réduit le NBT. La diminution de l'absorbance à 560 nm avec les antioxydants indique ainsi la consommation d'anion superoxyde dans le mélange réactionnel (Chanda et Dave, 2009).

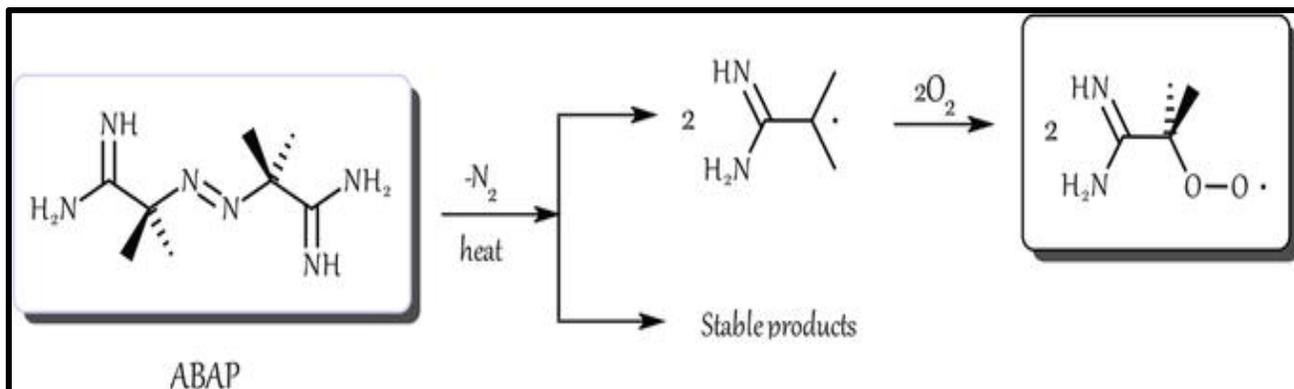
### 2.1.2.3. Test de piégeage des radicaux hydroxyles (HO·)

Le modèle le plus utilisé est le test acide ascorbique-fer-EDTA du système générateur de HO·. Il s'agit d'un système totalement aqueux dans lequel l'acide ascorbique, le fer et l'EDTA se conspirent pour générer des radicaux hydroxyles (Chanda et Dave, 2009).

### 2.1.2.4. Paramètre antioxydant total de piégeage des radicaux (TRAP)

Le TRAP est utilisé pour déterminer le statut d'un antioxydant secondaire dans le plasma. Les résultats (valeur TRAP) sont exprimés en  $\mu\text{mol}$  de ROO· piégé par litre de plasma. Le test est basé sur la mesure de l'absorption d'O<sub>2</sub> lors d'une réaction de peroxydation contrôlée, favorisée par la décomposition thermique du 2,2'-azobis- (2-amidopropane) (ABAP), qui produit du ROO· à vitesse constante (Figure 42). Cela commence par l'ajout d'ABAP au plasma humain; le paramètre à évaluer

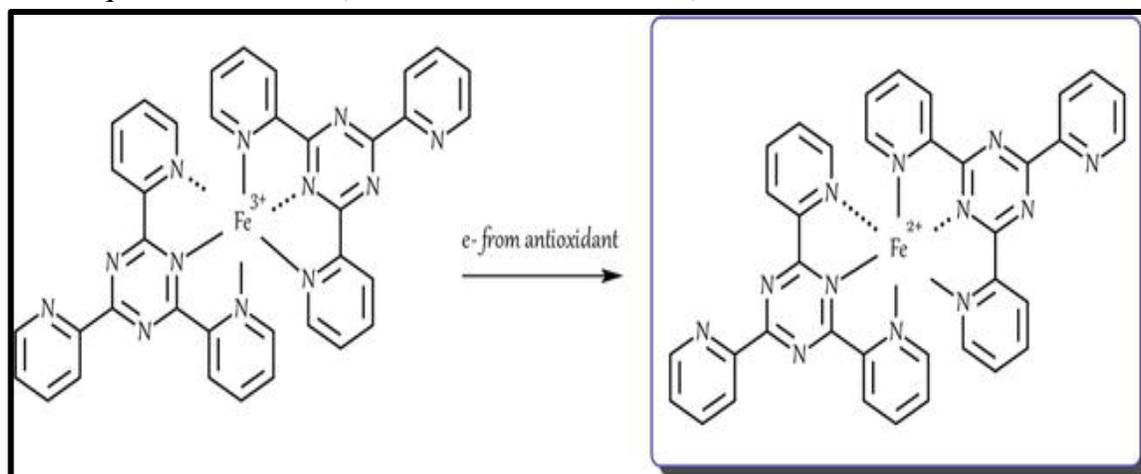
est le «temps de retard» de l'absorption d'O<sub>2</sub> dans le plasma induit par les composés antioxydants présents dans le milieu. Le temps de retard est mesuré à partir des données de concentration d'O<sub>2</sub> dans le plasma dilué dans une solution tampon surveillée avec une électrode. En plus de l'ABAP, d'autres initiateurs de radicaux libres ont été utilisés, tels que l'ABTS, le diacétate de dichlorofluorescéine, la phycoérythrine et le luminol (Santos-Sánchez et al., 2019).



**Figure 42.** Formation d'un radical peroxye à partir d'ABAP (Santos-Sánchez et al., 2019)

#### 2.1.2.5. Méthode de réduction du pouvoir ferrique / antioxydant (FRAP)

L'analyse FRAP est pour mesurer l'activité anti-oxydante totale et est basée sur la capacité des échantillons à réduire l'ion ferrique Fe<sup>3+</sup> en ion ferreux Fe<sup>2+</sup>, formant un complexe bleu (Figure 43). Une absorption élevée à une longueur d'onde de 700 nm indique un pouvoir de réduction élevé du composé chimique ou de l'extrait (Santos-Sánchez et al, 2019).



**Figure 43.** Mécanisme de réaction pour le test FRAP en présence d'un antioxydant (Santos-Sánchez et al., 2019).

Le test FRAP a un temps d'incubation de 4 min à 37 ° C pour l'activité anti-oxydante de la plupart des échantillons. Ceci est fait parce que les réactions redox, impliquées dans le test, se produisent pendant la période d'incubation. Cependant, il a été montré que les valeurs FRAP peuvent varier considérablement, en fonction de l'échelle de temps de l'analyse. (Santos-Sánchez et al., 2019).

#### 2.1.2.6. Méthode de la xanthine oxydase

C'est l'une des méthodes récentes d'évaluation de l'activité anti-oxydante. Le pourcentage d'inhibition de l'activité de la xanthine oxydase en présence d'anti-oxydants est mesuré. L'enzyme xanthine oxydase produit de l'acide urique avec des radicaux superoxyde à partir de la xanthine et la quantité d'acide urique est mesurée à 292 nm (Kawsar et al, 2014).

#### 2.1.2.7. Dosage de la peroxydation lipidique microsomale ou de l'acide thiobarbiturique (TBA)

Le test TBA est l'un des tests les plus fréquemment utilisés pour mesurer la peroxydation des lipides. La méthode implique l'isolement de microsomes du foie de rat et l'induction de peroxydes lipidiques avec des ions ferriques conduisant à la production d'une petite quantité de malonaldéhyde (MDA). TBA réagit avec MDA pour former un chromagène rose, qui peut être détecté par spectrophotométrie à 532 nm (Kawsar et al, 2014).

#### 2.1.2.8. Activité d'élimination de l'oxyde nitrique (NO)

En ce qui concerne l'activité de piégeage, le composé nitroprussiate de sodium est connu pour se décomposer en solution aqueuse à pH physiologique (7,2) produisant du NO. Dans des conditions aérobies, le NO réagit avec les produits stables produisant de l'oxygène comme le nitrate et le nitrite, leur quantification peut être mesurée à l'aide du réactif Griess (Campos, 2019).

### 2.2. Effet anti oxydant de *Matricaria Chamomilla L.*

#### 2.2.1. Effet de l' $\alpha$ -bisabolol

L' $\alpha$ -bisabolol est capable d'inhiber la production d'espèces réactives de l'oxygène lors de la libération de neutrophiles humains induite par des stimuli corpusculaires ou solubles (N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine). Les résultats de cette étude indiquent que l' $\alpha$ -bisabolol a le potentiel de renforcer le réseau antioxydant et de restaurer l'équilibre redox de l'organisme, antagonisant le stress oxydatif (Teixeira et al., 2020).

### 2.2.2. Effet de Chamazulène

Le chamazulène inhibe la peroxydation lipidique induite par  $Fe^{2+}$  / ascorbate en testant avec des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS). Cette activité antioxydante du chamazulène s'est avérée supérieure à l'activité du  $\alpha$ -bisabolol. Dans cette même étude, il a été montré que le chamazulène était également capable d'inhiber l'autoxydation du diméthylsulfoxyde et qu'il avait une faible capacité à interagir avec le radical libre DPPH • (Teixeira et al., 2020).

### 2.2.3. Effet de l'extrait de *Matricaria Chamomilla L.*

Dans une étude animale, les effets protecteurs d'extraits de camomille contre les espèces réactives de l'oxygène ont été étudiés. Les résultats suggèrent que les extraits s'abstiennent de produire des espèces réactives de l'oxygène et protègent contre les paramètres hématologiques ; les modifications de ces propriétés peuvent être dues à ses propriétés anti-oxydantes ou, au contraire, résulter de son effet opposé sur certains médiateurs intracellulaires. L'extrait de cette plante est capable d'empêcher la production d'espèces chimiquement actives et peut bloquer la peroxydation lipidique par divers processus. (Miraj et Alesaeidi, 2016)



# Conclusion générale et perspectives



Les plantes médicinales représentent toujours une source fiable des molécules bioactives, ayant montré leur efficacité dans le traitement de diverses pathologies, tout en prévenant l'apparition des effets secondaires observés lors de l'utilisation des médicaments de synthèse chimique. Cette efficacité est due à des métabolites secondaires ou à ses principes actifs comme: les composés phénoliques et les flavonoïdes. Les extraits naturels issus des plantes contiennent une variété de composés phénoliques et des huiles essentielles auxquelles on attribue des capacités anti-oxydantes et anti-inflammatoires.

L'inflammation est l'un des événements courants dans la majorité des maladies débilitantes aiguës et chroniques et représente l'une des principales causes de morbidité à l'ère actuelle du mode de vie moderne. Si elle n'est pas contrôlée, l'inflammation conduit au développement de la polyarthrite rhumatoïde, du diabète, du cancer, de la maladie d'Alzheimer et de l'athérosclérose ainsi que des maladies pulmonaires, auto-immunes et cardiovasculaires.

L'inflammation implique un réseau complexe de nombreux médiateurs, une variété de cellules et l'exécution de plusieurs voies. Le traitement actuel des maladies inflammatoires est limité aux agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. L'utilisation chronique de ces médicaments entraînerait des effets indésirables graves tels que des anomalies gastro-intestinales, cardiovasculaires et rénales. Il existe un besoin massif d'explorer de nouveaux agents anti-inflammatoires à action sélective et à moindre toxicité. Les plantes et les phytoconstituants isolés sont des sources prometteuses et intéressantes de nouveaux anti-inflammatoires.

Dans le milieu de la découverte de médicaments anti-inflammatoires, l'intérêt s'est porté sur les phytoconstituants réputés comme remèdes en médecine traditionnelle pour les troubles inflammatoires. Récemment, la recherche de phytoconstituants anti-inflammatoires s'est accrue. Les extraits de plantes possèdent une diversité de composants ou de métabolites secondaires ayant de multiples activités biologiques. Les limites de la découverte et du développement de médicaments à partir de sources naturelles comprennent la nature complexe des extraits, l'isolement de phytoconstituants avec une pureté considérable et le rendement le plus bas de phytoconstituants actifs provenant de plantes. Malgré les obstacles à la découverte de médicaments phytoconstituants, les plantes sont des cibles intéressantes pour la recherche de nouvelles pistes anti-inflammatoires.

Notre travail a concerné l'espèce *Matricaria chamomilla* qui appartient à la famille des Astéracées. La camomille (*Matricaria chamomilla* L., syn: *Matricaria recutita*) est une plante

médicinale et l'une des tisanes à ingrédient unique les plus consommées, considérée comme une source de produits chimiques importants aux propriétés bioactives. La camomille est consommée en infusion, en raison de ses bienfaits cicatrisants selon la médecine traditionnelle mais aussi pour ses activités antioxydantes, anti-nociceptives et anticancéreuses. Ces avantages sont en partie dus à la teneur en phénol, en particulier la sous-famille des flavonoïdes est la plus responsable de sa forte activité antioxydante.

Tout au long de notre revue de la littérature, nous avons observé que les activités anti-inflammatoire et antioxydante de la matricaire ont été mises en évidence par des études *in vitro* et *in vivo*.

L'effet anti-inflammatoire et antioxydant de *Matricaria chamomilla* a été rapporté dans plusieurs études. Les extraits de fleur de *Matricaria chamomilla* contenaient 1% à 2% d'huiles volatiles, y compris l' $\alpha$ -bisabolol, les oxydes d' $\alpha$ -bisabolol A et B, la matricine et des minéraux comme le manganèse et le magnésium. Les flavonoïdes et les composés phénoliques tels que l'apigénine, la quercétine, la patulétine et la lutéoline et leurs glucosides, les dérivés de l'acide cinnamique, férulique et caféique ont été identifiés comme les principaux composés phénoliques de la fleur de camomille.

L'activité anti-inflammatoire peut être attribuée au chamazulène, à son précurseur la matricine, au (-)- $\alpha$ -bisabolol et à son oxyde et au flavonoïdes (l'apigénine, la quercétine, la lutéoline, la patulétine, la myricétine et la rutine). Une bonne activité anti-inflammatoire a été clairement établie sur l'œdème induit de la patte du rat.

Dans les perspectives souhaitées, ils seraient nécessaires de :

- Réaliser d'autres études pour évaluer le potentiel antioxydant et anti-inflammatoire et même les autres propriétés *in vitro* et *in vivo*.
- Étudier les mécanismes d'action sur les médiateurs inflammatoires, les enzymes impliquées dans la production des ROS et sur les systèmes antioxydants *in vivo* et *in vitro*.
- Tester l'effet des autres molécules bioactives associées à cette plante comme les composés phénoliques.



# Références Bibliographiques



- A**bbas M, Saeed F, Anjum F M, Afzaal, M, Tufail T, Bashir M S, Ishtiaq A, Hussain S et Suleria, H. A. R. (2016). Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties*, 20(8): 1689–1699. doi:10.1080/10942912.2016.1220393.
- Abdal Dayem A, Hossain M, Lee S, Kim K, Saha S, Yang G.-M, Choi H Y et Cho S-G. (2017). The Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in the Biological Activities of Metallic Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 120. doi:10.3390/ijms18010120.
- Aguilera-Carbo A, Augur C, Prado-Barragan L A, Favela-Torres E, Aguilar C N. (2008). Microbial production of ellagic acid and biodegradation of ellagitannins. *Applied Microbiology Biotechnology*. 78:189–199.
- AL-Aloosy Y A M, AL-Tameemi A J and Jumaa S S. (2019). The role of Enzymatic And Non-Enzymatic Antioxidants in Facing The Environmental Stresses On Plant: A Review. *Plant Archives* Vol. 19, Supplement 1; pp. 1057-1060.
- Alam Md. N , Bristi N J et Rafiquzzaman Md. (2012). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2012.05.002>.
- Alcántara, A. R., Hernaiz, M.-J., & Sinisterra, J.-V. (2011). Biocatalyzed Production of Fine Chemicals. *Comprehensive Biotechnology*, 309–331. doi:10.1016/b978-0-08-088504-9.00225-7
- Aldini G, Yeum K-J, Niki E, Russell R M.. (2010). *Biomarkers for Antioxidant Defense and Oxidative Damage: Principles and Practical Applications*. John Wiley & Sons.
- Al-Sobarry, M.A.M. (2012). Valorisation pharmacologique d’aloe perryi baker et jatropha uniconstata balf, plantes endémiques du Yemen : toxicité, potentiel antiinflammatoire et analgésique. Thèse de doctorat : Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacogenosie. Université Mouhammed V- souissi.
- Ansar, W., & Ghosh, S. (2016). Inflammation and Inflammatory Diseases, Markers, and Mediators: Role of CRP in Some Inflammatory Diseases. *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*, 67–107. doi:10.1007/978-81-322-2680-2\_4.
- Arulselvan, P., Fard, M. T., Tan, W. S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M. E., & Kumar, S. S. (2016). Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–15. doi:10.1155/2016/5276130.
- Athar HR, Khan A, Ashraf M. (2008). Exogenously applied ascorbic acid alleviates salt-induced oxidative stress in wheat. *Environmental and Experimental Botany*; 63:224–231. doi: 10.1016/j.envexpbot.2007.10.018.
- Aziz, N., Kim, M.-Y., & Cho, J. Y. (2018). Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 225, 342–358. doi:10.1016/j.jep.2018.05.019

- B**abusikova E, Jurecekova J, Evinova A, Jesenak M, Dobrota D. (2012). Oxidative Damage and Bronchial Asthma. Respiratory Diseases. Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Department of Medical Biochemistry. Department of Paediatrics. Slovakia.
- Balasundram N, Sundram K, Samman S. (2006). Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*. 99: 191–203.
- Balagizi, I. , Cihyoka A, Mapatano S. (2005). Lexique et recueil des quelques pratiques en ethnopharmacopée agro-vétérinaire au Kivu. Plate forme Diobass au Kivu,P16.
- Banerjee M, Kumar H.K S, Sahu S.K., Das A, Parasar P. (2011). Synthesis and invitro protein denaturation screening of novel substituted isoxazole/pyrazole derivatives. *RASAYANJ.Chemistry*. Vol.4, No.2, 413-417.
- Barnig, C. (2016). Médiateurs lipidiques pro-résolvant dans l'inflammation allergique. *Revue Française d'Allergologie*, 56(1), 38–42.
- Bauerova K., Bezek S. (2000). Role of reactive oxygen and nitrogen species in etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Gen. Physiol. Biophys.* 18:15–20.
- Basli. A, Chibane M, Madani K, Oukil N. (2012). Activité antibactérienne des polyphénols extraits d'une plante médicinale de la flore d'Algérie : *Origanum glandulosum* Desf. *Phytothérapie*. 10:2–9.
- Bayati Z J, Moradi K N, Moradi K Z. (2014). Chamomile (*Matricaria recutita*) As a Valuable Medicinal Plant. *International journal of Advanced Biological and Biomedical Research*. 2(3):823-829.
- Benabdelkader T. (2014). Biodiversité, bioactivité et biosynthèse des composés terpéniques volatils des lavandes ailées, *Lavandula stoechas* sensu lato, un complexe d'espèces méditerranéennes d'intérêt pharmacologique. *Biologie végétale*. Université Jean Monnet - Saint-Etienne; Ecole normale supérieure de Kouba (Alger). Français.
- Benkhnigue O; Zidane L, Fadli M, Elyacoubi H, Rochdi A, Douira A. (2010). «Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc)». *Acta Botanica Barcinonensia*, Vol. 53, p. 191-16.
- Bennett J M, Reeves G, Billman G E, Sturmberg J P. (2018). Inflammation–Nature’s Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing “the Epidemic” of Chronic Diseases. *Frontiers in Medicine*, 5.
- Bensakhria A.(2015) . Le stress Oxydatif. *Toxicologie générale*. Analytic toxicology.
- Bensouilah, J., & Buck, P. (2006). *Aromadermatology: Aromatherapy in the treatment and care of common skin conditions*. Radcliffe Publishing. P 18.

Benzie, I.F.F., Choi, S.W., (2014). Antioxidants in food: content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs. In: Jeyakumar, H. (Ed.). Jeyakumar, H. (Ed.), *Advances in Food and Nutrition Research*, vol. 71. Elsevier Science, Amsterdam, pp. 1–53.

Berbak S, Haddad N, Lanseur Z, Thiebot P, Curis E, Desaulle D, Kousignian I et Lerouet D. (2018). Évaluation du stress oxydant après une ischémie cérébrale chez le rat. *Acta discipulorum academiae medicamentariae artis*, Faculté de Pharmacie de Paris. France.

Boller S., Soldi C., Marques M.C., Santos E.P., Cabrini D.A., Pizzolatti M.G., Zampronio A.R., Otuki M.F. (2010). Anti-inflammatory effect of crude extract and isolated compounds from *Baccharis illinita* DC in acute skin inflammation. *J. Ethnopharmacol.* 130:262–266. doi: 10.1016/j.jep.2010.05.001.

Birben E, Sahiner U M, Sackesen C, Erzurum S, et Kalayci O. (2012). Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal.* 9-19.

Biswas, S. K. (2016). Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–9. doi:10.1155/2016/5698931.

Boominathan R., Parimaladevi B., Mandal S., Ghoshal S.(2004). Anti-inflammatory evaluation of *Ionidium suffruticosum* Ging. in rats. *J. Ethnopharmacol.* 91:367–370. doi: 10.1016/j.jep.2003.12.019.

Boulanger T.(2017). *Pharmacologie : Anti inflammatoires*. IFSI.

Boutaoui N. (2012). Recherche et détermination structurale de métabolites secondaires de *Matricaria Chamomilla* (Asteraceae), Etude de la phase acétate d'éthyl. Diplôme de Magister en Chimie Organique. Université Constantine 1. P 116.

Buono-Core G E, VANESSA N M, LUCERO A, VARGAS M R, JULLIAN C. (2011). Structural Elucidation of bioactives picipals in floral extracts of German Chamomille (*MATRICARIA RECUTITA* L.). *J. Chil. Chem. Soc.*, 56, N° 1.

Bureau, G., Longpré, F., & Martinoli, M.-G. (2008). Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation. *Journal of Neuroscience Research*, 86(2), 403–410. doi:10.1002/jnr.21503.

Bussmann R W, Batsatsashvili K, Kikvidze Z, Paniagua Z N Y, Khutsishvili M, Maisaia I, Sikharulidze S, Tchelidze D. (2019). *Matricaria chamomilla* L. ASTERACEAE Ethnobotany of Mountain Regions of Far Eastern Europe, 1–5. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-77088-8\\_87-2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-77088-8_87-2).

- C**alil I.L., Zarpelon A.C., Guerrero A.T., Alves-Filho J.C., Ferreira S.H., Cunha F.Q., Cunha T.M., Verri W.A., Jr. Lipopolysaccharide induces inflammatory hyperalgesia triggering a TLR4/MyD88-dependent cytokine cascade in the mice paw. *PLoS ONE*. 2014;9:e90013. doi: 10.1371/journal.pone.0090013.
- Campos M R S. (2019). *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications*. Woodhead Publishing. P 8-12.
- Cardenas J. (2017) Directeur médical de Doctissimo. Médecine Douce. Phytothérapie. Plantes Médicinales. <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/matricaire-camomille-allemande.htm>.
- Cascão R., Vidal B., Raquel H., Neves-Costa A., Figueiredo N., Gupta V., Fonseca J.E., Moita L.F. (2014). Potent Anti-Inflammatory and Antiproliferative Effects of Gambogic Acid in a Rat Model of Antigen-Induced Arthritis. *Mediat. Inflamm.* 2014;1–7. doi: 10.1155/2014/195327.
- Chanda S. et Dave R. (2009). In vitro models for antioxidant activity evaluation and some medicinal plants possessing antioxidant properties: An overview. *African Journal of Microbiology Research* Vol. 3(13) pp. 981-996.
- Chandrasekara, A. (2018). Phenolic Acids. Reference Module in Food Science. doi:10.1016/b978-0-08-100596-5.22395-0.
- Chira, K, Suh J H, Saucier C, Teissédre P L. (2008). Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*. 6: 75–82.
- Chirumbolo, S. (2010). The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 9, 263–285
- Chatterjee, S. (2016). Oxidative Stress, Inflammation, and Disease. *Oxidative Stress and Biomaterials*, 35–58. doi:10.1016/b978-0-12-803269-5.00002-4
- Cillard J. (2011). *Physiopathologie du Stress Oxydant*. Faculté de Pharmacie. Université de Rennes. EA 1274 « Mouvement-Sport-Santé ».
- Cohen.Y et Jacquot. C. (2008). *Pharmacologie Abrégés*. (6em ed). Elsevier Masson.
- Coico, R., & Sunshine, G. (2015). *Immunology: A short course* (7em ed.). John Wiley & Sons.
- Dangoumau J, Moore N, Molimard M, Fourrier-Reglat. A Latry. K, Haramburu F. Miremont-Salame G et Titier K. (2006). *Pharmacologie générale. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)*. Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2. Dépôt légal – 3ème trimestre. ISBN N° 2-909176-24-X.
- Collard J. (2018) . Les systèmes de défences Antioxydants. Stress oxydant. *Revue Medicale ULG*; 61 : 5-6 : 464-470.

Cotelle N, B. S. P. (2001). Role of Flavonoids in Oxidative Stress. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1(6), 569–590.

Couto, N., Malys, N., Gaskell, S.J., Barber, J., (2013). Partition and turnover of glutathione reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a proteomic approach. *Journal of Proteome Research* 12 (6), 2885–2894.

Cox-Georgian D, Ramadoss N, Dona C, and Basu C. (2019). Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes. *Medicinal Plants*. 12 : 333–359. doi: 10.1007/978-3-030-31269-5\_15.

**D**as, K., et Roychoudhury, A. (2014). Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. *Frontiers in Environmental Science*, 2. doi:10.3389/fenvs.2014.00053

Degenhardt, J., Köllner, T. G., & Gershenzon, J. (2009). Monoterpene and sesquiterpene synthases and the origin of terpene skeletal diversity in plants. *Phytochemistry*, 70(15-16), 1621–1637. doi:10.1016/j.phytochem.2009.07.030

Degner, S. C., Papoutsis, A. J., et Romagnolo, D. F. (2009). Health Benefits of Traditional Culinary and Medicinal Mediterranean Plants. *Complementary and Alternative Therapies and the Aging Population*, 541–562. doi:10.1016/b978-0-12-374228-5.00026-3.

DeLong, L., & Burkhart, N. (2013). *General and oral pathology for the dental hygienist*. Lippincott Williams & Wilkins. Pp 43-44.

Deponte, M. (2013). Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3217–3266. doi:10.1016/j.bbagen.2012.09.018.

Devasagayam TPA, Tilak J C, Bloor KK, Ketaki Sane S, Saroj S Ghaskadbi, Lele RD.(2004). Review article. Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects. *JAPI*. Vol 52. 794-804.

Devillier P. (2001). *Pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pathologies ORL*. La Presse Médicale. Vol 30, N° 39-40 .pp. 70-79.

Di Meo, S., Reed, T. T., Venditti, P., & Victor, V. M. (2016). Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–44. doi:10.1155/2016/1245049.

Dontha S. (2016). A REVIEW ON ANTIOXIDANT METHODS. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol 9, Suppl. 2, 2016, 14-32.

D'Oria, R., Schipani, R., Leonardini, A., Natalicchio, A., Perrini, S., Cignarelli, A., ... Giorgino, F. (2020). The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–29. doi:10.1155/2020/5732956.

**E**L-Beltagi, H. S. et Mohames H. I. (2013). Reactive Oxygen Species, Lipid Peroxidation and Antioxidative Defense Mechanism. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 41(1), 44.

El hilah, F, Akka F. B, Bengueddour R, Rochdi A, Zidane L. (2016). Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des affections dermatologiques dans le plateau central marocain. *Journal of Applied Biosciences*. 98(0): 9252.

El-Missiry. M.A.(2012). Antioxidant Enzyme. *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology*. DOI: 10.5772/2895.

Endale, M.; Park, S.C.; Kim, S.; Kim, S.H.; Yang, Y.; Cho, J.Y.; Rhee, M.H. (2013). Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF- $\kappa$ B-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. *Immunobiology*, 218, 1452–1467.

Erdman J, Balentine D, Arab L, Beecher G, Hollman P, Keen C L, Mazza G, Messina M, Scalbert A, Vita J, Williamson G, Burrowes J. (2007). Flavonoids and Heart Health: Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop, May 31-June 1, Washington, DC1. *Journal of Nutrition*. 137: 718-737.

Eze FI, Uzor P F, Ikechukwu P, Obi B C, Osadebe P O, (2019). In vitro and In vivo Models for Anti-inflammation: An Evaluative Review. *INNOSC Theranostics and Pharmacological Sciences*. Vol. 2 (No. 2) pp: 3-15.

**F**arhat F. Fonction mitochondriale et espèces réactives dérivées de l'oxygène : effets du genre et de l'entraînement en endurance chez le rat Wistar et l'anguille européenne. *Biologie cellulaire*. Université de Bretagne occidentale - Brest. France.

Favier, A. (2003) Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 108-115.

Favier.A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. *Stress oxydant*. *Ann Pharm Fr*, 64 : 390-396.

Fernandez A., Alvarez A., García M., Sáenz M.(2001). Anti-inflammatory effect of *Pimenta racemosa* var. *ozua* and isolation of the triterpene lupeol. *Il Farm*.56:335–338. doi: 10.1016/S0014-827X(01)01080-1.

Figueira I, Menezes R, Macedo D, Costa I, Nunes S C. (2017). Polyphenols Beyond Barriers: A Glimpse into the Brain. *Current Neuropharmacology*. 15: 562-594.

**G**angrade D et Lad S. (2016). Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of synthesized 3-substituted schiff bases of quinazoline 2, 4-diones. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(8):1132-1138.

Gerates, L.; Moonen, H.J.J.; Brauers, K.; Wouters, E.F.M.; Bast, A.; Hageman, G.J. (2008). Dietary flavones and flavonols are inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase-1 in pulmonary epithelial cells. *J. Nutr.* 2007 Bureau, G.; Longpre, F.; Martinoli, M.G. Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation. *J. Neurosci. Res.*, 86, 403–410., 137, 2190–2195.

Ghasemzadeh A et Ghasemzadeh N. (2011). Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 5(31). pp. 6697-6703.

Ghedira. K. (2005). Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique ; *Phytothérapie*; Numéro 4: 162-169.

Ghedira. K, Goetz P, Le Jeune R. (2009). *Matricaria recutita* L. Rauschert (Asteraceae) Camomille allemande, matricaire. *Phytothérapie*. 7: 316–322.

Giada R, de L M. (2013). Food Phenolic Compounds: Main Classes, Sources and Their Antioxidant Power. *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants*. <http://dx.doi.org/10.5772/51687>.

Goetz. P. (2011). *Phytothérapie de l'inflammation (partie I et II)*. *Phytothérapie*. 9:310-317.

Goetz, P, Ghedira K. (2012). *Matricaria recutita* L. Rauschert (Asteraceae): Camomille allemande, matricaire. *Phytothérapie Anti-Infectieuse*. 293–303. doi:10.1007/978-2-8178-0058-5\_19.

Golan D E, Armstrong E J, Armstrong A W, (2017). *Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drugtherapy*. (4<sup>ème</sup> Eds.). London . Tokyo.

Grossman, S. (2014). *Porth's pathophysiology + Prepu for Porth's pathophysiology (8th ed.)*. Lww.

Gunathilake K. D. P. P, Ranaweera K. K. D. S, Vasantha H. P. (2018). In Vitro Anti-Inflammatory Properties of Selected Green Leafy Vegetables. *Biomedicines*, 6, 107; doi:10.3390/biomedicines6040107.

Guichard Cécile, Pedruzzi Eric, Fay Michèle, Ben Mkaddem Sanae, Coant Nicolas, Daniel Fanny, Ogier-Denis Eric. (2006). Les Nox/Duox Une nouvelle famille de NADPH oxydases. *MEDECINE/SCIENCES* ; 22 : 953-9.

Guo R.-F et Ward P.A. (2005). Role of C5A in inflammatory responses. *Annu. Rev. Immunol.*;23:821–852. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115835.

Gutiérrez-Grijalva E P, Ambriz-Pérez D L, Leyva-López N, Castillo-López R I, Heredia J B. (2016). Bioavailability of dietary phenolic compounds: Review. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. 20(2): 140 – 147.

Guzelmeric, E., Vovk, I., & Yesilada, E. (2015). Development and validation of an HPTLC method for apigenin 7-O-glucoside in chamomile flowers and its application for fingerprint discrimination of chamomile-like materials. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 107, 108–118. doi:10.1016/j.jpba.2014.12.021.

**H**aleng. J, J. Pincemail , J.O. Defraigne, C. Charlier, J.P. Chapelle. (2007). Le stress oxidant. *Rev Med Liege*; 62 : 10 : 628-638.

Halliwell B et Gutteridge J M.C.. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. (5<sup>ème</sup> Eds.). Oxford University Press.

Hariram N S, Se W P; (2013). Optimized Methods for In Vitro and In Vivo Anti-Inflammatory Assays and Its Applications in Herbal and Synthetic Drug Analysis. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 13, 95-100.

Hennebelle T, Sarpaz S, Bailleul F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*. Numéro 1: 3-6.

Hosseinzade A, Sadeghi O, Naghdipour Biregani A, Soukhtehvari S, Brandt GS and Esmailzadeh A. (2019). Immunomodulatory Effects of Flavonoids: Possible Induction of T CD4+ Regulatory Cells Through Suppression of mTOR Pathway Signaling Activity. *Frontier. Immunology*. 10:51.doi: 10.3389/fimmu.2019.00051

Hu C, Ma, S. (2018). Recent development of lipoxygenase inhibitors as anti-inflammatory agents. *Med Chem Comm*, 9(2), 212–225. doi:10.1039/c7md00390k.

Hussain B.M., Hassan, S., Waheed, M., Javed, A., Adil Farooq, M., & Tahir, A. (2019). Bioavailability and Metabolic Pathway of Phenolic Compounds. *Plant Physiological Aspects of Phenolic Compounds*. doi:10.5772/intechopen.84745.

**I**bsen et Phelan. (2018). *Oral Pathology for the Dental Hygienist. With General Pathology Introductions*. (7<sup>ème</sup> Eds.). P 106.

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2017). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*. doi:10.1016/j.ajme.2017.09.001.

Ignat I, Volf I, Popa V I. (2011). A critical review of methods for characterization of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food Chemistry*. 126: 1821–1835.

Ionita R, Postua P A, Mihasana M, Gorgana D L, Hancianu M, Cioanca O, Hritcu L. (2018). Ameliorative effects of *Matricaria chamomilla* L. hydroalcoholic extract on scopolamine-induced memory impairment in rats: A behavioral and molecular study. *Phytomedicine*. Volume 47. P 113-120.

Isobe, Y., Kato, T., & Arita, M. (2012). Emerging Roles of Eosinophils and Eosinophil-Derived Lipid Mediators in the Resolution of Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 3.

**J**abri M A., Rtibi K., Ben-Said A, Aouadhi C, Hosni K, Sakly M, Sebai H. (2015). Antidiarrhoeal, antimicrobial and antioxidant effects of myrtle berries (*Myrtus communis*L.) seeds extract. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(2): 264–274.

Janmejai K, Srivastava, Shankar E, Gupta S.(2010). Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future (Review). *Molecular Medicine REPORTS* 3: 895-901.

Jekkyl and Hyde. (2014). Double rôle des ROS. Les espèces réactives D'Oxygène (ROS). *Faculté des Sciences Biologiques, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB)*.

Joanny, F. (2005). Superoxide Dismutase (SOD), a Powerful Antioxidant, is now available Orally. *Phytothérapie*,3: 1-4.

Juma'a K.M., Ahmed Z.A., Numan I.T., Hussain S.A.R. (2009). Dose-dependent anti-inflammatory effect of silymarin in experimental animal model of chronic inflammation. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 3(5). pp. 242-247.

Jung, J.H.; Kang, J.I.; Kim, H.S. (2012). Effect of quercetin on impaired immune function in mice exposed to irradiation. *Nutr. Res. Pract.*,6, 301–307.

**K**aidama Wa M et Gacche R N. (2015). Anti-Inflammatory Activity of Quercetin in Acute and Chronic Phases of Inflammation in Guinea Pigs. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. ISSN 2321 – 2748.

Kandere-Grzybowska, K.; Kempuraj, D.; Cao, J.; Cetrulo, C.L.; Theoharides, T.C. (2006). Regulation of IL-1-induced selective IL-6 release from human mast cells and inhibition by quercetin. *Br. J. Pharmacol.*,148, 208–215.

Kamatou G P. P. et Viljoen A M. (2010). A Review of the Application and Pharmacological Properties of  $\alpha$ -Bisabolol and  $\alpha$ -Bisabolol-Rich Oils. *Journal of the American Oil Chemists Society*. 87:1–7.

- Kato, A., Minoshima, Y., Yamamoto, J., Adachi, I., Watson, A. A., & Nash, R. J. (2008). Protective Effects of Dietary Chamomile Tea on Diabetic Complications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(17), 8206–8211. doi:10.1021/jf8014365
- Kawsar Md. H, Raihana R, Sultana T, Sohel Md. D and Sohaily S I. (2014). In-Vitro and In-vivo Models for Antioxidant Activity Evaluation: A Review. *Journal of SUB* 5(1): 21-31.
- Kehrer, J. P., & Klotz, L.-O. (2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. *Critical Reviews in Toxicology*, 45(9), 765–798. doi:10.3109/10408444.2015.1074159.
- Kempuraj, D.; Madhappan, B.; Christodoulou, S.; Boucher, W.; Cao, J.; Papadopoulou, N.; Cetrulo, C.L.;Theoharides, T.C. (2005). Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br. J. Pharmacol.*,145, 934–944.
- Ketty S. (2011). Inflammation et maladies : clés de compréhension. Séminaires de formation destinés aux associations de malades, de personnes handicapées et de leurs familles. Inserm Associations. Pp 2-72.
- Khouchlaa A, Tijane M, Chebat A, Hseini S, Kahouadji A. (2016). Enquête ethnopharmacologique des plantes utilisées dans le traitement de la lithiase urinaire au Maroc. *Phytothérapie*. 15(5): 274–287.
- Kim, I.-S., Yang, M.-R., Lee, O.-H., & Kang, S.-N. (2011). Antioxidant Activities of Hot Water Extracts from Various Spices. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(6), 4120–4131. doi:10.3390/ijms12064120
- Knopik L et Dahmani R.(2018). Intérêt des antioxydants alimentaires dans la lutte radicalaire chez le sportif. *Ecole de diététique et nutrition humaine*. EDNH Lille.
- Kobori, M.; Takahashi, Y.; Sakurai, M.; Akimoto, Y.; Tsushida, T.; Oike, H.; Ippoushi, K. (2016). Quercetin suppresses immune cell accumulation and improves mitochondrial gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Mol. Nutr. Food Res.*,60, 300–312.
- Kumar V et Abdussalam. (2017). A REVIEW ON REACTIVE OXYGEN AND NITROGEN SPECIES. *ERA'S JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH*. VOL.5 NO.1. DOI:10.24041/ejmr2018.63.
- Kulkarni R.G., Achaiah G., Sastry G.N. (2006). Novel targets for anti-inflammatory and antiarthritic agents. *Curr. Pharm. Des* ;12:2437–2454. doi: 10.2174/138161206777698945.
- Kumara N, Goel N. (2019). Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*. e00370. doi:10.1016/j.btre.2019.e00370.
- Kummar. A. A, (2014). Robbins basic pathology. Chapter 2. Inflammation and Repair .(9<sup>ème</sup> Eds). Elsevier Health Sciences. P 29-73.

**L**alhminghui, K., & Jagetia, G. C. (2018). Evaluation of the free-radical scavenging and antioxidant activities of Chilauni, *Schima wallichii* Korth in vitro. *Future Science OA*, 4(2), FSO272. doi:10.4155/fsoa-2017-0086.

Lalrinzuali K., Vabeiryureilai M., Jagetia G.C. (2016). Investigation of the Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Ethanol Extract of Stem Bark of Sonapatha *Oroxylum indicum* In Vivo. *Int. J. Inflamm.* 2016:1–8. doi: 10.1155/2016/8247014.

Laurindo, F. R. M. (2018). Redox Cellular Signaling Pathways in Endothelial Dysfunction and Vascular Disease. *Endothelium and Cardiovascular Diseases*, 127–145.

Lee, K.M.; Hwang, M.K.; Lee, D.E.; Lee, K.W.; Lee, H.J. (2010). Protective effect of quercetin against arsenite-induced COX-2 expression by targeting PI3K in rat liver epithelial cells. *J. Agric. Food Chem.*, 58, 5815–5820.

Leelaprakash G., Mohan D S.(2011). In vitro Anti Inflammatory activity of Methanol extract of *Enicostemma Axillare*, *International Journal of Drug Development & Research*. 3(3): 189-196.

Lenzi F. (2011). Contribution à l'étude du stress oxydant cellulaire chez le chien de traîneau en course de sprint. Thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire. LYON.

Leverve X. (2009). Stress oxydant et antioxydants ? Oxidative, stress and antioxidants?. *MÉDECINE ET NUTRITION. Cahiers de nutrition et de diététique* ; 44, 219—224.

Li Y, Yao J, Han C 1, Yang J, Chaudhry T M, Wang S, Liu H et Yin Y. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, 8, 167; doi:10.3390/nu8030167.

Lim, H.; Kim, H.P. (2007). Inhibition of mammalian collagenase, matrix metalloproteinase-1, by naturally-occurring flavonoids. *Planta Med.*, 73, 1267–1274.

Lim T K. (2013). *Matricaria chamomilla*. *Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants*. 397–431.

Liu, H.; Zhang, L.; Lu, S.P. (2012). Evaluation of antioxidant and immunity activities of quercetin in isoproterenol-treated rats. *Molecules*, 17, 4281–4291.

Lu, S.C., 2013. Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 1830 (5), 3143–3153.

Campos M R S. (2019). *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications*. P 8-12.

**M**acheix J-J, Fleuriet A, Jay A C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Presses polytechniques et universitaires Romandes. Suisse : Lausanne.

Male D, Brostoff J, Roth D B, Roit I M. (2013). *Immunology*. (8<sup>ém</sup> ed.). Elsevier Ltd. 342p.

- Mangal C S K, Anitha R, Lakshmi T. (2018). Inhibition of Nitric Oxide Production and Nitric Oxide Synthase Gene Expression in LPS Activated RAW 264 .7 Macrophages by Thyme Oleoresin from *Thymus vulgaris*. *Journal of Young Pharmacists*, Vol 10, Issue 4, 10(4) : 481-483.
- Manske R, (2006). *Postsurgical Orthopidics Sports Rehabilitation: Knee and Shoulder*. Mosby Elsevier.
- Maqsood S, Benjakul S, Shahidi F. (2013). Emerging Role of Phenolic Compounds as Natural Food Additives in Fish and Fish Products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 53(2): 162–179.
- Marreiro D d N, Cruz K Ja C, Morais J B S, Beserra J B, Severo J S et Oliveira A R S d. (2017). Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*, 6, 24.
- Martin C et Vincent J-L. (2011). *Sepsis grave et choc septique*. 2éme Eds. France. Matsumoto, K., Obara, S., Kuroda, Y., Kizu, J. (2015). Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21(12), 889–891. doi:10.1016/j.jiac.2015.08.004.
- Maurya, P. K., & Chandra, P. (2017). *Oxidative stress: Diagnostic methods and applications in medical science*. Springer.
- Matos, M. J., Santana, L., Uriarte, E., Abreu, O. A., Molina, E., & Yordi, E. G. (2015). Coumarins — An Important Class of Phytochemicals. *Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health*. doi:10.5772/59982
- Matricaria chamomilla* in GBIF Secretariat (2019). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2020-08-26.
- Matsumoto, K., Obara, S., Kuroda, Y., & Kizu, J. (2015). Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21(12), 889–891. doi:10.1016/j.jiac.2015.08.004
- Mayer. L and Bhikha. R.(2013). Overview and historical significance of inflammation; a science of medecine. *The Art of Care*.
- Mbiantcha M., Almas J., Shabana S.U., Nida D., Aisha F. (2017). Anti-arthritis property of crude extracts of *Piptadeniastrum africanum* (Mimosaceae) in complete Freund’s adjuvant-induced arthritis in rats. *BMC Complement. Altern. Med.* 17:269. doi: 10.1186/s12906-017-1623-5.
- McCance K L, Huether S E. (2014). *Pathphysiology. The biologic basis for disease in adults and children*. (7 éme Eds.). Elsevier Mosby.
- Mercan D.(2010). *Le Stress Oxydatif*. dany.mercan@unilabs.com.
- Merghem M., Dahamna S., Khennouf S.(2019). In Vivo Antioxidant Activity of *Ruta montana* L. Extracts. *Journal of Materials and Environmental Sciences*. 10 (5), pp. 470-477.

Migdal C et Serres M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences* 2011 ; 27 : 405-12.

Miraj, S., & Alesaeidi, S. (2016). A systematic review study of therapeutic effects of *Matricaria recuita chamomile* (chamomile). *Electronic Physician*, 8(9), 3024–3031. doi:10.19082/3024

Mohanty, S, Pal, A., Konkimalla, V. B., & Chandra Si, S. (2018). Anti-inflammatory and anti-granuloma activity of sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate from broccolli (*Brassica Oleracea*). *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(6), 411. doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i6.25279.

Muthian, G.; Bright, J.J. (2004). Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte. *J. Clin. Immunol.*, 24, 542–552.

**N**acz M, Shahidi F. (2006). Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41: 1523–1542.

Nair, M.P.N.; Kandaswami, C.; Mahajan, S.; Chadha, K.C.; Chawda, R.; Nair, H.; Kumar, N.; Nair, R.E.; Schwartz, S.A. (2002). The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (IFN $\gamma$ ) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1593, 29–36.

Narel Y, Paniagua Z, Bussmann R W. (2020). *Matricaria chamomilla* L. *Matricaria discoidea* DC. ASTERACEAE. *Ethnobotany of the Andes, Ethnobotany of Mountain Regions*. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-77093-2\\_183-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-77093-2_183-1).

Nimse, S. B., & Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*, 5(35), 27986–28006. doi:10.1039/c4ra13315c.

Noma, K., Kihara, Y., & Higashi, Y. (2017). Is Serum Uric Acid a Biomarker, but not a Mediator in Patients With Lifestyle and Cardiovascular Diseases? *International Heart Journal*, 58(4), 467–469.

Nonato F.R., Nogueira T.M.O., Barros T.A.D.A., Lucchese A.M., Oliveira C.E.C., Dos Santos R.R., Soares M.B.P., Villarreal C.F. (2011). Antinociceptive and antiinflammatory activities of *Adiantum latifolium* Lam.: Evidence for a role of IL-1 $\beta$  inhibition. *J. Ethnopharmacol.* 136:518–524. doi: 10.1016/j.jep.2010.05.065.

Nuhrich A. (2015). Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS). UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES. UNIVERSITÉ DE BORDEAUX. P 8-11.

**O**guntibeju, OO. (2018). “Medicinal plants with anti-inflammatory activities from selected countries and regions of Africa.” *Journal of inflammation research* vol. 11 307-317. doi:10.2147/JIR.S167789

Oliver C C Y, Costa S M, Klinsmann C. (2019). *Phenolic Acids. Whole Grains and their Bioactives: Composition and Health*, First Edition. P 359.

Osadebe P., Okoye F. (2003). Anti-inflammatory effects of crude methanolic extract and fractions of *Alchornea cordifolia* leaves. *J. Ethnopharmacol.*89:19–24. doi: 10.1016/S0378-8741(03)00195-8.

Ozcan, A., & Ogun, M. (2015). *Biochemistry of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. doi:10.5772/61193

**P**ahwa R; Amandeep G, Pankaj B, Ishwarlal J.(2020). National Institute of Health. Marietta Memorial Hospital. Mayo Clinic Health System.VA MEDICAL CENTER, MATHER, CA.

Panche A N, Diwan A D, Chandra S R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*. vol. 5. e47. page 1 of 15. doi:10.1017/jns.2016.41.

Pandey, K B, & Rizvi, S. I. (2010). Markers of Oxidative Stress in Erythrocytes and Plasma During Aging in Humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(1), 2–12.

Panthong A., Norkaew P., Kanjanapothi D., Taesotikul T., Anantachoke N., Reutrakul V. (2007). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the extract of gamboge from *Garcinia hanburyi* Hook f. *J. Ethnopharmacol.*111:335–340. doi: 10.1016/j.jep.2006.11.038.

Parasuraman S, David A V A, Arulmoli R, and. (2016). Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn Rev.* 10(20): 84–89. doi: 10.4103/0973-7847.194044

Pashmforosh, M., Vardanjani, H. R., Vardanjani, H. R., Pashmforosh, M., & Khodayar, M. J. (2018). Topical Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of *Citrullus colocynthis* Extract Cream in Rats. *Medicina*, 54(4), 51. doi:10.3390/medicina54040051

Patel M., Murugananthan G., Gowda K. (2012). In vivo animal models in preclinical evaluation of anti-inflammatory activity—A review. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. Volume 1, issue2, 01-05.

Patel R, Rinker, L., Peng, J., et Chilian, W. M. (2018). Reactive Oxygen Species: The Good and the Bad. *Reactive Oxygen Species (ROS) in Living Cells*.

Patil, K. R., Mahajan, U. B., Unger, B. S., Goyal, S. N., Belemkar, S., Surana, S. J., ... Patil, C. R. (2019). Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for

the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4367. doi:10.3390/ijms20184367

Perdriger. A. (2015). Qu'est-ce qu'un anti-inflammatoire ? *Société Française de Rhumatologie* : 80, rue de l'Abbé Groult - 75 015 - Paris - <http://public.larfumatologie.fr>.

Petit F. (2016). Les matricaires, des « camomilles » d'intérêt pour la phyto-aromathérapie. *Phytothérapie* 14(3): 196–202.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., et Periyasamy, L. (2014). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26. doi:10.1007/s12291-014-0446-0

Pincemail Joël, Karine Bonjean, Karine Cayeux, Jean-Olivier Defraigne. 2002. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Physiological action of antioxidant defences. Nutrition clinique et métabolisme* 16. 233–239.

Piri E, Mahmoodi S M., Khaleghi E, Mottaghipisheh J, Zomborszki Z P, Hohmann J, Csupor D. (2019). Chemo-Diversity and Antiradical Potential of Twelve *Matricaria chamomilla* L. Populations from Iran: Proof of Ecological Effects. *Molecules*, 24(7): 1315.

Poirot T. (2018). Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie. *Sciences pharmaceutiques*. hal-01732166. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732166>.

Popa V I, Agache C, Beleca C, Popa M. (2002). Polyphenols from spruce bark as plant growth regulator. *Crop Research*, 24: 398–406.

Popa V I, Dumitru M, Volf I, Anghel N. (2008). Lignin and polyphenols as allelochemicals. *Industrial Crops and Products*. 27: 144–149.

Porth, C., & Matfin, G. (2009). *Pathophysiology: Concepts of altered health states* (8em ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Porth, C. (2015). *Essentials of pathophysiology: Concepts of altered health states* (4th ed.). P 53.

Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiological Reviews*, 88(4), 1243–1276. doi:10.1152/physrev.00031.2007.

Prabha P. Meena, K V, Kumran K.S.G.A.,Salbathkumar R.(2014). In-vivo anti-inflammatory activities of ethanolic root extract of *Bauhinia Variegata* Linn. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 6, Issue 8, 445-448.

**Q**ader G.I.1, Ahmed Z.A.1 and Hussain S.A.2.(2014). ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF QUERCETININ ANIMAL MODELS OF CHRONIC INFLAMMATION. *Int.J.Pharm Anal* Vol: 2 Issue:5 Page:454-459.

**R**aal, A., Orav, A., Püssa, T., Valner, C., Malmiste, B., & Arak, E. (2012). Content of essential oil, terpenoids and polyphenols in commercial chamomile (*Chamomilla recutita* L. Rauschert) teas from different countries. *Food Chemistry*, 131(2), 632–638. doi:10.1016/j.foodchem.2011.09.042.

Rahmani S., Belboukhari N., Sekkoum K., Cheriti A. (2016). Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *Limoniastrum feei* (Plumbaginacea). *Algerian journal of arid environment* 80 vol. 6, n°1 : 80-86.

Rajbhar K, Dawda H, Mukundan U. (2015). polyphenols: methods of extractions. *Scientific Reviews and Chemical Communication*. 5(1):1-6.

Rankin J A. (2004). Biological Mediators of Acute Inflammation. *AACN Clinical Issues*. Vol 15, Number 1, pp. 3–17.

Rao P.V.L.N., Kiranmayi V.S, Swathi P, Jeyseelan L, Suchitra M.M et Bitla A R. (2015). Comparison of Two Analytical Methods used for the Measurement of Total Antioxidant Status. *Journal of Antioxidant Activity* - 1(1):22-28. DOI10.14302/issn.2471-2140.jaa-14-617.

Redan, B. W., Buhman, K. K., Novotny, J. A., & Ferruzzi, M. G. (2016). Altered Transport and Metabolism of Phenolic Compounds in Obesity and Diabetes: Implications for Functional Food Development and Assessment. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 7(6), 1090–1104.

Rhattas Ma, Douira A et Zidane L. (2016). Étude ethnobotanique des plantes médicinales dans le Parc National de Talassemtane (Rif occidental du Maroc). *Journal of Applied Biosciences*. 97:9187 – 9211.

Rousselet MC, Vignaud. J.M., Hofman. P et Chatelet. F.P. Mai (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire. *Copyright AFECAP*. 75p.

Ross I A. (2001). *Matricaria chamomilla*. *Medicinal Plants of the World*. 285–308.

Roy S, Bagchi D, Raychaudhuri S P.. (2013). *Chronic inflammation. Molecular Pathophysiology, Nutritional and Therapeutic Interventions*. CRC Press.

Rubin, E., & Reisner, H. M. (2009). *Essentials of Rubin's pathology* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. P 26.

- Sá D C D S e, R., Andrade, L. N., & De Sousa, D. P. (2015). Sesquiterpenes from Essential Oils and Anti-Inflammatory Activity. *Natural Product Communications*, 10(10), 1934578X1501001. doi:10.1177/1934578x1501001033
- Sailaja R, P., Kalva, S., Yerramilli, A., & Mamidi, S. (2011). Free Radicals and Tissue Damage: Role of Antioxidants. *Free Radicals and Antioxidants*, 1(4), 2–7.
- Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kregiel D , Sharifi-Rad J, Durazzo Alessandra, Lucarini M, Santini A, Souto E B, Novellino E, Antolak H, Azzini E, Setzer W N et Martins N. (2019). Review. The Therapeutic Potential of Apigenin. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 1305; doi:10.3390/ijms20061305.
- Sandalio LM, Rodríguez-Serrano M, Romero-Puertas MC, Del Río LA. (2013). Role of peroxisomes as a source of reactive oxygen species (ROS) signaling molecules .*Subcell Biochem* ;69:231-55.
- Santi M M, Dipjyoti Ch, Satyahari D. (2010). Phenolic acids act as signaling molecules in plantmicrobe symbioses. *Plant Signaling & Behavior*. 5:4, 359-368.
- Santos-Sánchez FN, , Salas-Coronado. R., , Villanueva-Cañongo, C., & Hernández-Carlos, B. (2019). Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. *Antioxidants* [Working Title]. doi:10.5772/intechopen.85270.
- Sarkhel S. (2016). Evaluation of the anti-inflammatory activities of Quillaja saponaria Mol. saponin extract in mice. *Toxicology. Rep.* 2016;3:1–3. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.11.006.
- Sarveswaran R, Jayasuriya W. J. A. B. N, Suresh T.S. (2017). IN VITRO ASSAYS TO INVESTIGATE THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF HERBAL EXTRACTS: A REVIEW. *World Journal of Pharmaceutical Research*. Volume 6, Issue 17, 131-141.
- Segawa S., Takata Y., Kaneda H., Watari J. (2007). Effects of a Hop Water Extract on the Compound 48/80-Stimulated Vascular Permeability in ICR Mice and Histamine Release from OVA-Sensitized BALB/c Mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71:1577–1581.
- Scott A, Khan K M, Cook J L, Duronio V. (2014). What is “inflammation”? Are we ready to move beyond Celsus?. *Inflammation*. group.bmj.com. p 248.
- Scott H. E. (2014). *Chemical Mediators of Inflammation*. Veteraniry / Pharmacology / Anti-inflammatory agents. Charles Sturt University.
- Seve M. (2011). *Le réticulum endoplasmique*. Chapitre 2 : Structure de la cellule. Université Joseph Fourier de Grenoble.
- Sisein E A. (2014). Biochemistry of Free Radicals and Antioxidants. *Scholars Academic Journal of Biosciences*. ; 2(2): 110-118.

Sharma, P., Jha, A. B., Dubey, R. S., & Pessarakli, M. (2012). Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. *Journal of Botany*, 2012, 1–26. doi:10.1155/2012/217037.

Singh, E et Devasahayam, G. (2020). Neurodegeneration by oxidative stress: a review on prospective use of small molecules for neuroprotection. *Molecular Biology Reports*. doi:10.1007/s11033-020-05354-1.

Sivanandham V. (2011). FREE RADICALS IN HEALTH AND DISEASES —A MINI REVIEW. *Pharmacologyonline* 1: 1062-1077.

Snezhkina, A. V., Kudryavtseva, A. V., Kardymon, O. L., Savvateeva, M. V., Melnikova, N. V., Krasnov, G. S., & Dmitriev, A. A. (2019). ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–17. doi:10.1155/2019/6175804.

Soomro. S. (2019). Oxidative Stress and Inflammation. *Open Journal of Immunology*, 9, 1-20. <https://doi.org/10.4236/oji.2019.91001>.

Souaga. Amantchi. A K, A., ANGOHD, Y. (2016). Plaidoyer pour une utilisation raisonnee des anti-inflammatoires en odonto-stomatologie. *Odonto-Stomatologie Tropicale*.

Stahl W et Sies H. (2003). Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine* 24. 345–351

Strayer D S MD, PhD et Rubin E, MD. (2015). Rubin's Pathology. Clinicopathologic foundations of medicine. 7 éme Eds. London. Tokyo. P 57.

Sudsai T, Wattanapiromsakul C, Tewtrakul S.(2013). Inhibition of nitric oxide production by compounds from *Boesenbergia longiflora* using lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophage cells. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*. 35 (3), 317-323.

**T**amura E.K., Jimenez R.S., Waismam K., Gobbo-Neto L., Lopes N.P., Malpezzi-Marinho E.A., Marinho E.A., Farsky S.H. (2009). Inhibitory effects of *Solidago chilensis* Meyen hydroalcoholic extract on acute inflammation. *J. Ethnopharmacol.* 122:478–485. doi: 10.1016/j.jep.2009.01.029.

Tang, Y., Long, J., & Liu, J. (2014). Hyperglycemia-Associated Oxidative Stress Induces Autophagy. *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging*, 105–115.

Thangaraj P. (2017). *Pharmacological Assays of Plant Based Natural Products*. K.D. Rainsford, Sheffield Hallam University, Biomedical Research Centre, Sheffield, UK. *Progress in Drug Research* Volume 71. P 89-93.

Teixeira E A-Z, Santos M T, Rocha C B, Moreira FAI R. (2020). The volatile fraction of the German chamomile (*Matricaria recutita* L.). *Research, Society and Development*, v. 9, n.7, DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3510>.

Ticar, B. F., Rohmah, Z., Mussatto, S. I., Lim, J.-M., Park, S., Choi, B.-D. (2017). Hyaluronidase-inhibitory activities of glycosaminoglycans from *Liparis tessellatus* eggs. *Carbohydrate Polymers*, 161, 16–20. doi:10.1016/j.carbpol.2016.12.065.

**V**acek J, Ulrichová J, Klejdus B, & Šimánek V. (2010). Analytical methods and strategies in the study of plant polyphenolics in clinical samples. *Analytical Methods*. 2(6): 604.

Vajja B.N., Juluri S., Kumari M., Kole L., Chakrabarti R., Joshi V.D. Lipopolysaccharide-induced paw edema model for detection of cytokine modulating anti-inflammatory agents. *Int. Immunopharmacol.* 2004;4:901–909. doi: 10.1016/j.intimp.2004.04.007.

Vergely C et Rochette L. (2005). Le stress oxydatif: Les radicaux libres, des composés à fonction biologique méconnue : à côté de leur action physiopathologique, ce sont des régulateurs avant d'être des destructeurs. *Affectation Métabolique. AMC pratique.* no 141. 28-30.

**Y**adav N and Sharma S. (2016). Reactive Oxygen Species, Oxidative stress and ROS scavenging system in plants. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(5):595-604.

Yan, X., Qi, M., Li, P., Zhan, Y., & Shao, H. (2017). Apigenin in cancer therapy: anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell & Bioscience*, 7(1). doi:10.1186/s13578-017-0179-x.

Yang, D.; Liu, X.; Liu, M.; Chi, H.; Liu, J.; Han, H.(2015). Protective effects of quercetin and taraxasterol against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced human umbilical vein endothelial cell injury in vitro. *Exp. Ther. Med.*, 10, 1253–1260.

Yi, L., Ma, S., & Ren, D. (2017). Phytochemistry and bioactivity of Citrus flavonoids: a focus on antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and cardiovascular protection activities. *Phytochemistry Reviews*, 16(3), 479–511. doi:10.1007/s11101-017-9497-1.

**Z**eghal K M, Sahnoun Z. (2013). La réaction inflammatoire et le stress oxydant. *Abrégé de Physiologie à L'usage Des Acupuncteurs et Des Réflexothérapeutes*, 47–53.

Zhang, J.-M., & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation, and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37. doi:10.1097/aia.0b013e318034194e.

# Résumé

## ملخص

## Abstract



## Résumé

*Matricaria chamomilla* L. (Astéracées) est une plante médicinale très utilisée en médecine traditionnelle. Ses valeurs multi-thérapeutiques, cosmétiques et nutritionnelles ont été établies grâce à des années d'utilisation et de recherche traditionnelles et scientifiques qui déclenchent sa valeur significative. Plusieurs études ont démontré que la *M. chamomilla* L a des effets antioxydants et anti-inflammatoires potentiels dans divers systèmes de tests, y compris les animaux et les cellules cultivées par diverses voies telles que l'inhibition de la COX, l'inhibition de l'expression de la iNOS, l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires, inhibition des voies de signalisation NF-kB et la synthèse des prostaglandines ainsi que la réduction des ROS ou l'induction d'enzymes antioxydantes. Cette activité est attribuée à son huile essentielle et, plus particulièrement, au chamazulène et à son précurseur, la matricine, ainsi qu'au (-)- $\alpha$ -bisabolol. Aussi a d'autres constituants majeurs tels que l'apigénine 7-O-glucoside, la quercétine et la lutéoline... ect. En conclusion, il est évident que *M. chamomilla* L. peut être l'une des médecines traditionnelles prometteuses que nous pourrions utiliser dans la prévention et la prise en charge des maladies associées au stress oxydatif et à l'inflammation.

Mots clés : *Matricaria chamomilla* L., antioxydant, anti inflammatoire.

## ملخص

يعتبر نبات البابونج (*Matricaria chamomilla* L.) نبات طبي يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي، ينتمي إلى عائلة Astéracées. تم تحديد قدراته العلاجية، التجميلية والغذائية من خلال سنوات من الاستخدام التقليدي والبحث العلمي، حيث أوضحت العديد من الدراسات الفعالية المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب لنبات *M. chamomilla* في أنظمة الاختبار المختلفة بما في ذلك على الحيوانات داخل العضوية والخلايا المزروعة خارج العضوية. يمارس نبات البابونج هاته الأنشطة من خلال مسارات مختلفة مثل: تثبيط COX، تثبيط التعبير عن انزيم iNOS، تثبيط السيتوكينات المسببة للالتهابات، تثبيط مسار إشارات NF-kB وتخليق البروستاجلاندين، وكذلك التقليل من أو تثبيط إنتاج الأشكال النشطة للأكسجين أو تحريض الإنزيمات المضادة للأكسدة. يرجع هذا النشاط إلى الزيت العطري الخاص به، وبشكل أكثر تحديداً، إلى كامازولين (chamazulène) و طليعته ماتريسين (Matricine)، وكذلك إلى  $\alpha$ -bisabolol (-). بالإضافة إلى مكونات رئيسية أخرى مثل: apigenin 7-O-glucoside، quercetin و luteoline ... إلخ. وفي الختام، يتضح لنا جليا أن نبات البابونج من الأدوية التقليدية التي يمكننا استخدامها في الوقاية من الأمراض المرتبطة بالإجهاد التأكسدي والالتهابات ومعالجتها.

الكلمات المفتاحية: *Matricaria chamomilla* L.، مضاد للأكسدة، مضاد للالتهابات.

## ABSTRACT

*Matricaria chamomilla* L. (Asteraceae) is a medicinal plant widely used in traditional medicine. Its multi-therapeutic, cosmetic and nutritional values have been established through years of use and traditional and scientific research that trigger its significant value. Literature studies demonstrated that *M. chamomilla* L has potential antioxidant and anti-inflammatory effects in various test systems, including animals and cultured cells through various pathways such as inhibition of COX and iNOS expression, inhibition of pro-inflammatory cytokines, inhibition of NF-kB signaling and prostaglandin synthesis pathway as well as reduction of ROS or induction of anti-oxidative enzymes. This activity is attributed to its essential oil and, more particularly, to chamazulene and to its precursor, matricin, as well as to (-)  $\alpha$ -bisabolol. Also to other constituents of flowers such as apigenin 7-O-glucoside, quercetin and luteolin.... Ext. In conclusion, it is evident that *M. chamomilla* may be one of promising traditional medicine that we could use in the prevention and management of diseases associated with oxidative stress and inflammation

Keywords: *Matricaria chamomilla* L., antioxidant, anti inflammatory

**Nom et Prénom : Ammari Hana**  
**Nom et Prénom : Redouane Imane**  
**Nom et Prénom : Benlaksira Khaoula Khadidja**

**Encadreur : AMRANI Amel**

**Titre : Potentiels antioxydants et anti-inflammatoires de**  
***Matricaria chamomilla* L.**

**Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :**  
**Master en Toxicologie**

**Résumé :**

*Matricaria chamomilla* L. (Astéracées) est une plante médicinale très utilisée en médecine traditionnelle. Ses valeurs multi-thérapeutiques, cosmétiques et nutritionnelles ont été établies grâce à des années d'utilisation et de recherche traditionnelles et scientifiques qui déclenchent sa valeur significative. Plusieurs études ont démontré que la *M. chamomilla* L a des effets antioxydants et anti-inflammatoires potentiels dans divers systèmes de tests, y compris les animaux et les cellules cultivées par diverses voies telles que l'inhibition de la COX, l'inhibition de l'expression de la iNOS, l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires, inhibition des voies de signalisation NF-kB et la synthèse des prostaglandines ainsi que la réduction des ROS ou l'induction d'enzymes antioxydantes. Cette activité est attribuée à son huile essentielle et, plus particulièrement, au chamazulène et à son précurseur, la matricine, ainsi qu'au (-)- $\alpha$ -bisabolol. Aussi a d'autres constituants majeurs tels que l'apigénine 7-O-glucoside, la quercétine et la lutéoline... ect. En conclusion, il est évident que *M. chamomilla* L. peut être l'une des médecines traditionnelles prometteuses que nous pourrions utiliser dans la prévention et la prise en charge des maladies associées au stress oxydatif et à l'inflammation.

**Mots clés :** *Matricaria chamomilla* L., antioxydant, anti inflammatoire.

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : ZAMA Djamila (Pr - UFM Constantine).**  
**Rapporteur : AMRANI Amel (MCA - UFM Constantine).**  
**Examineur : BELMAHI. M.H (D- UFM Constantine).**

**Date de soutenance : 17 septembre 2020**