



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 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la vie

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

Intitulé :

L'activité anti-inflammatoire de *Laurus nobilis L* sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar

Présenté et soutenu par :

Le : 23 /09 /2021

- ✓ BENAMER Romaissa
- ✓ CHERCHAR Chiraz

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr NOUADRI .T. (MCA - UFM Constantine1).

Rapporteur : Mme KLIBET .F. (MCB - UFM Constantine1).

Examinatrice : Mme TENIOU .S. (MAA - UFM Constantine1).

Année universitaire
2020 /2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciement

En préambule à ce mémoire nous remercions **ALLAH** qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous voudrions dans un premier temps remercier notre encadreur de mémoire, **Mme klibet.F.** Maître de conférences « B » à l'université des frères Mentouri, pour sa patience, sa disponibilité, pour avoir relu et corrigé notre mémoire. Ses conseils de rédaction ont été très précieux et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury :

On remercie très sincèrement, Mr NOUADRI.T. (MCA - UFM Constantine1), qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.

On remercie Mme TENIOUS (MAA - UFM Constantine1) d'avoir accepté de juger notre travail, de faire partie de notre jury.

Nous remercions également profondément **Mr Bouderssa Nabil** et **Mr Bahri** pour leur soutien ; leur aide ainsi que pour leur gentillesse et leur disponibilité et pour avoir assuré la partie pratique de notre mémoire.

On tient à remercier notre chef de département **Mr.Nacib**, pour sa patience, sa présence au sein du département et également à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation universitaire.

Enfin, nous remercions, tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce Travail.

Merci à tous et à toutes.

Chiraz et Romaiissa



Dédicace

Je commence ma dédicace au nom de Dieu et le salut sur Mohamed le messager de Dieu Je voudrais dédier ce modeste travail :

A mes chers parents.

A ma très chère mère, qui n'a jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

Du moment que tu es la maman je n'ai besoin de rien, ta présence seule me suffit, et ton sourire seule me comble.

A mon très cher père, pour son amour, son conseil ainsi que son soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais. Tu es mon épaule solide

Aucune dédicace ne saurait exprime l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous mes chers parents.

A mes chères et adorables sœurs

Je te dis merci pour leur soutient infinis et leur encouragement.

Je tiens également à remercier Madame KLIBET.F pour leur soutien, encouragement, et l'aide précieuse qu'elle m'a apportée tout le long de ce parcours en vue de la concrétisation de ce mémoire.

A mes belles copines

Romaissa, Djihene, Meriem ,Sarah, Djihed.

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A tous les amis et les personnes que j'ai connus durant toute ma vie.

Chiraz



Dédicace

A cœur vaillant rien d'impossible, quand il y'a de la soif d'apprendre tout vient à point à qui sait attendre et quand il y'a le souci de réaliser un destin tout devient facile pour arriver à nos fin .

*En premier lieu je remercie **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donné la force dans les moments difficiles d'écrire ce travail.*

***A la plus belle perle du monde : ma mère Saida** source de tendresse, le bonheur de ma vie. En me guidant toujours avec ses conseils leur sacrifice, amour, prière et soutien que Dieu la garde pour moi.*

***A l'épaule solide mon père Farid** pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien. que Dieu le garde pour moi.*

A mon encadreuse Mme klibet Fahima.

***A ma sœur Asma et mn frère Farouk** qui n'a cessé d'être pour moi des exemples de persévérance*

***A ma très chère et adorable Mina** pour leur encouragement et leur soutien moral.*

A ma grand-mère paternelle kissa.

***Aux mémoire de ma Ouadda, papa Bouzid et papa Dawali** qui ont été toujours dans mon esprit dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite que dieu vous accueille dans son éternelle paradis.*

***A ma chère amie et ma binôme chichi** pour sa ténacité durant les bons et parfois durs moments qu'on a passés ensemble,*

A mes copines : Rayenne ; Amina ; Chahar ; Achouak ; Amira ; Jiji ; Merieme.

Merci infiniment ... Romaiassa ...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	01
PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : <i>LAURUS NOBILIS L</i>	
Les plantes médicinales	03
I. <i>Laurus nobilis L</i>	03
I.1. Dénomination internationale	03
I.2. Famille des lauracées	04
I.3. Description botanique	04
I.4. Classification botanique	06
I.5. Répartition géographique	06
I.6. Composition chimique de <i>Laurus nobilis L</i>	07
I.6.Utilisations traditionnelles de <i>Laurus nobilis L</i>	07
CHAPITRE II : L'INFLAMMATION	
II. L'inflammation.....	09
II.1. Les facteurs déclenchant l'inflammation.....	10
II.1.1. Agents exogènes.....	10
II.1.2 Agents endogènes.....	10
II.2.Types d'inflammations.....	10
II.2.1.. Inflammation aiguë.....	10
II.2.2. Inflammations chronique.....	11
II.3. Les cellules impliquées dans l'inflammation.....	11
II.3.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)	11
II.3.2.Les polynucléaires éosinophiles.....	12
II.3.3. Les basophiles (cellules circulantes), et les mastocytes (cellules tissulaire.....	12

II.3.4. Les monocytes et macrophages.....	12
II.3.5. Les lymphocytes.....	13
II.3.5.1. Lymphocytes T.....	13
II.3.5.2 Les lymphocytes (LB).....	13
II.3.6. Les cellules endothéliales.....	14
II.3.7. Les fibroblastes.....	15
II.3.8. Les plaquettes.....	15
II.4 Les médiateurs cellulaires.....	16
II.4.1. Cytokines.....	16
II.4.2. D'autres médiateurs impliqués dans l'inflammation.....	20
II.5. Les marqueurs de l'inflammation.....	22
II.5.1. La Protéine C Réactive (CRP).....	22
II.5.2. La Numérisation formule sanguine (NFS)	23
II.5.3. Vitesse de sédimentation (VS).....	24
II.6. Les anti-inflammatoires	25
II.6.1. Anti -inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	26
II.6.2 Anti-inflammatoires stéroïdiens(AIS).....	26
II.7. L'inflammation colique.....	27
II.7.1. Le colon.....	27
II.7.1.1. Anatomie du colon.....	27
II.7.1.1.1. Les segments.....	27
II.7.1.1.2. Les angles.....	28
II. 7.1.2. Histologique du colon.....	28
II.8. Le mécanisme d'inflammation.....	30
II.8.1. Les modèles de colites induites chimiquement.....	30
II.8.2. Inflammation colite induite par l'acide acétique.....	31

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : MATÉRIEL ET MÉTHODES

III.1. Matériel végétal	32
III.1.1.1.Extraction.....	32
III.1.1.1.1.Extraction solide-liquide.....	33
III.1.1.2.Déterminant du rendement.....	34
III.2. Animaux et conditions délavage.....	36
III.2.1 Traitement des rats	37
III.3. Sacrifice et prélèvements des organes.....	37
III.3.1. Prélèvement sanguin.....	37
III.3.2 Prélèvement des organes.....	38
III.4. Méthode de dosage des différents paramètres biologiques.....	39
III.4.1. La numération formule sanguine (NFS).....	39
III.4.2. La protéine C-réactive (CRP).....	39
III.4.2.1. Dosage de protéine C-réactive (CRP).....	39
III.5. Etude histologique.....	40
III.6. Analyses statistiques	41

CHAPITRE II : RSÉULTATS

IV.1. Étude pondérale.....	43
IV.1.1. La croissance corporelle.....	43
IV.1.2. Action sur le poids relatif (PR) de certains organes.....	43
IV.2. Etude de quelques paramètres hématologiques.....	45
IV.2.1. Globules blancs, monocytes, éosinophiles, basophiles, lymphocytes et Neutrophiles.....	45
IV.2.2. Globules rouges, HB, hématocrite, VGM, plaquettes, TCMH et CCMH.....	45
IV.3. Etude de paramètre biochimique.....	49

IV.3.1. Protéine C réactif.....	49
IV.4. Etude macroscopique du colon des rats témoins et traitées.....	50
IV.5. L'étude histologique.....	50
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	52
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	56
BIOBLOGRAPHIE	

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Arbuste de <i>Laurus nobilis L.</i>	04
Figure 2. Distribution des Lauracées à travers le monde	07
Figure 3. La réponse inflammatoire.....	09
Figure 4. Les cellules du système immunitaire.....	16
Figure 5 . Cibles et conséquence de l'action des cytokines inflammatoires.....	17
Figure 6. Les cytokines anti et pro-inflammatoires.....	18
Figure 7. La structure de la protéine C réactive	23
Figure 8. Mécanisme d'action des AINS et corticoïdes.....	25
Figure 9. Anatomie du colon.....	27
Figure 10. Les différentes couches de la paroi du côlon.....	29
Figure 11. Les étapes de préparation de la plante <i>Laurus nobilis L.</i>	31
Figure 12 : Les étapes d'extraction.....	32
Figure 13 : Les étapes de préparation de la plante jusqu'à l'extraction.....	34
Figure 14 . Variation de poids corporel en (g) des rattes témoins et les traitées ; par L'acide acétique, <i>Laurus nobilis L.</i> et la combinaison (LN+AA) après 5 jours de traitement.....	43
Figure 15 . Variation du poids relatif de certains organes (Foie, rein) chez les rats témoins et les traités après 5jors de traitement.....	46
Figure 16 . Variation des globules blancs ($\times 10^3/\mu\text{l}$), des lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{l}$), MEB ($\times 10^3/\mu\text{l}$), des éosinophiles ($\times 10^3/\mu\text{l}$), monocytes ($\times 10^3/\mu\text{l}$) et neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{l}$) chez les rats témoins et traitées, après 5 jours de traitement.....	46
Figure 17 . Variation des, globules rouge ($\times 10^3/\mu\text{l}$), Taux d'hémoglobine (g/dl), VGM (fl), CCMH (g/dl) et hématocrites (%) chez les rats témoins et traitées, après 5 jours de traitement.....	47

Figure 18 . Variation de la CRP (mg /L) chez les rats témoins et les traitées ; après 5 jours de traitement.....49

Figure 19. Les coupes histologiques de côlon distal d'un rat témoin (T) et traités par l'extrait méthanolique de *Laurus nobilis* L(LN), l'acide acétique (AA) et par la combinaison (LN/AA) colorées à Hématéine-Eosine 100X.....50

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1. Dénomination internationale de <i>Laurus nobilis</i> L.....	03
Tableau 2. Morphologie de <i>Laurus nobilis</i> L.....	05
Tableau 3. La position systématique de <i>Laurus nobilis</i>	06
Tableau 4. Résumé les effets les plus importants des cytokines inflammatoires D'origine cellulaire.....	19
Tableau 5. Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire	20
Tableau 6. Compositions de l'alimentation pour 1 kilogramme d'aliment (UAB).....	35
Tableau 07. Variation du poids corporel PC (g) et du poids relatif PR (g/100 g de poids corporel) des organes (foie, rein) chez les rats témoins et traitées par l'acide acétique, la plante <i>Laurus nobilis</i> L. et à la combinaison (AA+LN).....	42
Tableau 8. Variation de quelques paramètres hématologiques chez les rats témoins et les traitées par l'acide acétique, plante <i>Laurus nobilis</i> L et la combinaison (AA+LN).....	45
Tableau09. Variation de protéine C réactive chez les rates témoins et traités par acide acétique la plante et la combinaison (plante + acide acétique)	48

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Acide acétique.
AIS	Anti-inflammatoires stéroïdiens.
AINS	Anti -inflammatoires non stéroïdiens.
BSA	Bovine sérum albumine.
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne hémoglobine.
COX	Cyclo-oxygénases.
CPA	Des cellules présentatrices d'antigène.
CRP	La Protéine C Réactive.
DSS	Sulfate de dextrane sodique.
GB	Globules blanc.
GR	Globules rouges.
GST	Glutathione S-transferases
HB	Taux d'hémoglobines.
HCL	L'acide chlorhydrique
HCT	Taux d'hématocrites.
IFN γ	L'interféron gamma.
L'IL	Interleukine.
LN	<i>Laurus nobilis L.</i>
MICI	Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
NFS	La Numérisation formule sanguine.
NO	Le monoxyde d'azote.
PAF	Facteur activateur des plaquettes.
PC	Poids corporel.
PGE 2	Prostaglandine E 2.
PGI-2	Prostaglandine I2.
PNN	Les polynucléaires neutrophiles.
RL	Radicaux libre
SAP	Amyloïde sérique A.
SOD	Superoxydedismutase
TGF β	Tumor Growth Factor/Facteur de croissance tumorale.
TGMH	Teneur globulaire moyenne en hémoglobine.
TNF α	Tumor Necrosis Factor/ Facteur de nécrose tumorale.
VGM	Volume globulaire moyen.
VS	Vitesse de sédimentation.

INTRODUCTION

GENERALE



Introduction

Les plantes médicinales continuent d'être une source importante et constituent réservoir immense de nouveaux composés bioactifs potentiels, grâce à ses molécules qui présentent l'avantage d'une grande diversité de structure chimique et d'activité biologique avec des effets indésirables presque nul. Les plantes aromatiques sont caractérisées par leur richesse en substances bioactives telles que ; les polyphénols, les vitamines, les flavonoïdes et les huiles essentielles qui sont dotées des propriétés différentes et importantes qui ont été par la suite exploitées par l'homme pour leur rôle bénéfique dans large éventuel application. **(Wilhelm, 1998)**.

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense qui se met en place en urgence à la suite d'une agression de l'organisme, ce processus naturel permet à l'organisme de reconnaître, détruire et éliminer toutes les substances qui lui sont étrangères **(Abbal et al., 2011)** ce qui est bénéfique. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation **(Rousselet et al., 2007)**.

Le traitement de l'inflammation est souvent basé sur l'apport des anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anti-inflammatoires stéroïdiens, qui permettent une bonne prise en charge de ce mécanisme. Cependant, il existe des limites à l'usage de ces médicaments qui sont trop puissants ou trop faibles et exercent un certain nombre effets secondaires. Par conséquent, la recherche de nouveaux anti-inflammatoires est une priorité pour l'industrie pharmaceutique.

Les plantes médicinales peuvent être considérées comme une thérapie naturelle prometteuse pour les maladies inflammatoires chroniques car elles peuvent combiner l'efficacité et la sécurité **(Hur et al., 2012)**. Ces dernières peuvent représenter un trésor pour la découverte de nouveaux composés actifs. En effet, elles sont l'objectif de nombreuses recherches pour le développement des agents thérapeutiques potentiellement utiles et de nouveaux constituants naturels qui ont un pouvoir anti-inflammatoire **(Romano et al., 2015)**.

A cet effet, et dans le cadre de la valorisation de la flore Algérienne, on s'est intéressé aux espèces de la famille des Lauracées. *Laurus nobilis L*, est un arbuste de la famille des Lauracée, une plante abondante choisie de cette biomasse végétale en raison des propriétés thérapeutiques et ses divers effets antimicrobiens, antioxydants et anti-inflammatoire.

Dans ce cadre, le but de la présente étude est d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de *Laurus nobilis L*, sur un modèle d'inflammation colique induite par l'acide acétique chez les rats blancs de la souche Wistar.

Pour ce faire, Notre mémoire est divisé en deux parties :

- ❖ La première partie constitue l'étude bibliographique, répartie en deux chapitres
 - ✓ Chapitre 1 : *Laurus Nobilis L*
 - ✓ Chapitre 2 : L'inflammation et l'inflammation colique.

- ❖ La deuxième partie est consacrée à la ;
 - Description de notre protocole expérimentale.
 - Présentation des résultats obtenus.
 - Discussion de l'ensemble des résultats trouvés.

REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE
CHAPITRE I:
LAURUS NOBILIS L



Les plantes médicinales

Les plantes médicinales sont des végétaux supérieurs dont les racines, les feuilles, les fleurs, les graines, l'écorce ou tout autre organe peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques, officinales, pour la santé, notamment en phytothérapie et naturopathie pour guérir par les plantes.

Une plante médicinale est définie comme une « drogue végétale dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses », utilisées en l'état, soit sous forme desséchée soit à l'état frais.

L'expression drogue végétales ou, plus couramment, drogue, désigne donc une matière première naturelle servant à la fabrication des médicaments.

I. *Laurus nobilis* L

Laurus nobilis L est une plante médicinale aromatique abondante, bénéficiant de propriétés thérapeutiques qui attribuent la médecine traditionnelle, et la pharmacologie divers propriétés anti-inflammatoire et antiseptique grâce à ses composants (Bouchaale et al.,2015).

I.1. Dénomination internationale

La dénomination internationale est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 1. Dénomination internationale de *Laurus nobilis* L. (Anton et Lobstein,2005) .

Français	Laurier d'Apollon, Laurier commun, Laurier franc, Laurier noble
Allemand	Lorbeersamen, lorbeer.
Anglais	Laurel oil, sweetbay, baytree, roman Laurel, noble Laurel
Arabe	Rand, habbr'ar, (Warakate sidna moussa), (موسى سيدنا ورقة), (El ghar (الغار))
Nom targui ou berbère	Thasselte

I.2. Famille des lauracées

La famille des Lauracées est une famille de plantes angiospermes comprenant de 2500 à 3000 espèces distribuées de par le monde. Celles-ci sont réparties en 54 genres dans les zones tropicales et subtropicales. Le laurier, ayant le nom scientifique de *Laurus nobilis* L. Est un arbuste de la famille des Lauracée, à feuilles persistantes et coriaces, originaire des pourtours de la méditerranée, son nom d'arabe : rand ou warkat moussa (Rivera et Obon, 1995).

I.3. Description botanique

Arbre de 2 à 10 m, aromatique glabre, très rameuse à rameaux dressés, feuilles alternes, coriaces persistantes, elliptiques, lancéolées, longues de 16 cm sur 8 cm de large, atténuées en court pétiole, entières, ondulées aux bords, fleurs dioïques blanchâtres, odorantes, en petites ombelles axillaires pédonculées et involuquées (Beloued, 2001).


Le fruit est une petite baie ovoïde de 2 cm de longueur sur 1cm de largeur, noir vernissé à maturité (Yakhlef,2010). Cultivé dans les jardins comme ornement et pour ses feuilles condimentaires. Les jeunes rameaux, flexibles et de couleur vert, portent des feuilles alternes, coriaces, ovales lancéolées à bord ondulé (Maurice, 2014



Figure 1. Arbuste de *Laurus nobilis*

Le tableau ci-dessous résume la morphologie de *Laurus nobilis* L.

Tableau 2. Morphologie de *Laurus nobilis* L (Guedouari R.2012).

<p><i>Les feuilles :</i></p> 	<p>Persistantes, alternes, allongées à lancéolées, d'environ 10 cm de Long sur 3 à 5 cm de large, si la feuille a une couleur brun-vert, il est trop âgée et amer, sans arôme. La feuille a une saveur forte, épicé, amer, piquant et de refroidissement nuances</p>
<p><i>Les fleurs :</i></p> 	<p>Petites odorantes en forme d'étoile à la fin du printemps de couleur blanchâtre à jaune, les fleurs sont groupées à l'aisselle des feuilles en petits bouquets en forme d'ombelles axillaires ou en courtes panicules</p>
<p><i>Les fruits :</i></p> 	<p>Fruits ou baies de laurier (baies globuleuse, drupe aromatique charnue) ressembler à une petite olive avec la forme ovale ou ellipsoïde. Les fruits sont de couleur verte au début et violets au noir profond à maturité (Septembre). Les fruits secs sont drupacés, ovoïdes, d'environ 15 mm à 2 cm de long et 10 mm de large</p>

I.4. Classification botanique

La position systématique de *Laurus nobilis* est représenté dans le tableau 3

Tableau 3. La position systématique de *Laurus nobilis* est comme suit (Quezel et Santa, 1962) :

Règne	Plantes
Sous règne	Plantes vasculaires
Embranchement	Spermaphytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Dialypétales
Ordre	Laurales
Famille	Lauracées
Genre	Laurus
Espèce	<i>Laurus Nobilis L</i>

I.5. Répartition géographique

La famille des Lauracées est une famille de plantes angiospermes comprenant de 2500 à 3000 espèces distribuées de par le monde. Celles-ci sont réparties en 54 genres dans les zones tropicales et subtropicales comme indiqué dans la (fig.2). Cette famille est peu représentée en Afrique mais très fréquente sur le continent américain ou asiatique, en Australie et à Madagascar (Watson et Dallwitz, 1992 ; Richter et Werff, 1996 ; Mabberley, 1997 ; Steven, 2001).

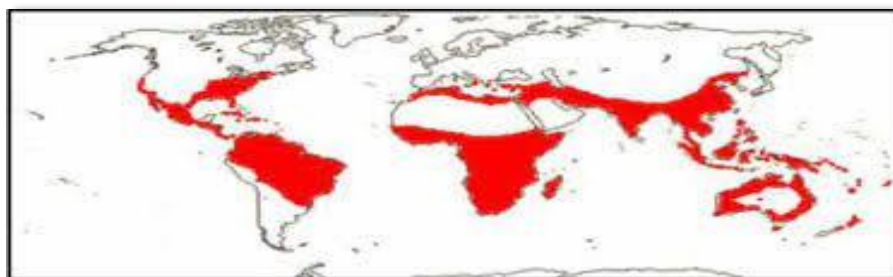


Figure 2. Distribution des Lauracées à travers le monde (STEVEN, 2001).

En Algérie, il est retrouvé dans les forêts et ravins humides et commun dans le Tell Algérois et constantinois (Beloud ,2005).

I.6. Composition chimique de *Laurus nobilis* L

Plusieurs extractions dans différents solvants ont été utilisées, pour dévoiler la composition chimique de cette plante, l'analyse des extraits a montré que cette espèce contient plusieurs constituants, ces derniers sont très variables, à la fois qualitativement et quantitativement selon les provenances, et la période du récolte (Fiorini et al.,1998 ; Simic et al., 2003 ; Fang et al.,2005).

I.6. Utilisations traditionnelles de *Laurus nobilis* L

Les feuilles fraîches, les parties les plus utilisées de cette espèce (Messaoudi, 2008). Les feuilles de *Laurus nobilis* est principalement utilisées, par voie orale, dans le traitement symptomatique des troubles de l'appareil digestif supérieur tels que le ballonnement épigastrique, lenteur de la digestion, éructations (Iserin, 2001). Dans la médecine traditionnelle iranienne, les feuilles de cette plante ont été employées pour traiter l'épilepsie et le parkinsonisme (AqiliKhorasani, 1992).

L'extrait aqueux est utilisé dans la médecine traditionnelle turque en tant Qu'anti -hémorroïdal, antirhumatismal, diurétique et comme un antidote dans des morsures de serpent et pour le traitement du mal d'estomac (Kivçak et Mert, 2002).

Dans la médecine traditionnelle iranienne, les feuilles de cette plante ont été employées pour traiter l'épilepsie et le parkinsonisme (AqiliKhorasani, 1992).

L'huile essentielle obtenue des feuilles de cette plante a été employée pour le

soulagement d'hémorroïdes et des douleurs rhumatismales (Sayyah et al., 2002).

En Outre, l'huile essentielle est employée par l'industrie cosmétique en parfumerie et dans la fabrication des savons. Elle compte parmi les meilleurs moyens d'éloigner les insectes gênants (Demir et al., 2004 ; Beloued, 2005).

Par ailleurs, l'infusion aqueuse obtenue à partir des feuilles de laurier noble a été utilisé pendant de nombreuses années chez les femmes européennes pour soulager les douleurs du placenta. En outre, le laurier favorise l'apparition des règles et agit contre les règles douloureuses (Bouchaale et al.,2015).

CHAPITRE II

L'INFLAMMATION



II. L'inflammation

L'inflammation est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire (**Meziti, 2009**).

Elle a pour objet de diriger les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers le site de la lésion tissulaire (**Male, 2005**). (Voir fig. 3).

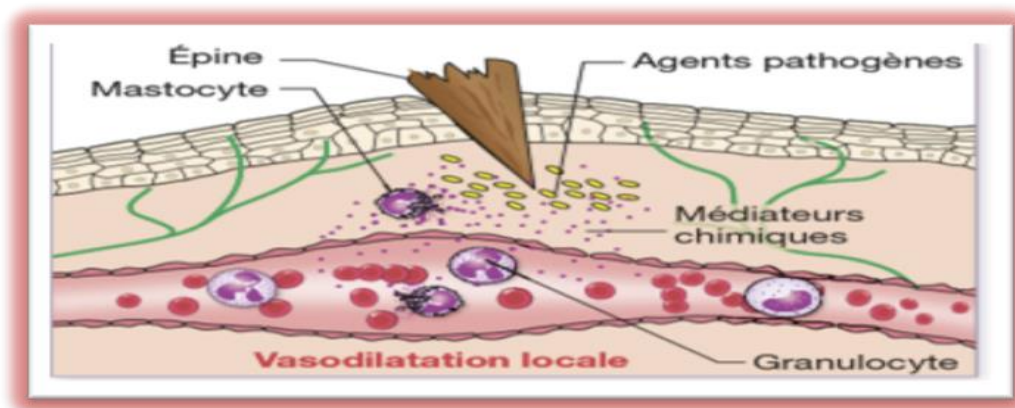


Figure 3. La réponse inflammatoire (Herbert, 2004)

La réaction inflammatoire est une composante de la réponse immunitaire. Elle est impliquée dans l'immunité naturelle en réponse à un signal de danger (**Prin et al, 2004**).

L'inflammation est traditionnellement définie par quatre mots latins, calor (chaleur), dolor (douleur), rubor (rougeur) et tumor (tuméfaction). Ces symptômes sont liés aux effets des différents agents inflammatoires présents sur le site de l'agression (**Noack, 2016**).

La réaction inflammatoire peut se décomposer en 3 éléments :

- Augmentation du flux sanguin.
- Augmentation de la perméabilité des vaisseaux capillaires de la zone affectée
- Emigration des cellules depuis les vaisseaux vers les tissus (**Male, 2005**).

Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, et du siège de l'inflammation (**Rousselet et al.,**

2005). On : Le Processus inflammatoire met en jeu un grand nombre de cellule (Neutrophile, Eosinophiles, Monocytes, Basophiles, , Lymphocytes, Plasmocytes, Macrophages, Mastocytes, Cellules endothéliales, Fibroblastes) et de médiateurs biochimiques (Cytokines) .(Blery et al ;2006)

II.1. Les facteurs déclenchant l'inflammation

II.1.1. Agents exogènes

- ❖ Agents physiques : radiations, électricité, froid, chaleur, piquûre, coupure, contusion.
- ❖ Agents chimiques : acide, base, substances minérales diverses (à forte dose).
- ❖ Agents biologiques : microorganismes pathogènes (virus, bactérie, parasite, champignon) et d'autres agents comme le pollen et les toxines (Dieng, 1993 ; rousselet, 2005

II.1.2 Agents endogènes

Ce sont essentiellement les antigènes, les auto-antigènes, les complexes immuns circulants, également les cristaux (urates, cholestérol), formés dans les liquides biologiques (Mathieu et Guimezanes, 2011).

II.2. Types d'inflammations

II.2.1. Inflammation aiguë

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. (Regnault, 1992). Elle se manifeste localement par des symptômes, connus depuis les temps anciens, douleur (dolor), gonflement (tumor), rougeur (rubor) et échauffement (calor). Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement et peut être divisée en trois grandes phases : une phase vasculaire immédiate ; une phase cellulaire consécutive et une phase de résolution et de cicatrisation (Charles et al., 2010 ; Weill et batteux, 2003 ; Bletry et al., 2006)

II. 2.2. Inflammations chronique

Inflammations n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques (**Rousselet,2005**)

- Les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus (détersion incomplète) ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées (**Rousselet, 2005**).

- Les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes, ou d'affections où les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (exemple : hépatite chronique active secondaire à une infection par virus de l'hépatite B ou C) (**Rousselet, 2005**). Il est aussi possible que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène telle que l'inflammation du tissu adipeux (**Poitou et Clément., 2005**).

II.3. Les cellules impliquées dans l'inflammation

Les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels (**Rousselet, 2005**). (**Voir fig 4**)

II.3.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Leur action dans l'inflammation s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs de surface :

- ❖ Différents récepteurs chimiotactiques (pour LTB₄, C5a). L'activation de ces récepteurs génère la migration des PNN vers le site de l'inflammation mais aussi la production de radicaux libres oxygénés et l'expression de molécules d'adhésion (**Laydyarts P.M. et al., 2000**).

- ❖ Récepteurs pour les opsonines : récepteurs FC pour le fragment FC des IgG, récepteurs pour les fragments du complément activé (**Laydyarts P.M. et al., 2000**)

Récepteurs pour les molécules d'adhésion des cellules endothéliales (**Cybulsky et Gimbrone, 1991**).

II.3.2. Les polynucléaires éosinophiles

Ils agissent au cours des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires. Activés alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leur tour différentes molécules favorisant l'inflammation : eicosanoïdes, facteur activateur des plaquettes (**PAF**), phospholipase, cytokines (IL1, TNFa...) (**Rousselet, 2005**).

II.3.3. Les basophiles (cellules circulantes), et les mastocytes (cellules tissulaires)

Elles ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le FC des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène, PAF (**Laydyarts P.M. et al. 2000**).

II.3.4. Les monocytes et macrophages

L'activation des macrophages a pour conséquences :

- ❖ La phagocytose, qui est un processus beaucoup plus lent que celle des polynucléaires neutrophiles. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et des peptides sont apprêtés dans les phagosomes et les phagolysosomes pour être ultérieurement présentés aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de la cellule (**Pick et al., 1998**).

- ❖ La libération de nombreux produits de sécrétion intervenant dans les mécanismes de l'inflammation : enzymes, cytokines, composants du complément, composants de la coagulation, radicaux libres... (**Pick et al., 1998**).

- Des études réalisées *in vivo* ont montré que les macrophages recrutés dans le tissu adipeux au cours de l'installation de l'obésité liée à une alimentation

riche en graisses semblent être pro inflammatoires, comme l'indique l'augmentation de l'expression des cytokines telles que le TNF α (Lumeng et al., 2007).

- Le phénotype des macrophages est caractérisé par un état de polarisation M1 ou M2 dans lequel les cellules M1 pro-inflammatoires sont définies comme « classiquement activés », tandis que les cellules M2 forment la population de macrophages anti-inflammatoires dit « alternativement activés ». Les macrophages de type M1 sont induits par des facteurs pro inflammatoires et plus susceptibles à l'expression de gènes de l'inflammation.

- Dans l'obésité, les macrophages du tissu adipeux semblent principalement pro inflammatoires, reconnaissables par leurs marqueurs de surface F4/80, CD11b et CD11c (Strissel et al., 2007).

Ainsi, en raison de leurs propriétés pro inflammatoires, ces macrophages semblent impliqués dans la survenue de la résistance à l'insuline (Lumeng et al., 2007).

II.3.5. Les lymphocytes

Ils interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire.

On peut distinguer deux types :

II.3.5.1 Lymphocytes T

Sont la principale production de différentes cytokines (Laydyarts P.M. et al., 2000). Et aussi des facteurs initiateurs de l'inflammation. Lymphocytes T sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire parmi les lymphocytes T, on distingue deux sous-populations majeures : les lymphocytes T auxiliaires ou helpers (Th) et lymphocytes cytotoxique (visentinetbal, 2018)

II.3.5.2 Les lymphocytes B

Lymphocytes B sont responsables de l'immunité humorale (production d'anticorps) les LB ont également un rôle des cellules présentatrices d'antigène (CPA) aux lymphocytes T et sécréter différentes cytokines. Cette propriété est à

la base de la coopération cellulaire entre les lymphocytes T et B. Elles ont un rôle de neutralisation du microbe, phagocytose et activation du complément. (**Abul et Andrew., 2009 ; visentin et al., 2018**).

II.3.6. Les cellules endothéliales

Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre jouent un rôle actif important au cours de l'inflammation.

- ✓ L'état de jonction des cellules entre elles et avec la matrice extracellulaire contrôle le passage des liquides et des macromolécules de l'espace intravasculaire vers les tissus interstitiels. Cet état de jonction fait intervenir de nombreuses protéines transmembranaires ou intracellulaires : connexines, cadhérines, protéines du cytosquel et intégrines de surface (**Cosentino et Luscher, 2002**).
- ✓ Le tonus vasculaire et la vasomotricité sont assurés par les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et sont régulés par des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes. Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction (endothéline-1, thromboxane A2) soit la vasodilatation (le monoxyde d'azote (NO), prostaglandine I2 (PGI-2) (**Tesfamariam, Brown , Deykin, Cohen ;1990**).

- La production de ces molécules vasoactives est elle-même soumise à l'action de différents médiateurs de l'inflammation : thrombine, bradykinine, histamine, eicosanoïdes, cytokines et facteurs de croissance (IL1, TNF, TGF β , PDGF, EGF...)
(**Wever, Luscher, Cosentino, Rabelin ; 1998**).

- La migration des leucocytes de l'espace vasculaire vers les espaces interstitiels est modulée par leur sécrétion de chimiokines : IL8, IL10, MCP-1...
- Les cellules endothéliales expriment à leur surface des molécules d'adhésion qui interviennent dans la diapédèse : sélectines E et P, ICAM-1, VCAM-1... (**Cybulsky et Gimbrone, 1991**).

- Elles participent aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (**Laydyarts et al., 2000**).

II.3.7. Les fibroblastes

Ces cellules de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase.... Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine... (Rousselet, 2005).

II.3.8. Les plaquettes

Elles sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité pro inflammatoires : eicosanoïdes, thromboxane A-2, PAF...Elles participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de TGF β (Transforming Growth Factor), d'EGF (Epidermal Growth Factor) et de PDGF (Platelet Derived Growth Factor) (**Wever, Luscher, Cosentino, Rabelink ; 1**

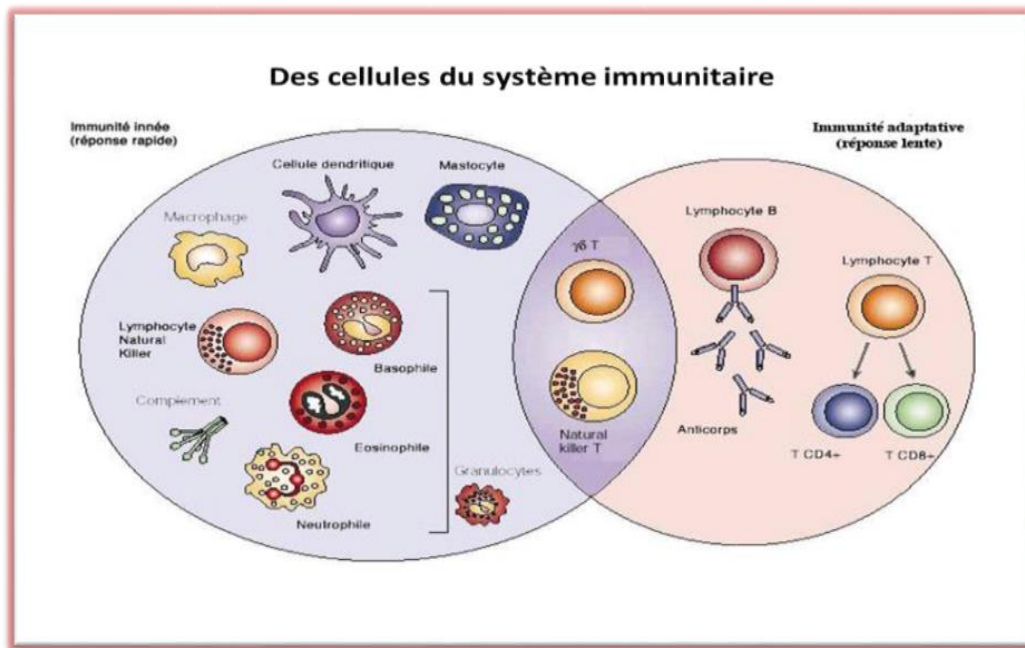


Figure 4 . Les cellules du système immunitaire
 (https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-cellules-appartenant-au-systeme-immunitaire-inne-et-adaptatif-dapres-4_fig1_281470876).

II.4. Les médiateurs cellulaires

II.4.1 Cytokines

Les chémokines et les cytokines : elles ont un rôle dans chacune des étapes de la réaction inflammatoire. Les cellules inflammatoires sont à la fois les émetteurs et des récepteurs de signaux dépendants des chémokines et des cytokines.

Elles sont capables d'agir à proximité du foyer d'induction (réaction locale et action autocrine) ou à distance (fièvre, réactions systémiques...et action paracrine) et peuvent avoir un rôle quant à la croissance, la différenciation, la migration et l'activation des cellules inflammatoires.

Les cytokines peuvent avoir un effet pro-inflammatoire ou anti inflammatoire.

Certaines favorisent la réaction inflammatoire : il s'agit surtout de l'IL-1, l'IL-6 et du TNF α . Après une agression, de nombreux signes clinico-biologiques

sont la conséquence des effets des cytokines sur le système nerveux (fièvre, somnolence, anorexie), sur le foie (production des protéines de l'inflammation), sur la moelle osseuse (hyperleucocytose), sur les vaisseaux (margination, diapédèse), sur le muscle (cachexie), sur la production accrue de protéases. (**figure 5**).

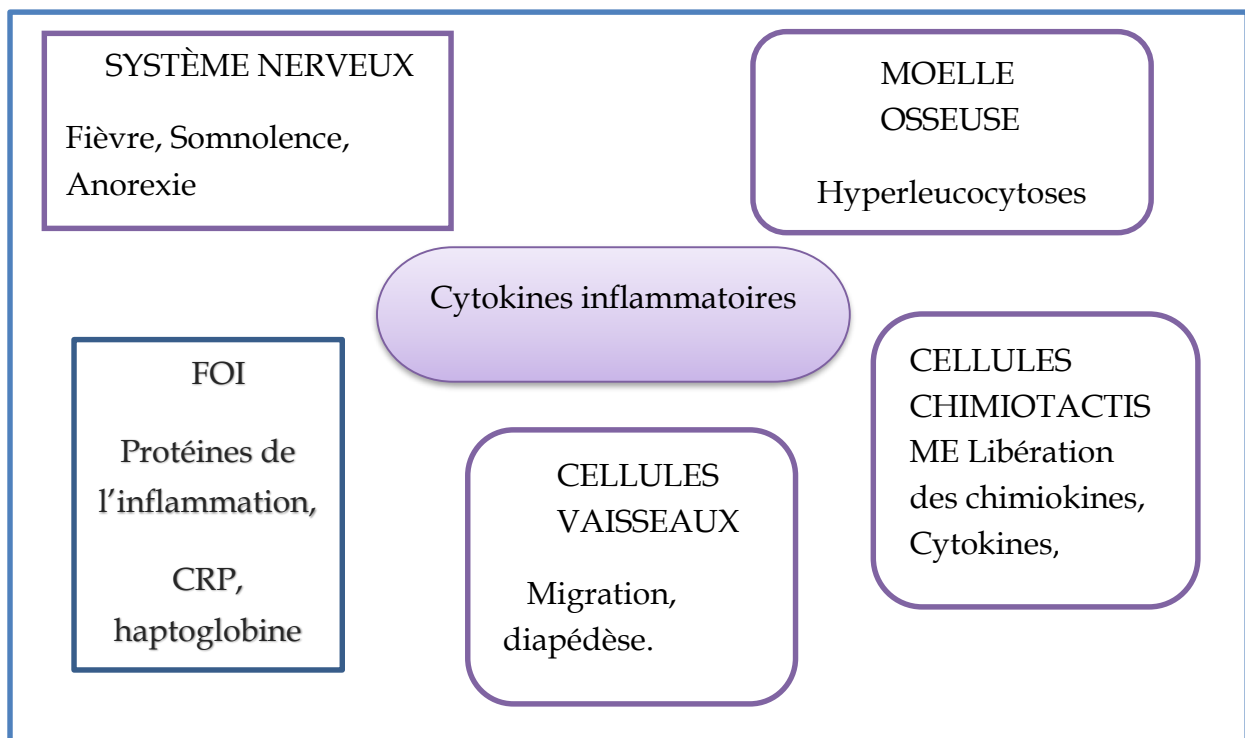


Figure 5 . Cibles et conséquences de l'action des cytokines inflammatoires (Prin et al., 2009)

Remarque : un excès de production de cytokines comme le $TNF\alpha$, peut entraîner une réaction inflammatoire systémique, prenons pour exemple le choc septique.

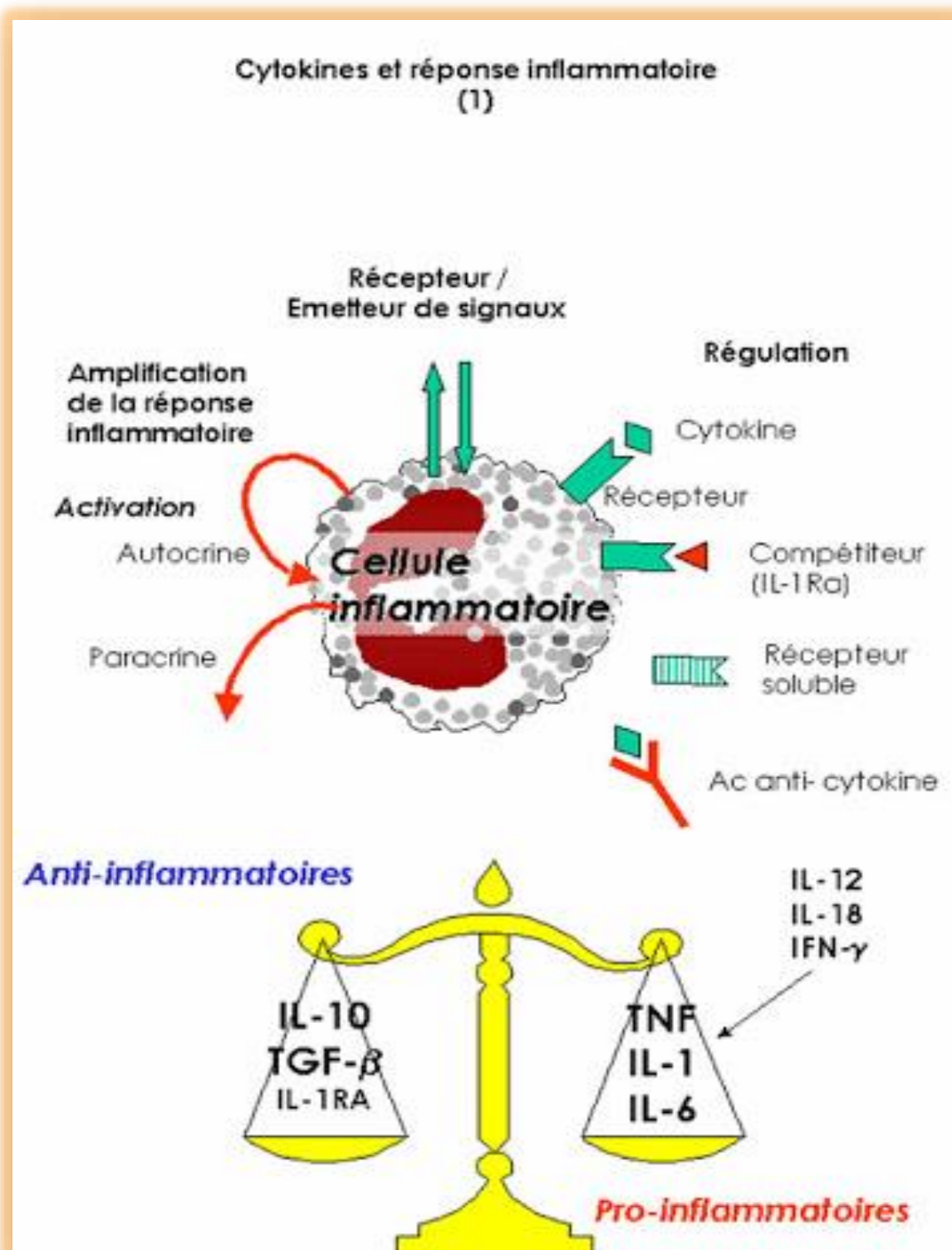


Figure 6. Les cytokines anti et pro-inflammatoires (Prin et al., 2009)

Tableau 4. Résume les effets les plus importants des cytokines inflammatoires D'origine cellulaire.

<i>Cytokines</i>	<i>Sources</i>	<i>Effet</i>
TNFα	Macrophages ; Monocytes	Augmente l'expression des molécules d'adhérence sur l'endothélium - Active la sécrétion endothéliale d'IL-1, 8 et 6 ; -Active les lymphocytes ; -Augmente la perméabilité vasculaires .
IFN γ	Lymphocytes T actives ; cellules NK	- Active les macrophages et les NK. - Inhibe la réplication virale
IL-1	Macrophages ; Monocytes Lymphocytes B ; Fibroblastes ; Cellules endothéliales	-Active l endothéliales et stimule la sécrétion endothéliale d'IL- 8 et 6 - Active les lymphocytes ; □ Destruction tissulaires
IL-8	Monocytes ; Macrophages ;	-Active le chimiotactisme des

	Plaquettes ; Lymphocytes.	neutrophiles, des monocytes et des macrophages ; - Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR - Intervient dans la réparation tissulaire.
--	--------------------------------------	---

II.4.2. D'autres médiateurs impliqués dans l'inflammation

Le tableau 5 résume les différents types des médiateurs et leurs rôles dans l'inflammation

Tableau 5. Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire (**Rankin, 2004 ; Male, 2005 ; Davoine et Lacy, 2014**).

<i>Médiateurs</i>	<i>Origine cellulaire</i>	<i>Effets</i>
Histamine	Mastocytes ; Basophiles ; Eosinophiles ; Plaquettes.	- Assure la vasodilatation - Augmente la perméabilité Vasculaire ; - Induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes ; Plaquettes.	- Augmente la perméabilité vasculaire, et dilate-les capillaires ; - Stimule la contraction des muscles lisses.

Facteur activateur Des plaquettes (PAF)	Plaquette ; Neutrophiles ; Monocytes ; Cellules endothéliales.	<ul style="list-style-type: none"> - Assure la vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire ; - Stimule la broncho constriction, l'agrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment ; - Induit la production des EOR et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
Plasmine	Présente dans le plasma.	-Clive le composant du complément C3 pour générer le C3a et le C3b.
Leucotriènes : LTC4, LTD4, LTE4	Essentiellement par les leucocytes.	-Augmentent la perméabilité des micro- vaisseaux.
LTB4	Essentiellement par les leucocytes.	<p>Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin . local ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Induit la libération des enzymes lysosomiales et la . production des EOR et attire et active les cellules . inflammatoires.
Prostaglandine E2	Essentiellement par les leucocytes.	<p>Provoque la vasodilatation ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes ; - Augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.

Bradykinine	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes.	- Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire ; - Stimule la contraction des muscles lisses.
Thrombine	Présente dans le plasma.	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine ; - Induit la libération de la sérotonine des plaquettes.
Fibrine	Présente dans le plasma,	-Intervient dans la formation du caillot sanguin.

II.5. Les marqueurs de l'inflammation

II.5.1. La Protéine C Réactive (CRP)

La CRP appartient à la famille des pentraxines. Elle s'organise sous forme d'un pentamère de 115kDa et de 102Å (5 sous-unités reliées de façon non covalente) (**Bello, 2008**) (Voir fig. 7). Il s'agit d'une glycoprotéine qui reflète l'inflammation aiguë, existe à l'état de traces chez l'individu sain (inférieur à 10 mg/l), mais elle s'élève très rapidement et est, de ce fait, un marqueur précoce de la réaction inflammatoire. Elle possède un temps de demi-vie court (8 - 12 heures) (**Janssens, 2006 ; Zerbato, 2010**). Elle est synthétisée au niveau des hépatocytes sous le contrôle de l'IL-6 (**Cathy et Simin, 2008**).

Une augmentation du taux de CRP est détectée dès la 6ème heure de l'inflammation. En moyenne, elle devient pathologique 24 heures après le début de l'inflammation et se normalise rapidement après la disparition de la source de l'inflammation. Sa concentration peut être multipliée par 500 ou 1000 lors d'une inflammation aiguë. Le retour de la CRP à une valeur physiologique permet de juger de l'efficacité du traitement (**Borghini et al., 2013**).

Les différentes fonctions de la CRP sont :

- Favoriser l'opsonisation indépendamment du complément ;
- Se lier à des structures de membranes bactériennes ;
- Augmenter l'attraction des polynucléaires neutrophiles et la phagocytose (Laydyarts et al., 2000) ;
- Permet la résistance aux infections bactériennes, l'élimination des cellules apoptotiques et nécrotiques, la restauration des tissus lésés et un effet pro inflammatoire en favorisant l'activation des macrophages (Laydyarts et al., 2000).

En effet, la CRP a un effet inhibiteur sur la fibrinolyse de la coagulation (Libby et Ridker, 2004).

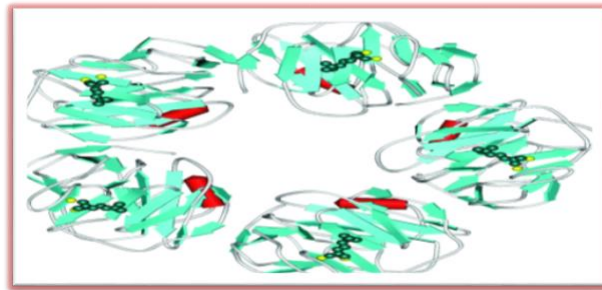


Figure 7. La structure de la protéine C réactive (Volanakis, 2001)

II.5.2. La Numérisation formule sanguine (NFS)

La Numération Formule Sanguine (NFS) - ou hémogramme - est un examen complet du sang qui permet à la fois d'estimer l'état générale de la santé et de dépister, diagnostiquer ou surveiller divers troubles, comme l'anémie et les infections. Ou de nombreuses autres maladies. Il s'agit en fait d'un ensemble de tests qui analyse les différentes composantes du sang et comprend les éléments suivants

- ❖ La numérisation des globules blancs (GB) ou leucocytes permet de compter le nombre de globules blancs par volume de sang. Qui sont des molécules protègent l'organisme contre les infections causées par les microorganismes étrangers. La formule sanguine (FS) analyse les différents types de GB présents dans le sang. Il y a cinq différents types de GB chacun ayant sa propre fonction, dont le rôle est de

protéger contre l'infection. Les différents types de globules blancs rencontrés chez un sujet sont les suivants : polynucléaires neutrophiles (également connu sous le nom de PN ou neutros), Lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles.

- ❖ La numérisation des globules rouges (GR) : c'est la détermination du nombre réel de globules rouges par volume de sang. Ces derniers sont des transportant l'oxygène grâce à l'hémoglobine.
- ❖ La numérisation plaquettaire détermine le nombre de plaquettes dans un volume donné de sang. Elles jouent un rôle essentiel dans la coagulation puisqu'elles comblent les brèches provoquées par des coupures ou des plaies.
- ❖ La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) : est un calcul de la qualité d'hémoglobine dans vos globules rouges.
- ❖ La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) est un calcul de la concentration en hémoglobines dans les globules rouges. Les marqueurs d'inflammation

Les valeurs de référence de la NFS dépendent de nombreux facteurs : âge du patient, sexe, grossesse, méthode de test, etc. ...

II.5.3. Vitesse de sédimentation (VS)

La vitesse de sédimentation est un test qui mesure le taux de sédimentation, ou chute libre des globules rouges (hématies) dans un échantillon de sang laissé dans un tube vertical, au bout d'une heure.

Cette vitesse dépend de la concentration des protéines dans le sang. Elle varie notamment en cas d'inflammation, lorsque les taux de protéines inflammatoires, de fibrinogène ou encore d'immunoglobulines augmentent. On l'utilise donc en général comme un marqueur de l'inflammation.

Cet examen est souvent prescrit en même temps que l'hémogramme (ou numération formule sanguine). Il est de plus en plus remplacé par des tests comme la mesure de la CRP ou de la procalcitonine, qui permettent d'évaluer

l'inflammation de façon plus précise. La VS varie en fonction du l'Age et du sexe, elle est plus élevée chez les personnes plus âgée et les femmes enceintes.

II.6. Les anti-inflammatoires

La thérapeutique anti-inflammatoires et généralement menée par des molécules de synthèse qui antagonistes des processus inflammatoire (Mohr et al.,2011) (voir Fig.8)

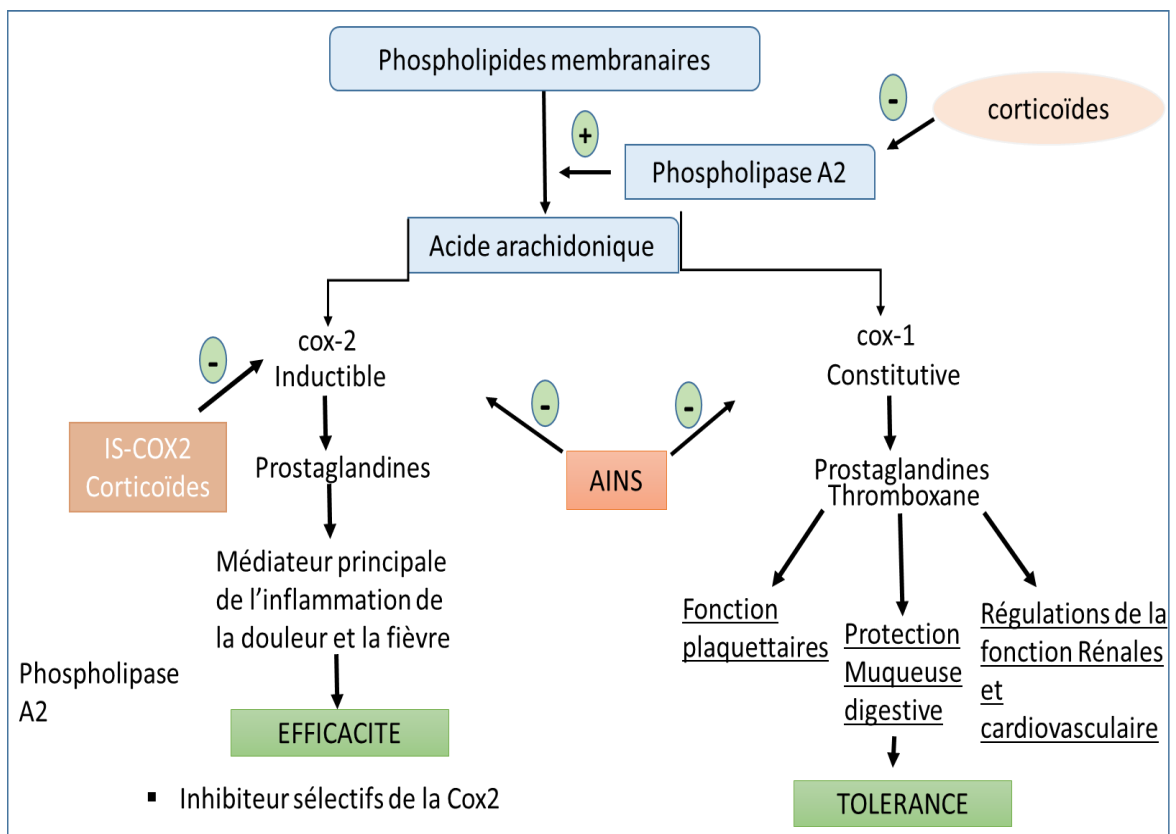


Figure 8. Mécanisme d'action des AINS et corticoïdes

Ce sont des médicaments largement utilisé mais dont les effets secondaires sont parfois graves ; en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (Das et al., 2011)

Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes :

II.6.1. Anti -inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ils forment un groupe hétérogène de substances qui agissent sur les produits de la réaction inflammatoire quelle que soit son origine. Ce sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques (Nevers,2017).

Leur efficacité est lié à leur mécanisme d'action principal qui est l'inhibition compétitive réversible ou non des cyclo-oxygénases (cox1) -(cox2), enzymes bio fonctionnelle qui permet la biosynthèse des prostaglandines et du thromboxane à partir de la arachidonique ; cette caractéristique des AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines importants médiateurs de l' » inflammation (PGE2 etPGI2) (Bidaut-Russell et Gabriel,2001 ;Nicolas at al ;2001 ;Orliaguet et al ;2013).

Certains AINS inhibent les deux COX, ils sont dits classieuse ou non sélectifs . D'autres inhibent sélectivement la COX-2, ils sont dits sélectifs.

II.6.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille des médicaments dérivés du cortisol principal glucocorticoïde surrénalien. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chronique (Payne et Adcock ,2001) .

Leur mécanisme d'action est le même que celui des glucocorticoïdes endogènes . les corticoïdes agissent sur de nombreux métabolismes et fonctions de l'organisme . ils augmentent la production de la lipocortine (protéine anti-inflammatoire) inhibant ainsi la phospholipase A2 donc la libération de l'acide arachidonique .

Par contre ils diminuent fortement la migration des polynucléaires , monocytes -macrophages vers le site de l'inflammation de la production d'autres médiateurs comme l'histamine , la sérotonine , la bradykinine , les cytokines , les ions superoxydes (Baranes , 1998) .

II.7. L'inflammation colique

II.7.1. Le colon

Également nommé le gros intestin, est une partie du système digestif, il est situé après l'intestin grêle, constitue la dernière partie de l'intestin et il sert essentiellement à absorber l'eau et les électrolytes. La flore bactérienne qui s'y trouve effectue la digestion finale qui résulte en l'obtention de selles et de gaz qui seront ensuite éliminés (**Gosling, 2003**)

II.7.1.1 Anatomie du colon

Le gros intestin mesure environ 1,5 mètre de longueur, il s'interpose entre l'intestin grêle et rectum et dessine un cadre dans la cavité abdominale et dans ses différents segments, entre ainsi successivement en rapport avec la presque totalité des viscères intra-abdominaux (**Gallot, 2006**)

Le colon est composé de 6 segments et 2 angles : (**Chenafa, 2015**)

II.7.1.1.1. Les segments :

- **le caecum** : est la partie initiale du colon, faisant suite à l'intestin grêle, il a la forme d'un sac, situé dans la fosse iliaque droite,
- **le colon droite (ascendant)** : est le segment du colon étendu du caecum à l'angle colique droit, il est profondément situé dans la fosse lombaire,
- **le colon transverse** : est la partie du colon comprise entre les angles coliques droit et gauche ;
- **le colon gauche (descendant)** : est le segment du colon qui fait suite à l'angle colique gauche et se termine à la hauteur de la crête iliaque, il est plus profondément situé dans la fosse lombaire que le colon descendant ;
- **le colon iliaque** : c'est la partie du colon comprise entre la crête iliaque et la ligne arquée du détroit supérieur ;
- **le colon pelvien ou sigmoïde** : est la portion terminale mobile du colon, intercalé entre le colon iliaque et le rectum ; (**voir fig 9.**)

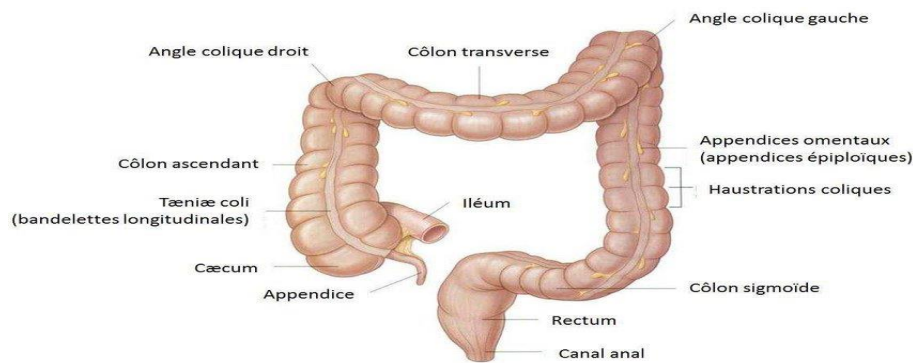


Figure 9 : Anatomie du colon

(https://www.researchgate.net/figure/Schema-du-gros-intestin-DRA-06_fig5_269092694).

II.7.1.1.2. Les angles :

- **l'angle colique droit ou angle hépatique** : c'est le segment compris entre le colon ascendant et transverse , il est situé en avant du rein droit
- **l'angle colique gauche ou angle splénique** : c'est le segment compris entre le colon transverse et le colon descendant . C'est un angle aigu (40° à 60°) , ouvert en bas en avant et vers la ligne médiane (Chenafa , 2015) .

II.7.1.2. Histologique du colon

Le gros intestin apparait de grande taille, avec un aspect rugueux, de couleur pâle, gris bleuté n la paroi colique est constituée d'une muqueuse, d'une sous-muqueuse, d'une musculuse, et d'une sous -séreuse

La figure 10 résume les différentes couches de la paroi du côlon .

✓ La muqueuse :

La muqueuse colique ressemble à la muqueuse intestinale , mais n'a pas de villosités , elle a uniquement des cryptes ou glandes de lieberkuhn , l'épithélium des cryptes est constitué principalement de cellules caliciformes (mucosécrétantes) ,de colonocytes (cellules absorbantes) , et de rares cellules neuroendocrines , on trouve à l'état normal des lymphocytes au sein de l'épithélium de surface , dans une proportion inférieure à 10 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales (Chenafa ,2015)

✓ **La sous-muqueuse :**

Cette couche est sans spécificité histologique locale elle est constituée d'un tissu conjonctif ;

✓ **La musculuse :**

La couche longitudinale externe de la musculuse a la particularité d'être discontinue et d'être composée de trois bandes épaisses ,les tænia coli , alors qu'entre ces bandes , la musculuse longitudinale est quasi inexistante , seulement réduite à quelques fibres circulaires (**Kierszenbaum,2006 . Chenafa ,2015**) ,

Au cours de l'examen coloscopique on peut observer dans la cavités l'activité physiologique de la musculuse circulaire sous forme de piles de contraction transversaire (**Onolfo, 2012**) ,

✓ **La sous -séreuse :** Membrane séreuse mince recouvrant la face externe de la musculuse (**Kierszenbaum,2006**) ,

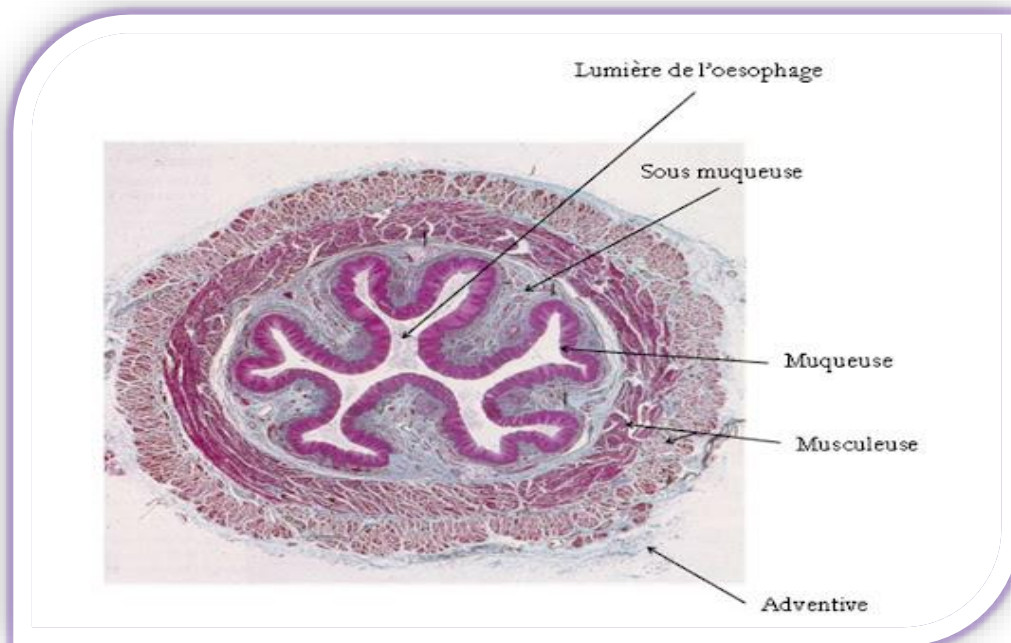


Figure 10. Les différentes couches de la paroi du côlon

(<http://moodle.sorbonne-paris-cite.fr/mod/page/view.php?id=1339>).

II.8. Le mécanisme d'inflammation

La dérégulation du système immunitaire muqueux lors d'une agression inflammatoire est caractérisée par une cascade de mécanisme. Cette activation permet de médiateurs inflammatoire (cytokines) impliqués dans le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires, du sang vers la paroi colique, via la surexpression de molécules d'adhésion . ce mécanisme aboutit à la formation d'un infiltrat de cellule inflammatoire (neutrophiles , lymphocytes et macrophages) dans la paroi colique . Les médiateurs pro-inflammatoires alors libérés par ces cellules , en particulier les radicaux libres oxygénés , contribuent à la destruction de l'épithélium et favorisent l'activation de nombreux gènes codant pour les protéines impliquées dans la réponse inflammatoire (**Fiocchi, 19981 ; Kierzenbaum , 2006 ; Neuman .2007**) .

Ce processus aboutit à une lésion de la muqueuse colique, à la formation d'abccés cryptique, et à l'ulcération progressive de la muqueuse , le processus inflammation chronique infiltre la sous muqueuse ; l'accumulation d'un grand nombre de lymphocytes forme des agrégats cellulaires , ou granulomes (**Kierzenbaum , 2006**).

II.8.1. Les modèles de colites induites chimiquement

Une colite peut être induite chez les animaux par l'administration d'un composé chimique toxique qui lèse la paroi intestinale. Plusieurs voies d'administration du toxique sont décrites, notamment l'instillation intrarectale (éthanol concentré, acide acétique ou formaline) et la prise orale du sulfate de dextrane sodique (DSS) dans l'eau de boisson. La colite de mécanisme « toxique » apparaît rapidement après l'administration du composé et conduit à des lésions souvent sévères par altération de la barrière intestinale qui met en contact la flore et l'immunité intestinale sous-jacente. L'activation du système immunitaire intestinal et le recrutement des cellules inflammatoires concourent à entretenir l'inflammation et les lésions intestinales (**Strober et al., 2002**).

II.8.2 .Inflammation colite induite par l'acide acétique

La nécrose de l'épithélium ou de la muqueuse ainsi qu'une inflammation transitoire peut être induits par l'instillation rectale d'acide acétique dilué et de manière dose dépendante. L'acide acétique est utilisé à des concentrations et des temps d'exposition variables, mais la plupart des études utilisent une exposition de 15 à 30 secondes et à une concentration de 5%. Les atteintes initiales dans ce modèle sont une nécrose épithéliale relativement faible accompagnée d'œdème. Ces atteinte peuvent s'étendre à la lamina propria, à la sous-muqueuse ou aux couches musculaires selon les concentrations et les temps d'exposition utilisés (Jurjus et al. 2004).

CHAPITRE I
MATÉRIEL ET
MÉTHODES



III. Matériel et Méthodes

Nous présentons dans cette partie les travaux expérimentaux réalisés au niveau de :

- ❖ Laboratoire de Biochimie faculté des sciences de la nature et de la vie. Université des Frères Mentouri Constantine 1 .
- ❖ L'animalerie de l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 .
- ❖ L'aboratoire d'Analyse Médicale NOVOLABE - El khroube ; Constantine
- ❖ Service d'Anatomie Pathologique : Centre Hospitalo-Universitaire (CHU BEN BADIS -Constantine) .

III.1 Matériel végétal

Les feuilles de *Laurus nobilis L.* Elles ont été récoltés au niveau de Zwaghi Constantine, au mois de mars 2021.

Les feuilles ont été lavées, séchées à l'ombre dans une salle bien aérée à une température ambiante, pendant 3 semaines.

Les feuilles séchées en ensuite été pulvérisées donnent une poudre avec laquelle l'extrait a été préparé. (Voir la figure 11).



Figure 11. Les étapes de préparation de la plante *Laurus nobilis L*

III.1.1 Méthode

III.1.1.1.Extraction

Notre travail est effectué la méthode d'extraction « solide - liquide » le protocole de cette méthode est le suivant :

III.1.1.1.1. Extraction solide-liquide

250g de poudre des feuilles de *Laurus nobilis L* sont mises à macérer dans une solution hydroalcoolique méthanol/eau distillée (M/E) 80 (V/V) sous agitation douce pendant 24h à une température ambiante. Le mélange est filtré sur papier filtre Whatman (0,5 µm) par filtration sous vide, la macération a été répétée trois fois pendant 72 heures avec renouvellement du solvant chaque 24 heures pour permettre la solubilisation maximum des composés. Les trois macérats filtrés sont réunis pour donner l'extrait méthanolique (brut), celui-ci est évaporé à sec sous pression réduite à 45°C au rotavapeur et pesé pour déterminer son rendement, un poids du résidu sec est conservé dans une boîte de pétri comme extrait méthanolique jusqu'à leur utilisation. Les étapes est illustre dans la **figure 12**.

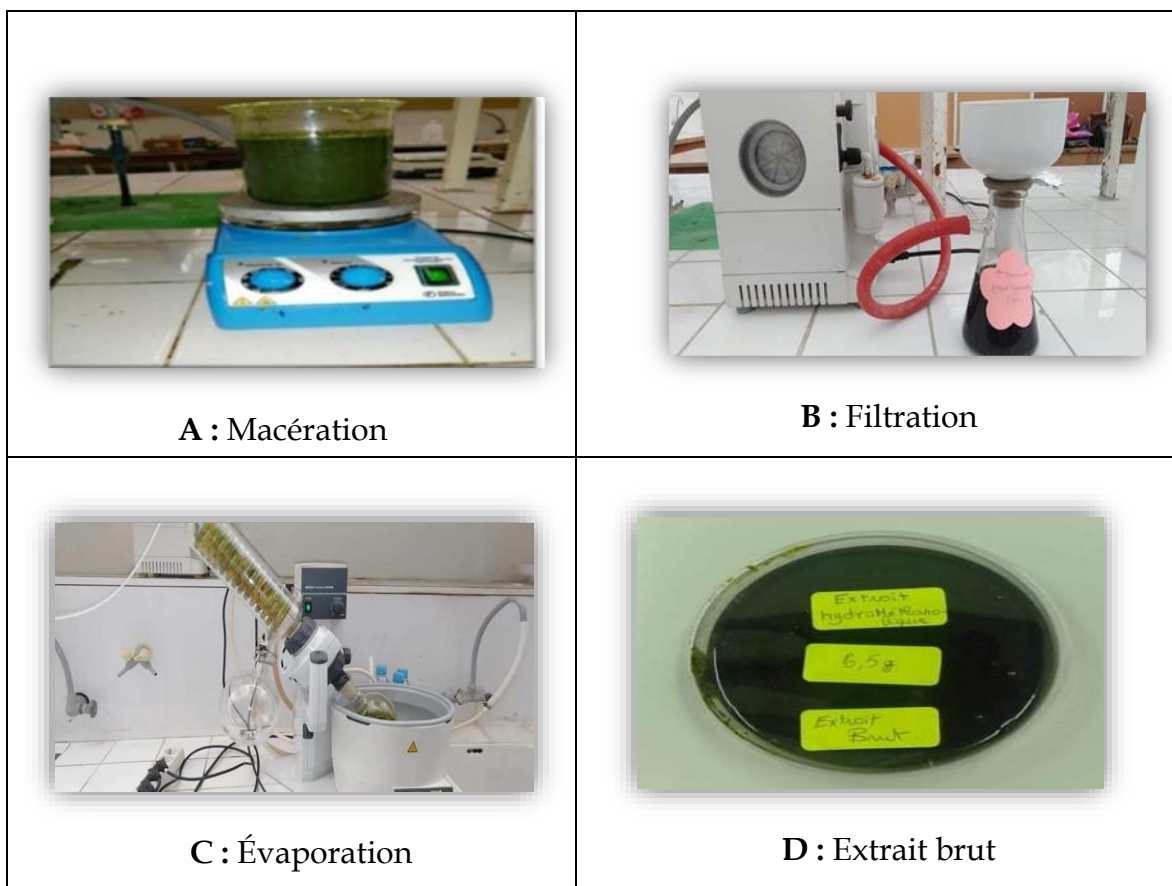
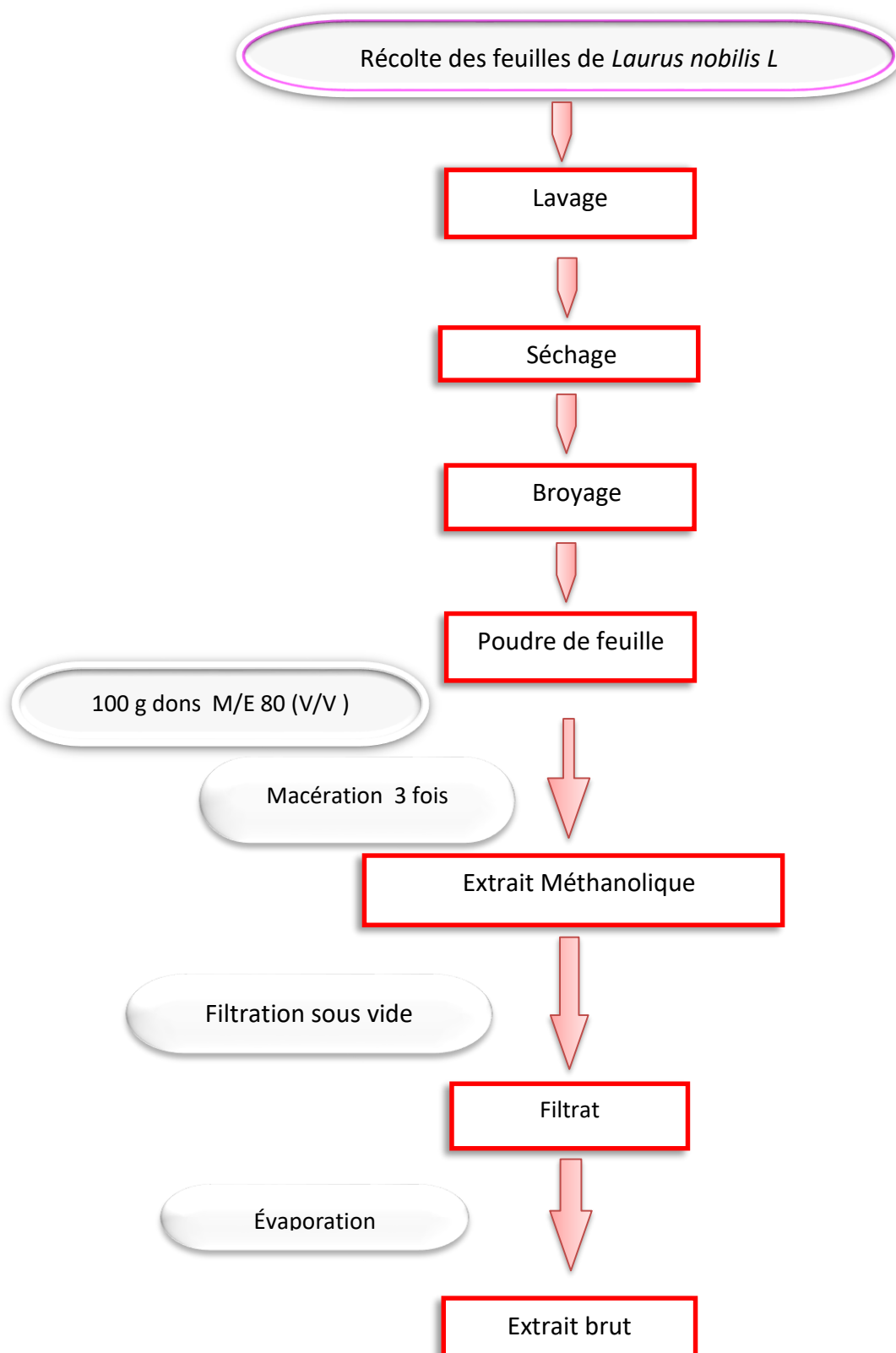


Figure 12. Les étapes d'extraction

III.1.1.2. Déterminant du rendement

Le rendement d'extractions est le rapport entre le poids d'extraits sec et le poids du matériel végétal utilisé, il est exprimé en % et calculé par la formule suivante :

$$R\% = (\text{masse d'extraits sec} / \text{masse de la matière végétal}) \times 100$$



La figure 13. Les étapes de préparation de la plante jusqu'à l'extraction

III.2. Animaux et conditions d'élevage

Dans notre étude nous avons utilisé 20 rats adultes blancs femelles de la souche wistar provenant de l'animalerie de l'université des frères Mentouri Constantine 1 d'un poids vif de 260 g .

Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation enivrant 15 jours au niveau de l'animalerie de l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 à une température de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ et lumières 12/12, humidité 53, 5%.

Les rats sont placés dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation. Elles ont accès libre à l'eau et l'alimentation concentré énergétiquement équilibré fournie par l'Unité d'Aliments de Bétails (UAB) d'Ouled Hamla - Oum El Bouaghi, dont la composition est détaillée dans le tableau 6.

Tableau 6. Compositions de l'alimentation pour 1 kilogramme d'aliment (UAB)

Matière alimentaire	Quantité en g/Kg d'aliment	Pourcentage (%)
Mais	660	66
Soja	150	15
Issues de meunerie	60	6
Calcaire	6	0,6
Phosphate	18	1,8
Sel	10	1
Acide aminés	20	2
Oligo-éléments	20	2
Vitamine :A ;D3 ;E	40	4
Antioxydant :B ;H ;T	1	0 ,1

III.2.1. Traitement des rats

Les 20 rats femelles après la période d'adaptation ont été répartis en 4 lots de 5 et ont traités avec les doses suivantes :

- ❖ **Groupe I :** " Des Témoins " les rats ne reçoivent aucun traitement.
- ❖ **Groupe II :** Par gavage les rats ont été traités à la dose de 250 mg/kg (PC) d'extrait méthanolique de la plante *Laurus nobilis L* (Gazwi et al., 2020)
- ❖ **Groupe III :** Les rats ont été traités à la dose de 2ml/kg poids corporel (PC) d'acide acétique (AA) 5% par voie intra rectale (Kolgazi et al., 2013 ; Elsayed Ashry et al., 2016) .
- ❖ **Groupe IV :** Les rats traités avec 250 mg /kg d'extrait de *Laurus nobilis L* (Gazwi et al., 2020) par gavage et après 30 min du temps elles sont reçoit par voie intra rectale 2ml /kg d'acide acétique 5% (Kolgazi et al., 2013 ; Elsayed Ashry et al., 2016) .

Ce traitement a été poursuivi pendant Cinq jour.

La prise du poids corporel des rats femelles est effectuée à l'aide d'une balance Kern EMB 500- 1 (Résolution : 0,01 g) chaque deux jours pendant la semaine qui précède le traitement, puis chaque jour durant la période du traitement.

III.3. Sacrifice et prélèvements des organes

III.3.1. Prélèvement sanguin

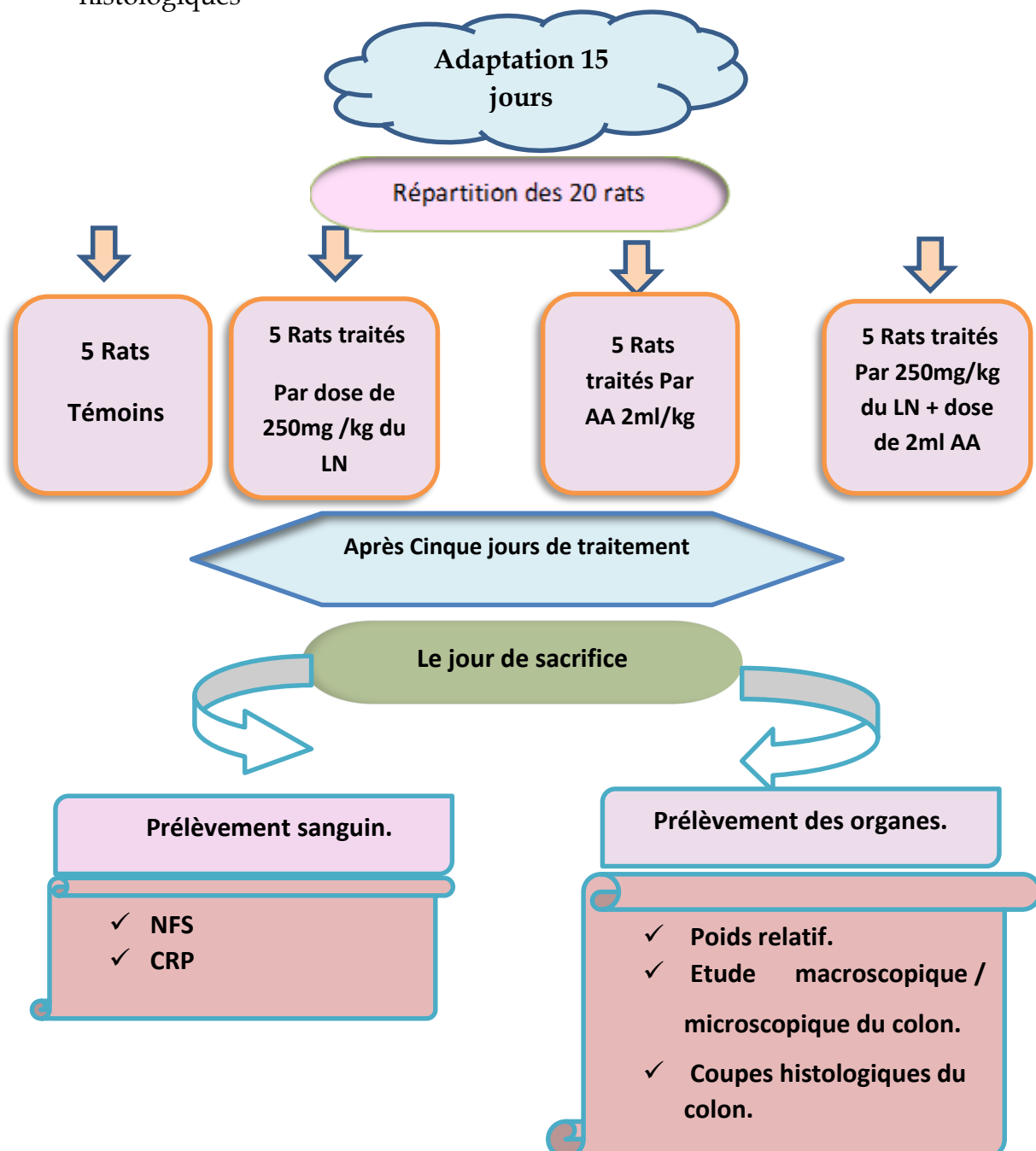
A la fin de la période de traitement les animaux préalablement anesthésiés par du chloroforme pendant 2 à 3 min, le sang est prélevé par ponction de l'aorte abdominale à l'aide d'une seringue de 5ml et immédiatement recueilli dans des tubes étiqueté pour chaque rat.

- ✓ Des tubes EDTA pour la détermination de (NFS) numération de formule sanguin
- ✓ Des tubes héparine, pour le dosage de la CRP.

Les tubes ont immédiatement transportés dans une glacière au laboratoire d'analyse (L'laboratoire d'Analyse Médicale NOVOLABE - El khroube ; Constantine)

III.3.2 Prélèvement des organes

- Les organes (reins, foie, côlon) sont soigneusement prélevés et rincés avec une solution physiologique (NaCl 0,9%) et débarrassée de leur tissu adipeux, puis pèse pour déterminer le poids relatif.
- Un fragment du colon est fixé dans le formol 10% afin de réaliser des coupes histologiques



III.4. Méthode de dosage des différents paramètres biologiques

III.4.1. La numération formule sanguine (NFS)

La numération formule sanguine (NFS) ou "hémogramme" est un examen biologique permettant de déterminer la nature des cellules présentes dans le sang . Ce dernier a été réalisé sur un analyseur automatisé "Mindray BC -6200 ",il effectue une analyse de façon électronique quantitative et qualitative des éléments figurés du sang : globules blancs (GB) ,Lymphocytes (LYM),Neutrophiles (NE) ,Granulocytes (GRA), Monocytes (MO) , Eosinophiles (EO) ,Basophiles (BA) , Plaquettes (PLA) , Globules rouges (GR) , Taux d'hématocrites (HT) ,Taux d'hémoglobines (HB) ,Volume globulaire moyen (VGM) ,Teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH) , Concentration corpusculaire moyenne hémoglobine (CCMH) .

III.4.2. La protéine C-réactive (PCR)

La protéine C-réactive (PCR) est la protéine la plus sensible de phase aiguë classique dans les réactions inflammatoires. Cette technique a été réalisée sur un analyseur automatisé Cobas C 501

III.4.2.1. Dosage de protéine C-réactive (CRP)

Roche Cobas C 501 est un système de diagnostic *in vitro* conçu pour la détermination quantitative photométrique de la protéine C-réactive (CRP) dans des échantillons humains de sang total et sérum capillaires, et de sang total et plasma recueillis sur les anticoagulants héparine de lithium ou EDTA K2/K3.

La détermination de la CRP sert à évaluer les processus

Inflammatoires et les maladies, infections et lésions cellulaires associées.

Les érythrocytes du sang total capillaire et veineux sont séparés du plasma par centrifugation. Le plasma est ensuite dilué avec un tampon HEPES et transféré dans la chambre de réaction où il est mélangé avec le réactif d'anticorps anti-CRP sur latex. La CRP contenue dans le plasma dilué se lie à l'anticorps anti-CRP sur la particule de latex. La concentration en CRP est

calculée en fonction de la variation d'absorbance mesurée à 525 nm et 625 nm qui est en relation avec le degré d'agglutination.

III.5. Etude histologique

Des sections des colons (partie distal) ont été nettoyée et coupée longitudinalement et conservée dans des petits flacons contenant une solution de formol (10%).

Les coupes histologiques ont été réalisées au niveau du service d'Anatomie Pathologique : Centre Hospitalo-Universitaire (CHU BEN BADIS -Constantine). La technique utilisée est celle décrite par (Hould, 1984) qui comporte les étapes suivantes :

➤ **Fixation** : La fixation des échantillons a été faite dans le formol (10%).

Les prélèvements réalisés sont alors mis dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage des liquides.

➤ **Déshydratation des échantillons**

Au début, il faut déshydrater les échantillons à l'aide d'un automate qui permet le passage automatiques et progressif des échantillons dans des bains d'éthanol de concentration croissante (70%, 95% et 100%).

➤ **L'inclusion et réalisation des blocs**

Les pièces sont alors plongées dans des bains de paraffine liquide.

Les tissus étant maintenu et imbibés de paraffine, viennent alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. Cette opération fait appel à des appareils « dits à inclusion » refermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc de paraffine contenant le tissu.

La réalisation des coupes minces de quelques microns (1-5 μm en moyenne) est possible grâce à des appareils spéciaux appelés « Microtomes ». Ces coupes sont étalées sur des lames porte-objet, dépliées et fixés sur la lame par l'utilisation d'une eau gélatineuse chauffée.

➤ coloration

Pour la coloration, on a utilisé la technique à l'Hématoxyline-Eosine où (Hématéine-Eosine) ; qui nécessite la présence de l'alcool acide (100 ml d'alcool éthylique à 70° + 50 ml d'acide HCl), eau ammoniacale (100 ml d'eau distillée + 2 ml Ammoniaque) et solution d'Eosine (100 ml Eosine solution aqueuse à 3%, 125 ml alcool éthylique à 95°, 375 ml d'eau distillée et 2 gouttes d'acide acétique). La coloration suit les étapes suivantes :

- Déparaffiner et hydrater les lames à l'eau du robinet puis rincer à l'eau distillée ;
- Immerger dans un bain d'Hématoxyline de Harris (15 minutes) qui colore en bleu violacée les structures basophiles (noyaux) ;
- Différencier les coupes dans l'alcool acide (1 à 2 plongées) ; déposer ensuite les lames dans un bain d'eau du robinet et vérifier la différenciation au microscope
- Bleuir dans un bain d'eau ammoniacale ;
- Immerger dans un bain d'Eosine (15 secondes à 2 minutes) qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasme). Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau du robinet ;

Les préparations ont ensuite été séchées puis observées au microscope optique et photographiées à l'aide d'un appareil photo.

III.6. Analyses statistiques

Les résultats ont été exprimés en moyenne plus au moins l'écart types [Moy ± ET]. Les différences entre les moyennes des groupes ont été déterminées par analyse de variance (ANOVA).

L'analyse statistique est réalisée par le teste de Student pour la comparaison des moyenne deux à deux, à l'aide du logiciel Excel 2010 . Les différences sont considérées comme :

- Significatif lorsque (* $P < 0,05$)
- Hautement significatif comptant au témoin (** $P < 0,01$)
- Très hautement significatif comptant au témoin (***) $P < 0,001$)

Avec P : seuil de signification.

CHAPITRE II

RÉSULTATS



IV. Résultats

IV.1. Etude pondérale

IV.1.1. La croissance corporelle

Lors du suivi du poids corporel des rats femelles ayant subi les différents traitements, nous observons une diminution du poids chez les rats traités par l'acide acétique (perte du poids corporel plus au moins élevé -18.9 g) par rapport aux rats témoins, mais cette diminution n'est pas statistiquement significative. Tandis que, les rats traités par *laurus nobilis L* (LN) présentent une augmentation du poids (+25.53 g) par rapport aux rats témoins. (Voir tableau 7 et figure 14).

Nos résultats montrent aussi une légère diminution du gain de poids corporel chez le lot traité par la combinaison (LN+AA) avec une perte du poids de (- 4.9g) par rapport aux rats témoins.

IV.1.2. Action sur le poids relatif (PR) de certains organes

Les résultats obtenus montrent que y'a une augmentation significative ($P \leq 0,05$) de poids relatif du foie chez le groupe traité par l'AA par rapport au groupe témoin,

Par contre on ne trouve aucune variation significative de poids relatif du rein chez tous les groupes traités que ce soit par l'acide acétique ou bien les groupes témoins (Voir tableau 7 et figure 15).

Tableau 07. Variation du poids corporel PC (g) et du poids relatif PR (g/100 g de poids corporel) des organes (foie, rein) chez les rats témoins et traitées par l'acide acétique, *Laurus nobilis L* (LN). et à la combinaison (LN+AA).

Paramètre	Témoins	LN	AA	LN+ AA
Poids initiale	221.2 ±43.30	231.29 ±45.89	231.4 ±47.34	227.9 ±64.12
Poids finale	247.82±40.99	256.82 ±27.25	212.5 ±46.83	223 ±39.16
Gain de poids	26.62	25.53	-18.9	-4.9
PR de foie	3,5464 ±0.13	3,774 ±0.32	4,1147 ±0.47 *	3,8186 ±0.31

PR de rein	0,6036 ±0.01	0,568 ±0.07	0,59175 ±0.07	0,5996 ±0.06
------------	--------------	-------------	---------------	--------------

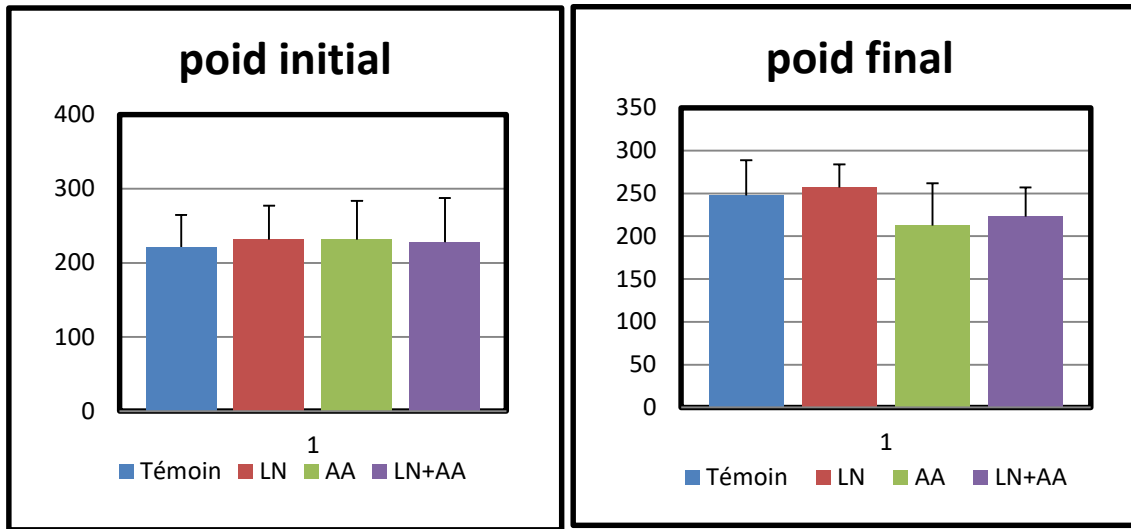


Figure 14 . Variation de poids corporel en (g) des rattes témoins et les traitées ; par L'acide acétique, *laurus nobilis L.* et la combinaison (LN+AA) après 5 jours de traitement.

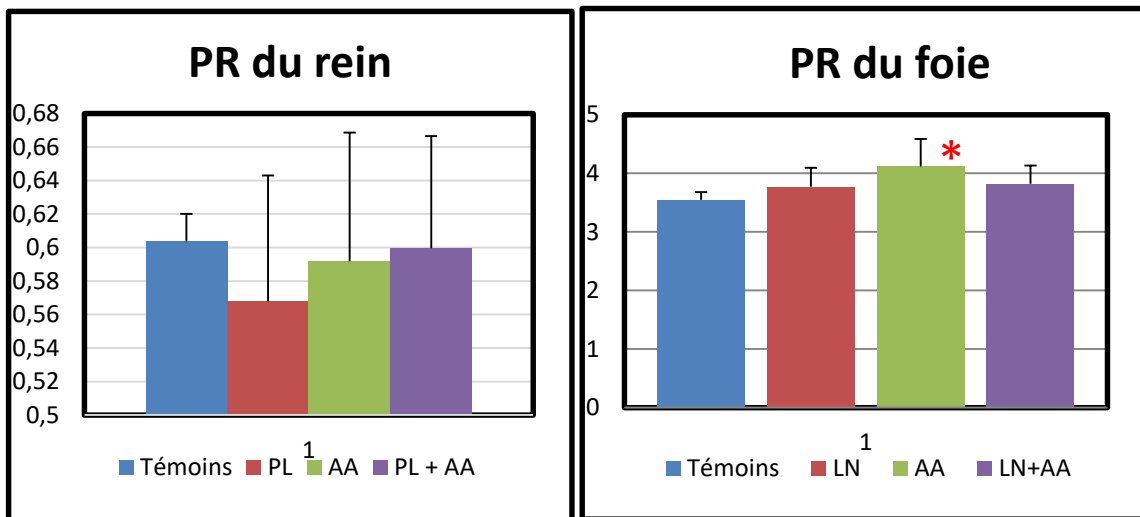


Figure 15 . Variation du poids relatif de certains organes (Foie, rein) chez les rats témoins et les traitées après 5 jours de traitement.

IV.2. Etude de quelques paramètres hématologiques

IV.2.1. Globules blancs, monocytes, éosinophiles, lymphocytes et Neutrophiles

Les résultats obtenus montrent que le traitement par l'acide acétique (AA) provoqué une augmentation significative ($P \leq 0,05$) des éosinophiles et globule blanc.

Alors que, on observe une augmentation des lymphocytes, neutrophiles mais qui n'est pas enregistrer une variation significative en comparaison avec le lot témoins.

D'après l'étude statistique on trouve une augmentation hautement significative ($P \leq 0,01$) des monocytes chez les rats traités par l'acide acétique par rapport au lot témoins. **(Voir tableau 8 et figure 16)**. Par ailleurs, aucune différence significative n'est enregistrée chez les rats traités par la LN par rapport aux rats témoins.

IV.2.2. Globules rouges, HB ,hématocrite,VGM, TCMH et CCMH, plaquettes

L'étude statistique de nos résultats montre une diminution significative avec un seuil de signification ($p \leq 0,05$) du nombre de globules rouges et des taux de l'hématocrite chez les rats traités par l'AA en comparant au lot témoin. On note aussi une légère diminution de taux d'hémoglobine, de volume globulaire moyen et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine chez les rats traitées par l'acide acétique en comparant au lot témoin, mais statistiquement reste non significative **(Voir tableau 8 figure 17)**. Par contre, une augmentation significative ($p \leq 0,05$) en l'hémoglobine et en l'hématocrite est enregistrée chez les rats traités par la combinaison (LN+AA) par rapport aux rats traités par l'acide acétique. **(Voir tableau 8 figure 17)**.

Tableau 8. Variation de quelques paramètres hématologiques chez les rats témoins et les traités par l'acide acétique, plante *Laurus nobilis L* et la combinaison (LN+AA).

Paramètre	T	L N	AA	LN+ AA
Globules blancs ($\times 10^3$ /ml)	5.654 \pm 0.76	6.604 \pm 0.37	7,332 \pm 0.46 *	6,97 \pm 0.69
Lymphocytes ($\times 10^3$ /ml)	3.924 \pm 1,16	4.144 \pm 2.04	4.884 \pm 0.89	4.57 \pm 1,13
Monocytes ($\times 10^3$ /ml)	0.412 \pm 0.13	0.424 \pm 0.43	0.728 \pm 0.09 **	0.546 \pm 0.30
Eosinophile ($\times 10^3$ /ml)	0,144 \pm 0.07	0,122 \pm 0.08	0,434 \pm 0.21 *	0,1025 \pm 0.07
Globules rouges ($\times 10^3$ /ml)	7.076 \pm 0.17	7.004 \pm 0.45	6.332 \pm 0.34 *	6.97 \pm 0.44
Taux d'hématocrite (%)	41.68 \pm 0.65	41.46 \pm 2.12	36.96 \pm 2.89 *	41.66 \pm 1.97 #
Taux d'hémoglobine (g/dl)	13 \pm 1,37	13.54 \pm 0.85	12.35 \pm 1,03	14.12 \pm 0.75 #
VGM (fl)	57.5 \pm 0.73	58 \pm 0.82	63.5 \pm 3.88	59.6 \pm 1,37
CCMH (g/dl)	32.6 \pm 0.73	32.8 \pm 0.50	31.4 \pm 1,09	33.2 \pm 0.49
TCMH (g/dl)	18.7 \pm 0.35	19 \pm 0.37	20 \pm 0.75	19.8 \pm 0.24
Plaquettes($\times 10^3$ /ml)	817.2 \pm 106.84	829.2 \pm 110.85	833.6 \pm 133.70	849 \pm 49.48

Différence significative en comparant au groupe témoin :

*P \leq 0,05 ; ** P \leq 0,01 ; *** P \leq 0,001.

Différence significative en comparant au groupe traité par l'acide acétique :

P \leq 0,05 ; ## P \leq 0,01 ; ### P \leq 0,001.

P : seuil de signification.

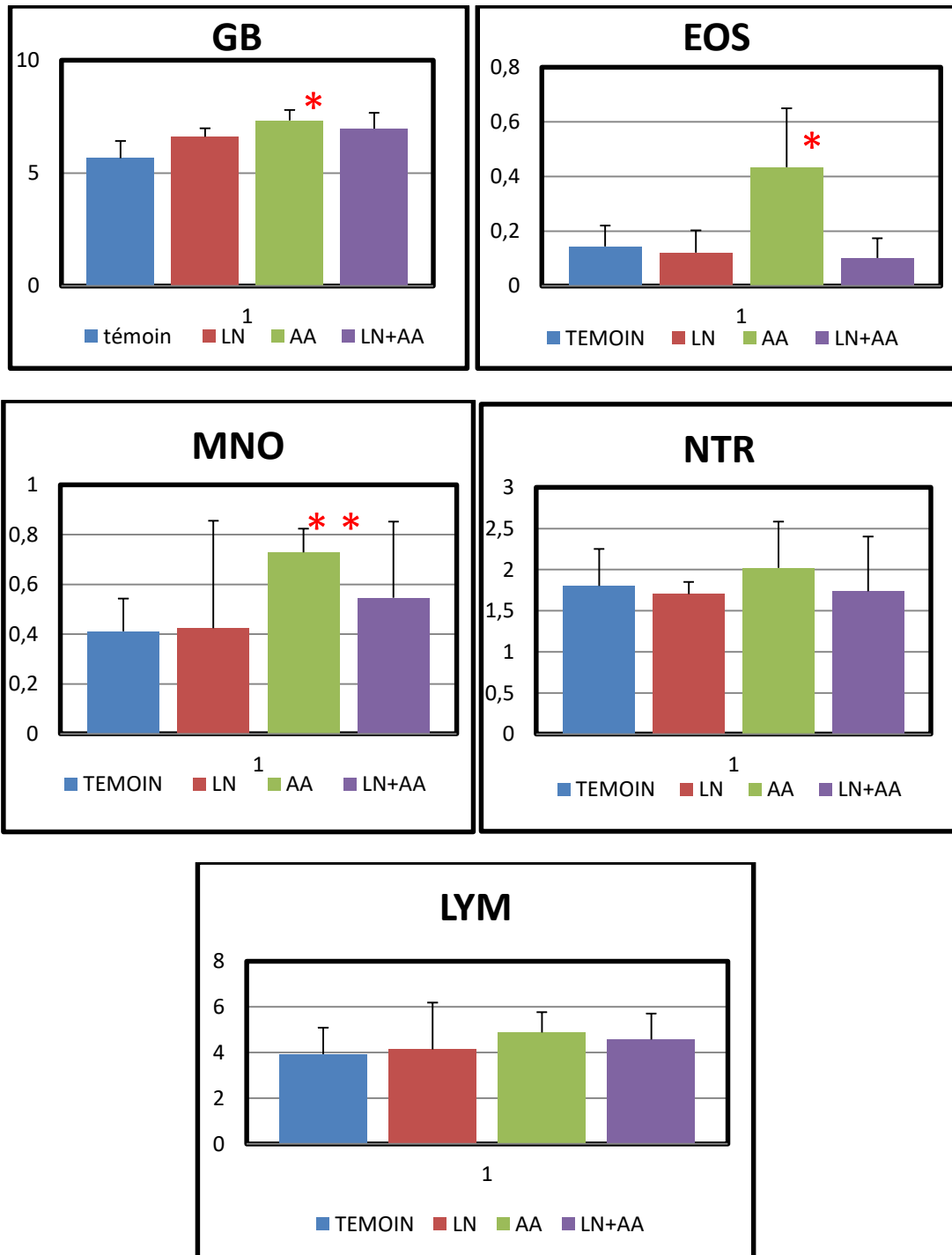


Figure 16 . Variation des globules blancs ($\times 10^3/\mu\text{l}$), des lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{l}$), MEB ($\times 10^3/\mu\text{l}$), des éosinophiles ($\times 10^3/\mu\text{l}$), monocytes ($\times 10^3/\mu\text{l}$) et

neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{l}$) chez les rats témoins et traitées, après 5 jours de traitement.

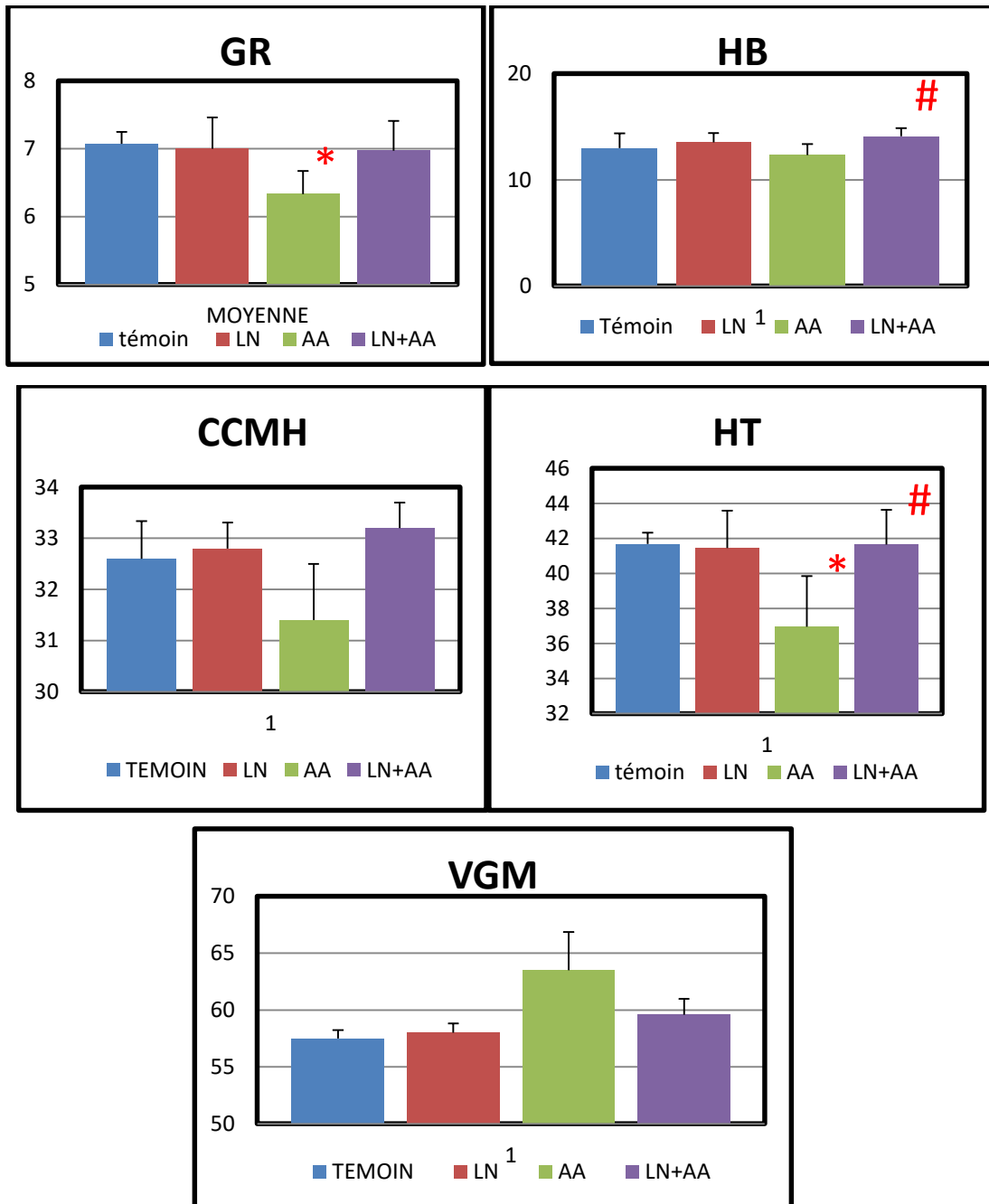


Figure 17 .Variation des, globules rouge ($\times 10^3/\mu\text{l}$), Taux d'hémoglobine (g/dl), VGM (fl), CCMH (g/dl) et hématocrites (%) chez les rats témoins et traitées, après 5 jours de traitement.

IV.3. Etude de paramètre biochimique

IV.3.1. La protéine C réactif

Les résultats obtenus montrent qu'il y'a une augmentation significative ($P \leq 0,05$) de la CRP chez les rats traité par l'acide acétique par rapport aux rats témoins.

Aucune différence significative des valeurs de la CRP n'est enregistrée chez les rats traités par la LN comparant au lot témoins.

Par ailleurs, on observe une diminution significative ($P \leq 0,05$) des taux de CRP chez les rats traités par la combinaison (LN+ AA) comparativement au lot des rats traités par l'AA (voir tab 09 et figure 18).

Tableau09. Variation de protéine C réactive chez les rates témoins et traités, par acide acétique, LN et la combinaison (LN + AA).

Paramètre	T	LN	AA	LN+AA
CRP (mg/l)	0.092±0.01	0.1±0.01	0.164±0.03 *	0.11±0.01 #

Différence significative en comparant au groupe témoin :

* $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$; *** $P \leq 0,001$.

Différence significative en comparant au groupe traité par l'acide acétique :

$P \leq 0,05$; ## $P \leq 0,01$; ### $P \leq 0,001$.

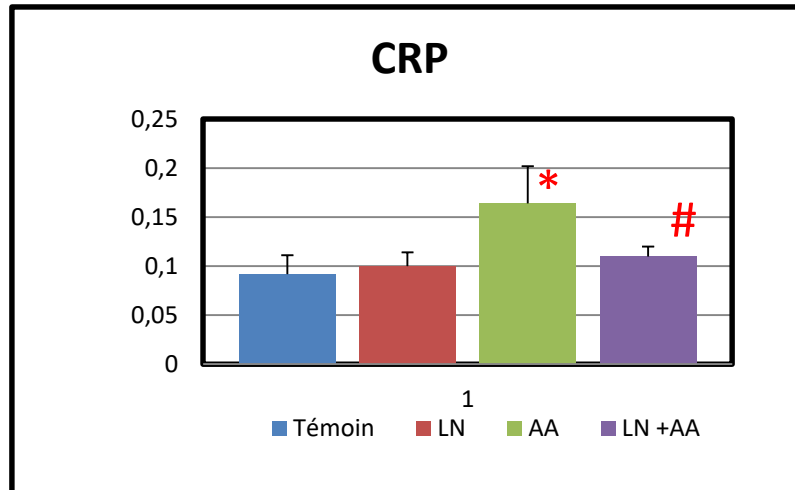


Figure 18. Variation de la CRP (mg /L) chez les rats témoins et les traitées ; après 5 jours de traitement.

IV.4. Etude macroscopique du colon des rats témoins et traitées

Les spécimens coliques des rats ont montré que l'administration intra-rectale de l'acide acétique a provoqué des dégâts macroscopiques et des dommages intenses au niveau du gros intestin qui sont traduits par : des blessures épithéliales, inflammation de la muqueuse locale, gonflement et épaissement de la paroi, sans changement de la coloration.

Par ailleurs, aucune altération n'a été détectée après les observations macroscopiques des côlons des rats témoins et les rats traitées par *Laurus nobilis L* (LN) et par la combinaison (LN+AA).

IV.5. L'étude histologique

La photomicrographie des côlons des rats traités par 2 ml/kg PC d'acide acétique 5% (v/v) par voie intra-rectale pendant 5 jours expose des changements histopathologiques graves tels que: la dégénérescence de l'épithélium associée avec l'infiltration de cellules inflammatoires dans la muqueuse et sous-muqueuse, la déplétion des cryptes. Par ailleurs, les observations microscopiques du côlon des rats témoins et Traités par LN seul ou à la combinaison (LN+AA) ont montré une couche de

mucus et des cryptes normales et aucune infiltration leucocytaire. (voir la figure 19).

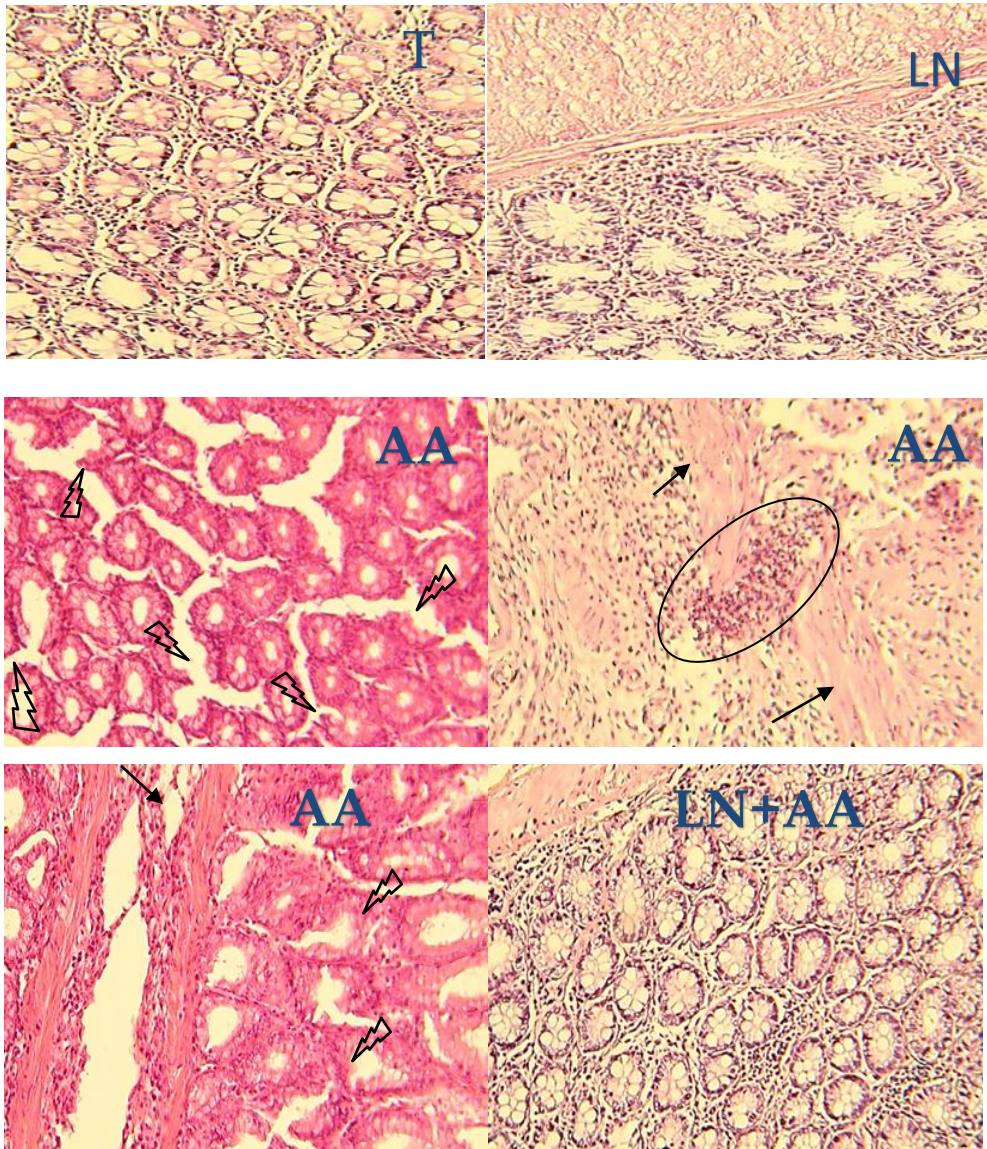


Figure 19. Les coupes histologiques de côlon distal d'un rat témoin (T) et traités par l'extrait méthanolique de *Laurus nobilis* L (LN), l'acide acétique (AA) et par la combinaison (LN/AA) colorées à Hématéine-Eosine 100X.

⚡ Destruction des cryptes ; ○ Infiltration de cellules inflammatoires ; ↓ épithélium de surface dégénéré .

DISCUSSION



Notre étude est réalisée avec une dose de 250 mg/Kg PC de l'extrait méthanolique de la plante *laurus nobilis L.* et la dose de 2 ml/kg PC d'acide acétique à 5% en se référant aux travaux effectués par (Gazwi et al., 2020) et (Kolgazi et al., 2013 ; Elsayed Ashry et al., 2016) respectivement.

Un des modèles généralement utilisés pour étudier l'inflammation colique est la colite induite par l'acide acétique chez le rat (Macpherson et Pfeiffer, 1976 ; 1978). Cette colite expérimentale est semblable à celle induite chez l'être humain dans certains aspects ; l'inflammation aiguë avec infiltration de neutrophile et une grande formation de métabolites d'acide arachidonique (Krawisz et al., 1984 ; Pfeiffer, 1985 ; Sharon et Stenson, 1985).

La détection de l'inflammation, les lésions intestinales et la quantification de leur sévérité sont appréciés à l'aide de différents critères ; Les plus classiques sont ; la mortalité, la perte de poids corporel de l'animal, l'aspect macroscopique, l'intensité de l'infiltration et l'élévation de marqueurs biochimiques (TNF α , Interleukine 1) dans l'intestin permet d'apprécier globalement l'intensité de la réaction inflammatoire (Nancey et al., 2008).

Premièrement, d'après les résultats obtenus dans notre expérimentation, l'administration de 2ml/kg d'acide acétique comme un agent pro-inflammation par voie intra-rectale chez les rats femelles de la souche Wistar a provoquée :

- ✓ Une diminution de la croissance corporelle par rapport à celle des témoins. Le changement du poids corporel est utilisé comme un indicateur des effets indésirables des composés chimiques (Hilaly et al., 2004). La perte du poids est corrélée à l'état physiologique de l'animal et peut être expliquée aussi par la réduction de la consommation des aliments.
- ✓ Une augmentation du poids relatif du foie a été observée chez les rats recevant l'acide acétique. La variation du poids des organes internes est un bon indice pour l'évaluation de la toxicité d'une substance (Teo et al. 2002). Le foie, les

reins sont les premiers organes affectés par la réaction métabolique provoquée par ce produit chimique (Jothy et al.2011).

Une autre étude, montre que l'augmentation du poids relatif d'un organe peut être liée à une congestion par réservation du sang dans le tissu, l'hypertrophie tissulaire (Rasekh et al., 2008) ou par la présence d'un infiltrat inflammatoire (Betti et al.,2012).

L'analyse des populations cellulaires circulantes montre :

- ✓ Une diminution des GR, HGB, HCT, et de VGM chez les rats traités par l'acide acétique e par rapport aux témoins. Cette diminution témoigne l'installation d'une anémie, cette anémie est due à la surproduction de radicaux libres par l'acide acétique, ces RLs vont s'attaquer aux membranes des GR conduisant à leur lyse et par conséquent à une diminution de leur nombre avec une modification des HGB, HCT et VGM.
- ✓ Une augmentation importante des GB, lymphocytes, neutrophiles, monocytes, et éosinophiles par rapport aux témoins.

En effet, les rats exposés à l'acide acétique mobilisent toute ces capacités de défense pour lutter contre la présence de cet agent pathogène dans son organisme (Karmakar et al., 2000). Ce qui explique d'ailleurs l'augmentation de l'ensemble des cellules immunitaire dans notre expérimentation, ce qui confirme aussi l'implication directe de ces cellules dans la défense immunitaire contre les agents pathogènes.

En revanche, on a observé chez les rats traités par la combinaison (LN+AA) une amélioration de certains paramètres (retour à la normale d'HGb et Hématocrite), cela est dû à la richesse de cette plante en molécules antioxydantes comme les polyphénols et les flavonoïdes, qui ont un pouvoir protecteur contre les effets délétères des RLs.

L'analyse statistique de la CRP a permis de constater une augmentation de ces valeurs chez les rats traités par l'AA, témoignant de la présence d'une inflammation.

En effet la CRP est un paramètre précoce mais non spécifique de l'inflammation sa concentration s'élève dès la 6ème heure de l'inflammation. En moyenne, elle devient pathologique 24 heures après le début de l'inflammation et se normalise rapidement après la disparition de la source de l'inflammation (**Borghini et al., 2013**). Elle est donc un marqueur biologique stable pour détecter une inflammation à un stade précoce.

L'étude macroscopique du côlon a révélé que l'administration intra-rectale de l'acide acétique à 5% provoque une acidification intracellulaire massive entraînant des dommages intenses dans le gros intestin (**Souza et al., 2016**). Ces dommages sont traduits par le changement de l'épaisseur du côlon en raison des érosions, des blessures épithéliales et de l'inflammation de la muqueuse locale et la sous muqueuse (**Minaiyan et al., 2006 ; Mustafa et al., 2006 ; Tsianos et al., 2009**),

Les changements observés résultent de l'activation des cellules immunitaires résidentes et l'infiltration des cellules inflammatoires circulantes (**Podolsky, 2007 ; Abraham et Cho, 2009**).

En effet, la réponse inflammatoire a été classée en fonction de l'étendue de la destruction de la muqueuse normale : l'architecture, la présence et le degré de l'infiltration cellulaire, l'épaississement et la présence ou l'absence des cryptes.

L'observation microscopique des intestins (côlon) des rats traités par l'acide acétique a montré de profonds changements histopathologiques : une rupture de l'épithélium intestinal avec ablation des cryptes, la présence d'ulcération, une destruction de l'architecture épithéliale, et une infiltration de cellules inflammatoires dans la muqueuse, ce qui concorde les travaux réalisés par (**Simkin et al., 2000 ; Kolgazi et al., 2013 ; Ashry et al., 2016**).

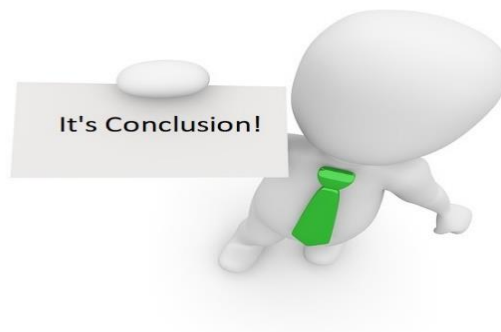
Dans un second temps, d'après les résultats obtenus dans notre expérimentation, on peut dire aussi que le Co-traitement par l'extrait méthanolique de *Laurus nobilis* avec l'acide acétique a fourni une protection significative aux paramètres étudiés (poids corporel, les poids relatifs de certains organes cibles, quelques paramètres hématologiques, CRP et même au niveau des coupes histologiques) qui ont été altérés en présence d'acide acétique seul.

Cette protection est expliquée par la richesse de cette plante en composés bénéfiques comme les polyphénols (Acide phénylacrylique, carbonique : libres ou estérifiés, acides p-coumarique, fénulique, sinapique, gentisique et vanillique) (Barla et al., 2007), et les flavonoïdes principalement (la rutine, l'isoquercitrine, l'hypéroside et kaempférol-3 rhamnoside et 3- arabinoside. Le kaempférol-3-rhamnoside, 2-p-coumaroyles) (Fiorini et al., 1998 ; Kang et al., 2002), qui ont un pouvoir anti-oxydant puissant et sont capables de réduire de manière significative l'inflammation colique.

En plus, Demo et al. (1998) ainsi que Gomez-Coronado et al. (2004) ont montré la richesse des feuilles de *Larus nobilis* par les tocophérols (vitamine E), principalement la gamma- tocophérol, ce dernier est un antioxydant très connu.

Ces résultats sont en relation avec les travaux de Boutoumou et Ziat. (2020) dans lesquels le pouvoir antioxydant et antiinflammatoire des feuilles de *Laurus nobilis* a été testé *in vitro* et ont démontrés que l'extrait méthanolique de cette plante a une activité inhibitrice de la dénaturation de BSA supérieure à 92%, de plus, l'extrait possède une activité antioxydante très élevée. Ces activités sont liées en grande partie à la composition des extraits en composés phénoliques, particulièrement les acides phénoliques et les flavonoïdes cités auparavant.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES



Conclusion générale et perspectives

Les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme une source de matières premières essentielles pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments.

Certaines plantes possèdent des effets antiinflammatoires bénéfiques pour les maladies humaine ou animale.

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressées par l'étude de l'effet thérapeutique de *Laurus nobilis L*, vis-à-vis la colite induite par l'acide acétique chez des rats femelles de la souche Wistar

Les résultats obtenus de cette étude montrent que l'administration de l'acide acétique à 2 ml/kg de poids corporel par voie intra-rectale chez les rats pendant 5 jours, a provoqué des perturbations dans la plupart des paramètres étudiés :

- ❖ Une diminution du poids corporel durant la période de traitement
- ❖ Une augmentation de poids relatif de organes étudiés (foie, reins) .
- ❖ Une augmentation des taux de CRP

En ce qui concerne l'étude des paramètres hématologiques, on a enregistré :

- Une augmentation du nombre de Globules blancs, éosinophiles et monocytes
- Une diminution des Globules rouges, hémocrite et HGB.

Par ailleurs, le Co-traitement des rats par 250 mg/kg de poids corporel d'extrait méthanolique de *Laurus nobilis L* avec l'acide acétique a amélioré la plupart des paramètres étudiés et a atténué l'inflammation colique. Cette amélioration est due aux effets antioxydant et anti-inflammatoire de cette plante.

Cette étude préliminaire mérite d'être approfondie et utilisée comme un point de départ pour de nouvelles recherches dans lesquelles on propose :

- Prolonger la durée du traitement ;
- Doser autres paramètres de stress oxydatif comme ; le glutathion, la catalase, la GST, SOD,...

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- Identifier les molécules bioactives de notre plante pour mieux comprendre les mécanismes d'adaptation vis-à-vis l'inflammation

BIBLIOGRAPHIE



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abbel M, Alric L, Cantagrel A, Delisle B. (2011). Réaction Inflammatoire : Aspects Biologiques et Cliniques. Conduite à Tenir. Université Paul Sabatier Toulouse France. p 4.

Abraham C, Cho JH. (2009). IL -23 and autoimmunity: new insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annual review of medicine*, vol. 60, p 97-110.

Anton R, Lobstein A. (2005). Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Edition. Paris : de Tec & Doc.

Aqilikhorasani MS. (1992). Collection of drugs (Materia media). , *Enqelab-e-Eslami Publishing and Educational Organization Tehran*. Pp : 624-630.

Ashry EE, Abdellatief RB, Mohamed AE , Kotb HI. (2016). Protective Effect of Ketamine against Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. *Pharmacology and Pharmacy*, vol. 7, n°1, p9.

Barnes PJ. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*, vol.94, p 557-572.

Barla A, Topçu G, Oksuz S, Tumen G, Kingston, DG. (2007) .Identification of cytotoxic sesquiterpene from *Laurus nobilis* L. *Food chemistry*, Vol. 104, n° 4, p 1478-1484.

Bello G. (2008). Etude des effets de la protéine C-réactive sur certains aspects de la biologie des cellules mononuclées circulantes et des monocytes humains. Implications pour la physiopathologie des maladies cardiovasculaires. Thèse présentée pour l'obtention du grade de docteur : Biologie Moléculaire : Université Henri Poincaré- Nancy.

Beloud A. (2001) - Plantes médicinales d'Algérie. Office des publications universitaires. Alger, p124.

Beloued A. (2005). Plantes médicinales d'Algérie .5ème édition. Ben aknoun Alger.P124-125.

Betti, A. H., Stein, A. C., Dallegrove, E., Wouters, A. T. B., Watanabe, T. T. N., Borghini, T., Laurence, V et Dagmar, K. (2013). Fiche technique Protéine C réactive ,

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Borghini T, Vernez L, Kessler D. (2013). Protéine C réactive (CRP) et Vitesse de sédimentation (VS). CSCQ.

Bouchaale I, Kahalerras A, Zouaoui S. (2015). Etude comparative de l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *Laurus nobilis* de deux régions (Algérie et Tunisie). Diplôme de la fine étude : Science de la nature et de la vie : Université 08 mai 1945 de Guelma.P17.

Cathy C Lee MD MS, Simin Liu MD ScD. (2008). Role of Inflammatory Cytokines in Type 2 diabetes. *Review of endocrinology*. p 19-21.

Chenafa. (2015). Anatomie du colon. Service d'anatomie normale CHU Oran. P 1-4.

Cosentino F, Luscher T. F. (2002). Les mécanismes moléculaires de la dysfonction endothéliale dans le diabète. FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES – JOURNÉES DE DIABÉTOLOGI; 34-40.

Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr.(1991). Endothelial expression of mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 251 : 788-791

Das K, Tiwari RKS, Shrivastava DK. (2011). Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: current methods and future trends. *Journal of Medicinal Plants Research*, vol.4, n°2, p 104-111.

Davoine F, Lacy P. (2014). Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Frontiers in Immunology*, Vol. 5, p 570.

Demir V, Guhan T, Yagcioglu AK, Degirmencioglu A. (2004). Mathematical modeling and the Determination of some Quality Parameters of Air dried Bay leaves. *Biosystems Engineering*, Vol .88, n° 3, p325-335.

Dieng, C. (1993). Contribution à l'étude de *Khayasene galensis* (DESR.) A. JUSS (Meliaceae). Thèse Pharmacie, Dakar ; p.109.

ElsayedAshry, E., BakheetAbdellatif, R., Elrefaiy Mohamed, A., Espinosa et Chillet. (2010). Immunologie. Paris : Ellipses, p 123, 130, 131, 137, 141, 151.

Fiorini C, Daid B, Fourastet I, Vercauteren J. (1998). Acylated kaempferol glycosides from *Laurus nobilis* leaves. *phytochemistry*, Vol.41, n°5, p 821-824.

Fiocchi, C. (1998). Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 115(1), 182-205.

Gallot D. (2006). Anatomie chirurgicale du côlon. EMC, Techniques chirurgicales - Appareil digestif, p 1-8 [Article 40-535].

Gosling JA. (2003). Anatomie humaine: atlas en couleurs. 2e édition. Bruxelles : de boeck et Larcier. p 161-165.

Herbert S. (2004). Les sciences de l'artificiel. Seq 6 : réaction immunitaire. Paris: Gallimard.

Hilaly J, Israili ZH, Lyoussi B. (2004). Acute and chronic toxicological studies of *Ajugaiva* in experimental animals. *Journal of ethnopharmacology*, vol.91, n°1, p 43-50.

Hur, S. J., Kang, S. H., Jung, H. S., Kim, S. C., Jeon, H. S., Kim, I. H., & Lee, J. D. (2012). Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease. *Nutrition research*, vol. 32, n°11, p 801-816.

Iserin P. (2001). Larousse Encyclopédie des plantesmédicinales. Edition. Paris : de Larousse.P10-335.

Iserin P. (2001). Encyclopédie des plantes médicinales. Tome 2 Edition. Londres :de Larousse.P143- 225-226.

Janssens G. (2006). Répertoire d'analyses de Biologie clinique. 3^e édition. p 49-81 •

Jothy, S. L., Lee, W et al. (2011). *Journal of Medicinal Plants Research*

Jurjus, A. R., Khoury, N. N et Reimund, J. M. (2004). Animal models of inflammatory bowel disease. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 50(2), 81-92.

Karmakar R, Bhattacharya R, Chatterjee M. (2000). Biochemical, haematological and histopathological study in relation to time-related cadmium-induced hepatotoxicity in mice. *Biometals*.vol. 13, p 231-239. p17.

Kivçak B, Mert T. (2002) Preliminary evaluation of cytotoxic properties of *Laurusnobilis* leaf extracts. *Fitoterapia*, Vol. 73, p 242-243.

Kierszenbaum AL. (2006). Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique. 1e édition. Bruxelles : De Boeck Supérieur, p 438.

Kolgazi M, Uslu U, Yuksel M, Velioglu-Ogunc A, Ercan F , Alican I. (2013).The Role of cholinergic anti-inflammatory pathway in acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *Chemico-biological interactions*, vol.205, n°1, p72-80.

Krawisz, J. E., Sharon, P et Stenson, W. F. (1984).Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. *Gastroenterology*, 87(6), 1344-1350.

Laydyarts P.M., Whelan A., Fanger M.W., (2000). Essentiel en immunologie. Edition Berti. 107, 139-145.

Libby P MD, Ridker P M MD MPH. (2004). Inflammation and Atherosclerosis: Role of C-Reactive Protein in Risk Assessment. *The American Journal of Medicine* Vol.116 (6A), p 9S-16S.

MacPherson, B et Pfeiffer, C. J. (1976). Experimental colitis. *Digestion*, 14(5-6), 424-452.

MacPherson, B. R et Pfeiffer, C. J. (1978). Experimental production of diffuse colitis in rats. *Digestion*, 17(2), 135-150

Male D. (2005). Immunologie. 4e édition. Bruxelles : de boeck et Larcier. p 79.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Mathieu, M ; Guimezanes, A. (2011). Inflammation et maladie.

Messaoudi S(2008)-Les plantes médicinales. Troisième édition, Dar Elfikr.

Meziti H. (2009). Evaluation de l'effet anti-inflammatoire et antioxydant des extraits de *Malva parviflora* L. Mémoire de magister : Biochimie et physiologie expérimentale : Université Ferhat Abbas -SETIF-p 1.

Minaiyan M, Ghannadi A, Karimzadeh A. (2006).Anti -ulcerogenic effect of ginger (rhizome of *Zingiber officinale* Roscoe) on cystemine induced duodenal ulcer in rats. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*,vol. 14,n°2, p 97-101.

Mohr K, lüllmann H, Ziegler A, (2001). Atlas de poche de pharmacologie. 2^e édition. Paris : *Flammarion, Médecine-Science* .p 384.

Mustafa A, El-Medany A, Hagar HH, El-Medany G. (2006). Ginkgo biloba attenuates mucosal damage in a rat model of ulcerative colitis. *Pharmacological research*,vol. 53, n°4, p 324-330.

Nancey, S., Hacini, F., Durand, P. Y., Milhau, N., Kaiserlian, D et Flourié, B.(2008). Apport des modèles animaux d'inflammation intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépto-Gastro and Oncologie Digestive*, 15(1),33-41.

Neuman, M. G. (2007). Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Translational Research*, 149(4), 173-186.

Nevers P. (2017). Sémiologie des altérations de l'état de santé. 1e édition. Louvain la neuve : de Boeck supérieur. p 12.

Nicolas JF, Florence C, Jean T. (2001). Immunologie clinique et allergologie.

Aspirine et AINS : intolérance et allergie. Paris : John Libbey Eurotext. p 55-58.

Noack M. (2016). IL-17/Th17 au cours de l'inflammation chronique : criblage des interactions cellulaires . thèse de doctorat : immunologie : université claudes bernard Lyon 1.p 10.

Onolfo. (2012). Histologie du tube digestif. UE 3 App. Digestif. p 12-15.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Orliaguet G, Gall O, Benabess-Lambert F. (2013). Nouveautés concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, vol. 17, n°5, p 228-237.

Payne DNR, Adcock IM (2001). Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatric Respiratory Reviews*, vol. 2, p 145-150.

Pfeiffer, C. J. (1985). Animal models of colitis. In *Animal Models of intestinal disease*. (Ed. C. J. Pfeiffer). 148-155, CRC Press, Florida

Pick A, Clark J, Kubstrup C, et al. (1998). Role of apoptosis in failure of β -cell mass compensation for insulin resistance and β -cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* ; 47: 358-64.

Podolsky DK. (2007). Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, vol. 347, p 417-429.

Poitou C., K. Clément, (2005). Le tissu adipeux : un acteur majeur du syndrome inflammatoire de l'obésité ? inflammation et obésité; 1-6.

Prin L, Hachulla E, Hennace B. (2004). *Immunologie de Jean Pierre REVILLARD*. 4 e édition. Bruxelles : de boeck et Larcier.

Prin L, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, Bouletreau P; 2009; Available from:

http://w3med.univlille2.fr/inflammation/documents/Immuno_1.pdf

Quezel P, Santa S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions Désertiques Méridionales. Tome I Edition. Paris : Centre National de la Recherche Scientifique. P565.

Rankin JA. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, Vol. 15, n°1, p 3-17.

Rasekh, H. R., Nazari, P., Kamli-Nejad, M et Hosseinzadeh, L. (2008). Acute and subchronic oral toxicity of *Galega officinalis* in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 116(1), 21-26.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Regnault J. P. (1992). Immunologie générale. 5ème Edition Décarie. 278-296

Romano B, Iqbal AJ, Maione F. (2015). Natural anti-inflammatory products/compounds : Hopes and reality. *Mediators of inflammation*.

Rousselet MC, Vignaud JM, Hofman P, Chatelet F P. (2005) .Inflammation et pathologie inflammatoire (chapitre 3) .G:/chapitre3inflammation.htm.

Russell BM, Gabriel SE. (2001). Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, vol. 15, n°5, p 739-753.

Sayyah M, Valizadeh J, Kamalinejad M. (2002). Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylenetetrazole- and maximal electroshock-induced seizures. *Phytomedicine*, Vol. 9, n°3, p 212-216.

Sharon, P., et Stenson, W. F. (1985). Metabolism of arachidonic acid in acetic acid colitis in rats: similarity to human inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 88(1), 55-63. RP) et Vitesse de sédimentation (VS). Bourg

Simkin GO et al. (2000). IL-10 contributes to the inhibition of contact hypersensitivity in mice treated with photodynamic therapy. *J Immunol*, vol. 164, n°5, p 2457-62.

Souza Araújo, D. F., Guerra, G. C. B., Araújo Júnior, R. F., Araújo, A. A., Assis, P. O. A., Medeiros, A. N., ... & do Egypto, R. D. C. R. (2016). *Journal of dairy science* 99

Strober, W., Fuss, I. J et Blumberg, R. S. (2002). The immunology of mucosal Models of inflammation. *Annual review of immunology*, 20(1), 495-549.

Teo YY, Small KS, Kwiatkowski DP• (2010). *Methodological challenges of genome-wide association analysis in Africa*. *Nature Reviews Genetics*, vol.11, n°2, p 149-160.

Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. (1990). Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in aorta. *J Clin Invest*; 83: 929-32.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Tsianos EV, Katsanos K. (2009). Do we really understand what the immunological disturbances in inflammatory bowel disease mean? *World journal of gastroenterology: WJG*, vol.15, n°5, p 521●

Volanakis JE. (2001). Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology*, vol. 38, p 189-197.

WATSON L., M.J. DALLWITZ. (1992) - « The families of flowering plants : descriptions, illustrations, identification, and information retrieval (Version: 20 Mai 2010) Agiosperm Families. <http://delta-intkey.com>.

Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. (1998). Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 97: 108-112.

YAKHLEF G. (2010) - Etude de l'activité biologique des extraits de feuilles de *Thymus vulgaris* L. et *Laurus nobilis* L. Thèse Magister. Université EL hadj Lakhdar - Batna, p78.

Zerbato M. (2010). Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie. thèse Présentée pour obtenir le Diplôme ;Etat de Docteur:Pharmacie : Université Henri Poincaré - Nancy 1.

Sites-Web consultés

https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-cellules-appartenant-au-systeme-immunitaire-inne-et-adaptatif-dapres-4_fig1_281470876.

https://www.researchgate.net/figure/Schema-du-gros-intestin-DRA-06_fig5_269092694.

<http://moodle.sorbonne-paris-cite.fr/mod/page/view.php?id=1339>.

RÉSUMÉ



RÉSUMÉ

L'objectif de notre travail est d'évaluer *in vivo* l'effet protecteur et anti-inflammatoire de l'extrait brut des feuilles de *Laurus nobilis* L sur un modèle d'inflammation colique induite par l'acide acétique chez les rats femelles de la souche Wistar.

Pour cela, les 20 rats femelles, ont été répartis équitablement en 4 lots ; le premier servant témoin, le deuxième (LN) a reçu par gavage 250 mg /kg PC d'extrait méthanolique de la plante *Laurus nobilis* L, le troisième (AA) lot traité par 2 ml/kg PC d'acide acétique à 5% par voie rectal, cependant, le quatrième lot traité par la combinaison (LN+AA) avec les mêmes doses de 2^{ème} et 3^{-ème} respectivement.

Après 5 jours de traitement, les résultats obtenus montrent de l'administration de l'acide acétique est à l'origine de plusieurs anomalies qui se traduisent par : la perte de poids ; une augmentation de poids relatif des organes étudiés (foie, rein) ; un changement notable dans les paramètres hématologiques (GR, GB, HCT et HG ...) ; Il a même induit des altérations macroscopiques ; histologique et dommages intenses au niveau du gros intestin.

Cependant, Le traitement par l'extrait méthanolique de *Laurus nobilis* L avant l'administration d'acide acétique a atténué l'intensité de la colite expérimentale induite par l'acide acétique. Ceci est dû à la richesse de cette plante en composés bénéfiques en termes de la rutine, l'isoquercitrine et la vitamine E ayant tous une activité anti-inflammatoire et anti-oxydante considérable. Ou plutôt à l'effet synergique de tous ses constituants bioactifs.

En conclusion, on peut considérer que l'atténuation de l'inflammation colique et les perturbations enregistrées avec l'acide acétique semble possible par le renforcement des défenses anti-oxydantes d'organisme, par la supplémentation orientée vers les plantes médicinales à fort potentiel protecteur.

Mots-clés : Acide acétique ; Effet protecteur ; Extrait méthanolique ; Inflammation ; *Laurus nobilis* ; Rats.

Abstract

The aim of this work is to evaluate in vivo the protective and anti-inflammatory effect of the raw extract of Laurus nobilis leaves, on a model of colic inflammation induced by acetic acid in female rats of wistar stump.

For this, the 20 female rats were divided equally into 4 lots; the first serving as a control, the second

(LN) received by gavage 250 mg / kg BW of methanolic extract of the plant Laurus nobilis L, the third (AA) lot treated by 2 ml / kg BW of acetic acid 5% rectally, however, the fourth batch treated by the combination (LN + AA) with the same doses of 2nd and 3rd respectively.

After 5 days of treatment, the results obtained show the administration of acetic acid is at the origin of several abnormalities that result in: weight loss; an increase in the relative weight of the organs studied (liver, nothing); a noticeable change in haematological parameters (GR, GB, HCT and HG ...); It even induced macroscopic alterations; histological and intense damage to the large intestine.

However, treatment with laurus nobilis L methanolic extract prior to acetic acid administration attenuated the intensity of experimental acetic acid-induced colitis. This is due to the richness of this plant in beneficial compounds in terms of rutin, isoquercitrin and vitamin E all having considerable anti-inflammatory and antioxidant activity. Or rather to the synergistic effect of all its bioactive constituents.

In conclusion, it can be considered that the attenuation of colonic inflammation and the disturbances recorded with acetic acid seems possible by strengthening the body 's antioxidant defenses, by supplementation oriented towards medicinal plants with high protective potential.

Keywords: *Acetic acid; Protective effect; Methanolic extract; Inflammation; Laurus nobilis; Rats.*

الملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة التأثير الوقائي و النشاط المضاد للالتهابات للمستخلص الخام لأوراق نبات *Laurus nobilis L* ضد الالتهاب القولوني الناجم عن حمض الخل لدى الفئران الإناث من سلالة Wistar .

لهذا، تم تقسيم 20 جرذان بالتساوي إلى 4 مجموعات. الأولى كعنصر شاهد، والثانية تلقت عن طريق الفم 250 مغ / كجم من المستخلص الميثانولي لنبات *Laurus nobilis L* . والثالثة تمت معالجتها بجرعة 2 مل / كجم من وزن الجسم من حمض الخل 5% عن طريق الحقن داخل المستقيم، أما الرابعة فقد تمت معالجتها بكل من (LN + AA).

النتائج المتحصل عليها بينت أن حمض الخل هو مصدر للعديد من الاضطرابات و التي ترجمت بـ : انخفاض في وتيرة نمو الجسم مقارنة بالفئران الشاهدة، زيادة نسبية في وزن بعض الاعضاء (الكبد و الكليه) ، كما أدى إلى تغير ملحوظ في بعض المؤشرات الدموية و البيوكيميائية (. GR, GB, HCT, HG, CRP) كما تسبب هذا الحمض في تشوهات خطيرة واضحة بالعين المجردة وكذا على مستوى التشريح النسيجي للقولون.

في حين، أن العلاج بالمستخلص الميثانولي لنبات *Laurus nobilis L* قبل إعطاء حمض الخل قلل من شدة الاختلالات وأمن الحماية من الالتهاب الحاد القولوني ، مما يدل بوضوح على الدور الوقائي لهذا النبات ضد الالتهابات والأكسدة الناجمة عن هذا الحمض ويرجع ذلك إلى ثراءه بمركبات أساسية مفيدة *la vitamine E و - rutine, l'isoquercitrine*

وعلى ضوء ما تقدم، يتضح لنا بأن التأثيرات الالتهابية لحمض الخل يمكن تحسينها، بتعزيز النظام الدفاعي المضاد للأكسدة و هذا باضافة بعض النباتات الطبيعية

الكلمات الدالة: حمض الخل، المستخلص الميثانولي ، التهاب القولون،.

Année universitaire : 2020/2021

**Présentée par : BENAMER Romaiassa
CHERCHAR Chiraz**

L'activité anti-inflammatoire de *Laurus nobilis L* sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche wistar

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en : Biochimie

RÉSUMÉ

L'objectif de notre travail est d'évaluer *in vivo* l'effet protecteur et anti-inflammatoire de l'extrait brut des feuilles de *Laurus nobilis L* sur un modèle d'inflammation colique induite par l'acide acétique chez les rats femelles de la souche Wistar.

Pour cela, les 20 rats femelles, ont été répartis équitablement en 4 lots ; le premier servant témoin, le deuxième (LN) a reçu par gavage 250 mg /kg PC d'extrait méthanolique de la plante *Laurus nobilis L*, le troisième (AA) lot traité par 2 ml/kg PC d'acide acétique à 5% par voie rectal, cependant, le quatrième lot traité par la combinaison (LN+AA) avec les mêmes doses de 2^{ème} et 3^{-ème} respectivement.

Après 5 jours de traitement, les résultats obtenus montrent de l'administration de l'acide acétique est à l'origine de plusieurs anomalies qui se traduisent par : la perte de poids ; une augmentation de poids relatif des organes étudiés (foie, rein) ; un changement notable dans les paramètres hématologiques (GR, GB, HCT et HG ...) ; Il a même induit des altérations macroscopiques ; histologique et dommages intenses au niveau du gros intestin.

Cependant, Le traitement par l'extrait méthanolique de *Laurus nobilis L* avant l'administration d'acide acétique a atténué l'intensité de la colite expérimentale induite par l'acide acétique. Ceci est dû à la richesse de cette plante en composés bénéfiques en termes de la rutine, l'isoquercitrine et la vitamine E ayant tous une activité anti-inflammatoire et anti-oxydante considérable. Ou plutôt à l'effet synergique de tous ses constituants bioactifs.

En conclusion, on peut considérer que l'atténuation de l'inflammation colique et les perturbations enregistrées avec l'acide acétique semble possible par le renforcement des défenses anti-oxydantes d'organisme, par la supplémentation orientée vers les plantes médicinales à fort potentiel protecteur.

Mots-clés: Acide acétique ; Effet protecteur ; Extrait méthanolique ; Inflammation ; *Laurus nobilis* ; Rats.

Jury d'évaluation :

Présidente du jury :	Mr NOUADRI.T.	(MCA - UFM Constantine1).
Rapporteur :	Mme KLIBET .F.	(MCB - UFMConstantine 1)
Examinatrice :	Mme TENIOU. S.	(MAA - UFM Constantine1).

Date de soutenance : 23 /09/2021