

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biochimie et biologie  
cellulaire et moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم البيوكيمياء وعلم الأحياء 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

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Etude expérimentale *in vivo* sur les deux plantes médicinales  
*Paronychia argentea. L* et *Achillea sp***

---

**Présenté par :** MEZIANI Aya  
MEZITI Nadhira

**Le 25/06/2023**

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Dr MOUSSAOUI Samira MCB Université frère Mentouri Constantine 01  
**Encadreur :** Dr MADI Aicha MCB université frère Mentouri Constantine 01  
**Examineur :** Dr HALMI Sihem MCA université frère Mentouri Constantine 01

**Année universitaire  
2022 – 2023**

# REMERCIEMENT

Nous tenons tout d'abord à remercier chaleureusement notre encadrante, Dr. MADI Aicha, Maîtres de conférences (B) à l'Université Frères Mentouri Constantine 1. Ses conseils avisés, son encadrement rigoureux et son dévouement ont été essentiels tout au long de ce projet. Sa disponibilité et sa passion pour la recherche nous ont grandement inspirés et ont contribué à l'enrichissement de nos connaissances.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à Dr. Moussaoui Samira (MCB) à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Nous souhaitons également adresser nos remerciements à Dr. Helmi Sihem (MCA) à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous souhaitons également remercier Dr. ZEGHAD Nadia (MCA) à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, pour sa collaboration précieuse et ses conseils éclairés.

Enfin, nos remerciements vont à Dr. MAAMERI Zineb (MCA), pour son expertise et sa contribution significative à ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de master.

# Dédicace

*Je dédie à vous tous, en témoignage de ma gratitude et de mon amour pour ma famille.*

*À moi-même, je suis fière des efforts que j'ai déployés pour accomplir ce mémoire. C'est grâce à ma détermination et à ma persévérance que j'ai pu atteindre cet objectif.*

*À mes chers parents*

*Je vous suis profondément reconnaissant(e) pour votre soutien indéfectible. Je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

*À ma sœur Bouchra et à mes frères Mohamed et Aymen et À ma plus belle amie  
Haci Hadjer et ma binôme Nadhira*

*Vous êtes mes complices, mes confidents et mes meilleurs amis. Je vous suis reconnaissant(e) pour votre soutien et votre fierté à mon égard.*

*Que cette petite dédicace soit le témoignage de mon amour, de ma reconnaissance et de ma gratitude envers vous tous. Notre lien familial est précieux et je suis honorée de vous avoir à mes côtés. Merci d'avoir toujours été là pour moi.*

**AYA**

# Dédicace

*En premier lieu, je remercie ALLAH le tout-puissant de m'avoir donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail*

*Je dédie ce mémoire à mes parents, ma chère Maman Malika et mon cher Papa ABD EL ALI et ma grand-mère MANOUBA et mon grand -père HOCINE qui ont été ma source de soutien inébranlable tout au long de mes études. Leur amour, leurs encouragements et leurs sacrifices ont été les fondations solides sur lesquelles j'ai pu construire ma réussite académique.*

*À mes chères sœurs Aya et Khadidja, Hiba et Hadjer*

*À mon cher frère Ayoub.*

*À la mémoire de mon jumeau'' Djamila''*

*qui a été une source d'inspiration et d'influence tout au long de ma vie académique. Bien que tu ne sois plus physiquement présente, ton esprit continue de me guider et de me motiver chaque jour.*

*Aux membres des familles Meziti.*

*À mon excellente binôme « Aya » qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail.*

*Ce travail est le fruit d'un effort collectif, et je suis honoré de pouvoir le dédier à toutes les personnes qui ont joué un rôle dans ma formation. Leur influence continue de m'inspirer à atteindre de nouveaux sommets."*

## Nadhira

# Sommaire

**Remerciement**

**Dédicace**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction**

**Partie 01 : Revue bibliographique**

**Chapitre 01 : Description botanique de la plante**

**I. *Paronychia argentea. L***

1. Description botanique de <i>Paronochia argentea. L</i> .....	5
2. Origine du nom.....	6
3. Dénomination de <i>Paronychia argentea.L</i> .....	6
4. Taxonomie de <i>Paronychia argentea. L</i> .....	6
5. Répartition géographique .....	7
6. Usage traditionnel.....	7
7. Compositions chimiques .....	8
8. Travaux antérieurs sur la plante <i>Paronychia argentea.L</i> .....	9

**II. *Achillea sp***

1. Description <i>Achillea sp</i> .....	11
2. Origine du nom .....	12
3. Dénomination de <i>Achillea sp</i> .....	12
4. Taxonomie.....	12
5. Répartition géographique .....	13
6. Usage traditionnel .....	13
7. Compositions chimiques .....	134
8. Les travaux antérieurs sur la plante.....	15

**Chapitre 2 : Activité biologique**

1. Toxicité.....	19
1.1. Définition .....	19
1.2. Type de toxicité .....	19
1.3. Différentes formes de toxicité .....	19
1.4. Symptômes de la toxicité .....	19

1.5 Type d'études permettant d'évaluer les effets d'un toxique .....	20
2. Activité antalgique .....	20
2.1. Définition.....	20
2.2. Définition de la douleur .....	20
2.3. Type de la douleur .....	20
2.4. Physiologie de la douleur .....	21
2.5. Traitement de la douleur.....	22
2.6. Méthodes d'évaluation du test antalgique .....	22
a) Tail Flick.....	22
b) Plaque chauffent .....	23
c) Torsion.....	23
d) Test de Randall et selitto .....	25
e) Test d'Amour et Smith .....	25
f) Test de charpentier.....	25
3. Activité gastrique .....	26
3.1. Définition.....	26
3.2. Définition de l'estomac .....	26
3.3. Anatomie de l'estomac .....	26
3.4. Histologie gastrique.....	26
3.5. Physiologie gastrique .....	27
3.6. Ulcère gastrique .....	27
A Facteurs d'agression de la muqueuse gastrique.....	27
B Symptômes .....	28
C Traitement de l'ulcère de l'estomac .....	28
Traitement par substances chimiques.....	28
Traitement par substances biologiques .....	28
3.7. Les type d'études permettant d'évaluer les effets d'un toxique : .....	28

## **Partie pratique**

### **Chapitre 1 : Matériel et Méthodes**

I. Matériel.....	32
1 Matériel végétal .....	32
2 Matériel animal .....	32
II Méthodes.....	33
1. Extraction.....	33
➤ Rendement de l'extraction .....	34
2. Screening phytochimique .....	34
3. Etude de l'évolution du poids corporel des rats.....	36

4. Toxicité aigüe .....	37
5. Effet Antalgique de l'extrait des deux plantes ( <i>Paronychia argentea</i> .L et <i>Achillea sp</i> ) ...	37
5.1. Test tail flick .....	38
5.2. Test plaque chauffante .....	39
5.3. Test de torsion .....	39
6. Activité gastro-protectrice de <i>Paronychia argentea</i> . L .....	41
7. Détermination d'effet gastro-protecteur de <i>Paronychia argentea</i> .L.....	42

## **Chapitre 2 : Résultats et discussion**

1. Rendement de l'extraction hydro alcoolique.....	44
2. Screening phytochimique.....	44
3. Evolution du poids corporel des rats .....	46
4. Evaluation des résultats de la toxicité aigüe.....	48
5. Evaluation des résultats de l'activité antalgique de <i>Paronychia argentea</i> . L et <i>Achillea sp</i> .....	49
5.1. Test tail-flick .....	49
5.1.1. <i>Paronychia argentea</i> .L .....	49
5.1.2. <i>Achillea sp</i> .....	52
5.2. Test plaque chauffante .....	54
5.2.1. <i>Paronychia argentea</i> .L .....	54
5.2.2. <i>Achillea sp</i> .....	57
5.3. Test torsion.....	59
5.3.1 <i>Paronychia argentea</i> . L.....	59
5.3.2. <i>Achillea sp</i> .....	61
6. Evaluation de l'effet gastroprotecteur d'extrait des fleurs de <i>Paronychia argentea</i> .L .....	64
Conclusion générale et perspectives.....	69

## **Annexe**

### **Références bibliographiques**

### **Résumé**

### **Abstract**

### **الملخص**

## Liste des abréviations

<b>% :</b>	Pourcentage
<b>°C :</b>	Degré celsius
<b>µg :</b>	Microgramme
<b>CE :</b>	Chloropyriphos éthyl
<b>Cm :</b>	Centimètre
<b>DL50 :</b>	Dose létale 50
<b>FeCl3 :</b>	Trichlorure de fer
<b>g :</b>	Gramme
<b>h :</b>	Heure
<b>HCL :</b>	Acide chlorhydrique
<b>kg :</b>	Kilogramme
<b>KOH :</b>	Hydroxyde de potassium
<b>M :</b>	Masse
<b>mg /kg :</b>	Milligramme par kilogramme
<b>mg :</b>	Milligramme
<b>Mg+2 :</b>	Magnésium
<b>Min :</b>	Minute
<b>ml :</b>	Millilitre
<b>Mm :</b>	Millimètre
<b>N :</b>	Normalité
<b>NaOH :</b>	Hydroxyde sodum
<b>PH :</b>	Potentiel hydrogène
<b>R :</b>	Rendement
<b>SOD :</b>	Superoxyde dismutase
<b>T- :</b>	Témoin négatif
<b>T+ :</b>	Témoin positif
<b>V :</b>	Volume
<b><i>P.argentea</i> :</b>	<i>Paronychia argentea</i>

## Liste des figures

<b>Figure 01</b>	<i>Paronychia argentea</i> . L	5
<b>Figure 02</b>	<i>Achillea sp</i>	11
<b>Figure 03</b>	Anatomie d'estomac	27
<b>Figure 04</b>	Fleurs de <i>Paronychia argentea</i> .L	32
<b>Figure 05</b>	Rats dans leurs cages	33
<b>Figure 06</b>	Etapas d'extraction	34
<b>Figure 07</b>	Pesée des rats	36
<b>Figure 08</b>	Pesée de l'extrait brut	38
<b>Figure 09</b>	Préparation des doses	38
<b>Figure 10</b>	Gavage gastrique	38
<b>Figure 11</b>	Test tail-flick	38
<b>Figure 12</b>	Test de plaque chauffante	39
<b>Figure 13</b>	Injection intrapéritonéale	40
<b>Figure 14</b>	Crampe	40
<b>Figure 15</b>	Dissection de rat	41
<b>Figure 16</b>	Prélèvement de l'estomac	41
<b>Figure 17</b>	Evolution du poids corporel des rats (kg)	47
<b>Figure 18</b>	Temps de réaction de test tail-flick de <i>P. argentea</i>	50
<b>Figure 19</b>	Temps de réaction de test tail-flick d' <i>Achillea sp</i>	53
<b>Figure 20</b>	Temps de test plaque chauffante de <i>P. argentea</i>	55
<b>Figure 21</b>	Temps de test plaque chauffante de <i>Achillea sp</i>	58
<b>Figure 22</b>	Crampes de test de torsion de <i>P. argentea</i>	60
<b>Figure 23</b>	Crampes de test de torsion d' <i>Achillea sp</i>	62
<b>Figure 24</b>	Analyse macroscopique des ulcères induits par le mélange éthanol/HCl	65

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b>	Composition chimique de la plante <i>Paronychia argentea</i> . L	8
<b>Tableau 02</b>	Travaux antérieurs sur la plante <i>Paronychia argentea</i> L	9
<b>Tableau 03</b>	Composition chimique de la plante <i>Achillea sp</i>	14
<b>Tableau 04</b>	Travaux antérieurs sur la plante <i>Achillea sp</i>	15
<b>Tableau 05</b>	Screening phytochimique de l'extrait éthanolique des fleurs <i>P.argentea</i> .L	35
<b>Tableau 06</b>	Résultats de criblage phytochimique des fleurs de <i>P. argentea</i> . L	44
<b>Tableau 07</b>	Moyennes du poids corporel des rats (kg)	47
<b>Tableau 08</b>	Moyennes du poids corporel des rats (kg)	49
<b>Tableau 09</b>	Moyennes de temps de réaction de test tail-flick d' <i>Achillea sp</i>	52
<b>Tableau 10</b>	Moyennes Temps de réaction de test plaque chauffante de <i>P. argentea</i> .L	55
<b>Tableau 11</b>	Moyennes Temps de réaction de test plaque chauffante des <i>Achillea sp</i>	57
<b>Tableau 12</b>	Résultats test de torsion de <i>P. argentea</i> .L	60
<b>Tableau 13</b>	Résultats test de torsion d' <i>Achillea sp</i>	61
<b>Tableau 14</b>	Réduction des ulcères induits par l'éthanol/HCl chez les rats traités	64

# ***INTRODUCTION***

## Introduction

Une attention particulière est portée sur l'utilisation des plantes alimentaires spontanées, cultivées ou exotiques dans les ménages, pour évaluer leur bénéfique santé. Les plantes ont toujours été utiles pour l'être humain dans divers domaines de la vie et constituent un des patrimoines les plus importants pour les populations surtout les pays en développement dont l'environnement économique peu favorable, caractérisé par le coût élevé des médicaments **(Hammiche et al., 2013)**.

Deux plantes médicinales ont attiré l'attention des chercheurs à savoir *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp*. Ces deux plantes sont largement utilisées dans la médecine traditionnelle pour traiter diverses affections, y compris les problèmes gastriques. Elles renferment une grande variété de composés chimiques, tels que les flavonoïdes, les terpènes, les tanins et les alcaloïdes, qui sont connus pour leurs propriétés thérapeutiques potentielles **(Veeraraghavan et al., 2020)**.

L'effet antalgique du *Paronychia argentea*. L et de l'*Achillea sp* est reconnu grâce à leur capacité à soulager la douleur. Ces deux plantes sont utilisées depuis longtemps dans la médecine traditionnelle pour leurs propriétés analgésiques. *Paronychia argentea*. L contient des composés actifs qui inhibent les récepteurs de la douleur **(Brahim et al., 2015)**, tandis que l'*Achillea sp* réduit la douleur associée grâce à ses flavonoïdes et terpènes **(Saeidnia et al., 2011)**.

Elles offrent ainsi des alternatives naturelles pour atténuer la douleur.

Les ulcères gastriques représentent un problème de santé répandu dans le monde entier, affectant des millions de personnes. Bien que plusieurs traitements conventionnels soient disponibles, les effets secondaires et la résistance aux médicaments ont incité la recherche de nouvelles approches thérapeutiques.

Dans ce contexte, les plantes médicinales sont devenues une source d'intérêt pour la découverte de nouveaux agents thérapeutiques, et dans le but de la valorisation de ses ressources naturelles, cette étude était réalisée.

L'objectif spécifique de cette étude est de réaliser une caractérisation biologique des deux plantes *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp.*, à fin d'évaluer *in vivo* le pouvoir antalgique et l'effet gastroprotecteur de leurs extraits éthanoliques.

Pour mener à bien cette étude, différentes activités biologiques ont été mises en évidence, telles que l'activité antalgique et l'activité gastroprotectrice, ainsi que l'évaluation de la toxicité aiguë.

Ce travail est présenté comme suit :

#### Partie 1 : Revue bibliographique

- ✓ Le 1<sup>er</sup> chapitre : Aspects botaniques de *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp.*

Dans ce chapitre, les aspects botaniques essentiels de ces deux plantes ont été abordés. Cela inclut leur description morphologique, leur habitat naturel, leur répartition géographique, ainsi que des informations sur leur classification botanique et leur nomenclature.

- ✓ Le 2<sup>ème</sup> chapitre se base sur la bibliographie des activités biologiques associées à *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp.*, en mettant l'accent sur l'activité antalgique et l'activité gastroprotectrice.

La 2<sup>ème</sup> partie est consacrée pour la partie pratique dont

- ✓ Le chapitre 1 décrit le matériel et les méthodes utilisés dans la réalisation de cette étude, commençant par la préparation des extraits, calcul du rendement et screening phytochimique pour la mise en évidence des différentes classes des métabolites secondaires contenant dans les extraits.
- ✓ Le 2<sup>ème</sup> chapitre aborde les résultats obtenus à partir des différentes expérimentations réalisées dans ce travail, cela est suivi d'une discussion des principaux résultats.

Une conclusion générale est établie à la fin de cette étude.

Références bibliographiques et résumés.

**Première partie**  
**Revue bibliographique**

# Chapitre I

## Chapitre I : Description botanique

### *I. Paronychia argentea. L*

#### 1. Description botanique de *Paronychia argentea. L*

*Paronychia argentea. L* est une plante herbacée de la famille des Caryophyllaceae, présente sous la forme d'une plante vivace à tiges ramifiées, pouvant atteindre une hauteur de 10 à 40 centimètres. Ses feuilles sont opposées, étroites et allongées, d'une couleur verte argentée, d'où son nom commun. Elles ont des bords lisses ou légèrement dentelés (**Belarbi et al., 2014**).

Les feuilles mesurant jusqu'à 2 mm de long et 5 mm de large, ne sont pas poilues, linéaires, lancéolées et parfois ovales avec des pointes aiguës (**Afifi et al., 2005**).

Les fleurs qui se trouvent en têtes latérales et terminales, sont très argentées et écartées, formant des bouquets. Les bractées sont argentées, ovales et scarieuses, couvrant presque entièrement les feuilles florales. Les sépales sont oblongs, très voûtés, scarieux aux bords et aristés (**Figure 1**). La plante possède cinq étamines et donne naissance à un fruit sec appelé un akène (**Henaoui, 2015**).

La période de la floraison est de janvier à avril (**Hamdan et al., 2004**), attirant les insectes pollinisateurs tels que les abeilles.



**Figure 1:** *Paronychia argentea. L.*

## 2. Origine du nom

*Paronychia argentea*. L a été décrite et nommée par Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet de Lamarck en 1805 (**Brickell, 2003 ; Erhardt et al., 2008**), dont la signification de chaque terme est comme suit :

- ✓ *Paronychia* : le nom "Paronychia" dérive du grec ancien "paronychion" signifiant "près de l'ongle" (Para signifie "près et "onychos" fait référence à l'ongle), il fait référence le calice de la plante *Paronychia argentea*. L est semblable à un ongle.
- ✓ *Argentea* : signifie "argenté" ou "de couleur argentée".

## 3. Dénomination de *Paronychia argentea*. L

Cette plante est connue sous plusieurs nominations (**Adjajdj, 2016**)

- ✓ **Arabe** : Kessaret lahdjar, Fettat lahdjar, Bsat elmoulouk , Fersch ndah.
- ✓ **Français** : Herbe-au-panaris, Paronyque argentée, The arabe, Thé Algérien, Thé arabe.
- ✓ **Anglais** : Silver Commelina, SilverParonychia, Witrow, Mountain-knot-grass, Algerian tea, Nailwort, silvery Paronychia, Whitloewort Mountain Knot Grass , Algerian Tea.

## 4. Taxonomie de *Paronychia argentea* L

Les identités taxonomiques de *Paronychia argentea*. L rapporté par (**Adjajdj, 2016**), Sont :

- ✓ **Règne** : Plantae.
- ✓ **Division** : Magnoliophyta.
- ✓ **Embranchement** : Phanerogames.
- ✓ **Sous Embranchement** : Angiospermes.
- ✓ **Classe** : Eudicotyledons.
- ✓ **Ordre** : Caryophyllales.
- ✓ **Famille** : Caryophyllaceae.
- ✓ **Genre** : Paronychia.
- ✓ **Espèce** : *Paronychia argentea*. L.

## 5. Répartition géographique

*Paronychia argentea*. L a une répartition géographique assez vaste, principalement concentrée dans les régions méditerranéennes, elle pousse dans les zones rocheuses. Cette plante se trouve dans plusieurs pays autour de la mer Méditerranée, notamment en Espagne, en France, en Italie, en Grèce, en Turquie, en Algérie, en Tunisie et au Maroc (**Okana et al., 1998**).

Elle est également présente dans d'autres régions du globe, notamment en Asie mineure, en Égypte, en Arabie saoudite et dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne (**Beloued, 2001**).

*Paronychia argentea*. L a une préférence pour les habitats rocailleux, les pentes ensoleillées et les sols bien drainés. Elle peut pousser dans des environnements côtiers, sur des falaises ou des collines, ainsi que dans les zones de maquis et de garrigue (**Alcaraz, 1991**).

## 6. Usage traditionnel

*Paronychia argentea*. L utilisé en médecine traditionnelle pour des multiples traitements ou prévention des maladies rénales (**Arkoub-Hamitouche et al., 2020**) et pour traiter le diabète, et de nombreuses autres maladies humaines (**Vishnu priya veeraraghavan, 2020**).

- ✓ En Algérie, utilisé comme ; antitartre (**Bouanani, 2010**), pour traiter les ulcères d'estomac et les maladies abdominales (**Adjaj, 2016**).
- ✓ En Jordanie et en Palestine, utilisé pour l'activité hypoglycémique (**Hamdan & Afifi, 2004**), et pour traiter les douleurs cardiaques et les calculs rénaux (**Brahim et al., 2015**).
- ✓ Au Portugal, utilisé comme analgésique gastrique, vessie et les affections de la prostate, les affections abdominales et ulcères d'estomac (**Ait Brahim et al., 2015**).
- ✓ Au marocain, Utilisé en apéritif et diurétique (**Brahim et al., 2015**).
- ✓ Les Espagnoles utilisent pour traiter les troubles digestifs, l'eczéma et comme agent fébrifuge (**De santaya et al., 2005**).
- ✓ En Égypte, utilisée pour traiter l'asthme et les calculs rénaux et les coliques néphrétiques (**Mechraoui et al., 2021**).

## 7. Composition chimique

La composition chimique de la *Paronychia argentea*. L peut varier en fonction de divers facteurs tels que la région géographique, les conditions de croissance et la période de récolte. Cependant, certaines classes de composés ont été identifiées dans cette plante. Le tableau ci-

dessous présente une liste des composés chimiques rapportés dans la *Paronychia argentea*. L (Tableau 1) :

**Tableau 1** : Composition chimique de *Paronychia argentea*. L.

Composition chimique		Partie utilisée	Références
Huiles essentielles	$\alpha$ -pinene 0.89%	Fleurs	<b>Alhourani et al., 2020</b>
	o-cymene 7.53%		
	Sesquiterpenes (60.96%)		
	6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone (16.14%)		
	isolongifolan-7-a-ol (5.19%)		
Composition phénolique	-Flavonoïdes -Isorhamnetin-3-o-diheexoside -Quercetin-3-O-glucoside -Jaceosidin-7-Oglucoside -Quercetin-3-O-galactoside - quercétine - Jaceosidin - kaempférol - lutéoline 0.4%	Partie aérienne	<b>Abdelkhalek et al., 2021</b> <b>Mut et al., 2018</b> <b>Alenizi et al., 2020</b> <b>Sadaka et al., 2018</b>
Stérols	- Le cholestérol (Stérols)	Patrie aérienne	<b>Veeraraghavan et al., 2020</b> <b>Braca et al., 2008</b> <b>Abou mohsen et al., 2010</b>
Tannis	- La catéchine (Tannis)		
Saponines	- Acide ginsénique ( Saponines)		

## 8. Travaux antérieurs de *Paronychia argentea*. L

*Paronychia argentea*. L présente plusieurs activités biologiques intéressantes, qui ont été étudiées à travers des recherches scientifiques. Le tableau ci-dessous présente quelques Travaux antérieurs sur la plante *Paronychia argentea* L (Tableau 2).

Tableau 2 : Travaux antérieurs sur la plante *Paronychia argentea*. L.

Activités	Résultat	Partie utilisée	Références
<b>Anti oxydante antibactérienne Anti-inflammatoire</b>	Les extraits alcooliques et aqueux de <i>Paronychia argentea</i> . L contiennent des composés phénoliques tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les tanins. Ces composés ont des propriétés antioxydantes (peut aider à neutraliser les radicaux libres), anti-inflammatoires et antimicrobiennes (capacité de lutter contre certaines infections bactériennes ou fongiques).	Partie aérienne	<b>Sait et al., 2015</b> <b>Arkoub et al., 2020</b> <b>Brahim et al., 2015</b> <b>Veeraraghavan et al., 2020</b>
<b>Anti-urolithiasique</b>	Les extraits aqueux (APA) ou butanoliques (BPA) de la plante pourraient aider à réduire la croissance des calculs urinaires en abaissant les concentrations dans l'urine des constituants qui favorisent la formation de calculs.	Parties aériennes (Feuilles et des fleurs)	<b>Bouanani et al., 2010</b>
<b>Anti lithiasique</b>	La plante <i>Paronychia argentea</i> . L pourrait avoir une activité anti lithiasique, c'est-à-dire qu'elle pourrait aider à prévenir la formation de calculs rénaux. Les calculs rénaux sont formés par la cristallisation de sels minéraux, tels que l'oxalate de calcium, dans les reins. Des études in vitro et chez des animaux ont montré que l'extrait éthanolique de la plante peut inhiber ou prévenir la cristallisation de l'oxalate de calcium dans les reins.	Parties aériennes (Feuilles et des fleurs)	<b>Mechraoui et al., 2021</b> <b>Banouh et al., 2019</b>
<b>Activité contre la toxicité Des pesticides organophosphorés chloropyriphos éthyl(CE)</b>	La prise de 200 mg/kg de l'extrait butanolique conduit à une diminution significative de l'activité enzymatique antioxydante et à une augmentation de la production de LPO dans les tissus adultes et fœtaux du rat. Les pesticides peuvent provoquer une embryotoxicité, entraînant une résorption, la mort du fœtus et une réduction du nombre d'implants. Cependant, le traitement avec des extraits de plantes peut offrir une protection contre la toxicité de la CE, en diminuant les niveaux de LPO et en augmentant les activités	Partie aérienne	<b>Zama et al., 2007</b>

	enzymatiques GSH (glutathione) et SOD (superoxyde dismutase).		
<b>Activité antivirale contre TMV (Tobacco mosaic virus)</b>	L'extrait méthanolique de la plante <i>Paronychia argentea</i> . L à une concentration de 10 µg/ml a montré une activité contre l'infection de la tomate. Cette activité peut être due à la présence de composés poly phénoliques tels que l'acide gallique, le kaempférol, la quercétine, l'acide ellagique, la myricétine et l'acide férulique dans l'extrait.	Fleurs	<b>Abdelkhalek et al., 2021</b>

## II. *Achillea* sp

### 1. Description botanique

*Achillea* sp est un genre de plantes herbacées de la famille des Asteraceae. Il comprend de nombreuses espèces peuvent varier en couleur (**Figure 2**), allant du blanc au rose, jaune ect (**Tutin et al., 1972**).

Cette plante atteint généralement une hauteur de 30 à 60 centimètres. Ses tiges sont dressées, poilues et ramifiées. Les feuilles sont très finement divisées et ont une apparence plumeuse. Les petites fleurs sont regroupées en corymbes denses au sommet des tiges. La floraison a lieu de juin à septembre, attirant les insectes pollinisateurs (**Vogl et al., 2013**).

*Achillea* est utilisée à la fois comme plante ornementale et à des fins médicinales. Elle est appréciée pour ses fleurs attrayantes et son feuillage délicat dans les jardins. Sur le plan médicinal. Elle est souvent employée dans la phytothérapie pour traiter divers troubles (**Chai & Zhao, 2016**).



**Figure 2** : *Achillea* sp.

## 2. Origine du nom

Le nom d'*Achillea* nommé à partir du méthique guerrier grec fait référence à l'Achille dans la guerre de Troie littéraire de l'Iliade qui a utilisé l'achille pour traiter les blessures des soldats (Saeidnia *et al.*, 2011).

Le nom "*Achillea sp.*" est utilisé pour désigner différentes espèces de plantes appartenant au genre *Achillea*. Chaque espèce a un nom spécifique qui lui est propre, suivi de la lettre "sp." pour indiquer que l'espèce est inconnue ou non spécifiée. Par exemple, *Achillea sp.* Peut faire référence à une espèce d'*Achillea* dont le nom spécifique n'est pas connu.

L'origine des noms spécifiques des différentes espèces d'*Achillea* varie en fonction de la plante. Les noms peuvent être basés sur diverses caractéristiques de la plante, telles que la couleur de la fleur, la forme des feuilles, l'emplacement géographique où elle a été trouvée, ou encore les propriétés médicinales ou culinaires de la plante (Element Books Ltd, 1996).

## 3. Dénomination d'*Achillea sp*

- ✓ **En arabe (Séham khedr, 2008) :** عشبة الأخيلية (Ushbat al-Akhiliya), عشبة القريضة (Ushbat al-Qurayda), عشبة الشفة (Ushbat al-Shiqa), عشبة الجبلية (Ushbat al-Jabaliya)
- ✓ **En français (Fournier, 2010) :** Achillée, Sourcils-de-Vénus, Herbe aux coupures, Herbe à la coupure
- ✓ **En anglais (Green, 2011):** Yarrow, Soldier's woundwort, Devil's nettle

## 4. Taxonomie

Les identités taxonomiques de L rapporté par (Ehrendorfer & Guo, 2005), sont :

**Règne :** Plantae.

**Division :** Magnoliophyta.

**Classe :** Magnoliopsida.

**Sous classe :** Asteridae.

**Super ordre :** Euasteridées.

**Ordre :** Asterales.

**Famille :** Asteraceae.

**Genre :** Achill.

## 5. Répartition géographique

Le genre *Achillea* comprend un grand nombre d'espèces différentes, réparties dans de nombreuses régions du monde. En général, les plantes du genre *Achillea* sont principalement originaires de l'hémisphère nord, mais certaines espèces se trouvent également dans l'hémisphère sud. Les habitats préférés des plantes du genre *Achillea* comprennent les prairies, les pentes rocheuses, les zones humides et les sols secs et sablonneux (Benoit, 2009).

Le Genre *Achillea* (Asteraceae: Anthemideaceae) Environ sont recensées, principalement Europe du Sud-Est et Asie du Sud-Ouest, avec extensions De l'Eurasie à l'Amérique du Nord. Graine font preuve d'une adaptabilité écologique remarquable (Ehrendorfer & Guo, 2006). Il y en a 46 en Turquie Espèce (Turan *et al.*, 2008).

## 6. Usage traditionnel

*Achillea sp* est bien connu pour son large éventail d'applications et sa longue histoire d'utilisation en médecine traditionnelle dans le monde entier.

- ✓ En Turquie ; utilisées pour traiter les douleurs abdominales et les ballonnements, pour dysenterie, qu'elle soit liée au choléra ou à une autre cause qui a tué (Saeidnia *et al.*, 2011).
- ✓ Dans la littérature persane ; pour traiter les saignements, la pneumonie, les douleurs rhumatismales et la cicatrisation des plaies. (Saeidnia *et al.*, 2011)
- ✓ Les Américains ; utilisaient comme un anti-saignement et dans guérison des plaies et l'anti-saignement. (Saeidnia *et al.*, 2011)
- ✓ En la chine ; utilisée comme diaphorétique et tonique (S. Saeidnia *et al.*, 2011)
- ✓ EN Grèce : Utilisée pour ses propriétés cicatrisantes, ainsi que pour soulager les douleurs menstruelles (Petruccelli *et al.*, 2018).
- ✓ Inde : Utilisée pour ses propriétés antiseptiques et anti-inflammatoires, ainsi que pour traiter les affections de la peau et les douleurs menstruelles (Patel *et al.*, 2012).
- ✓ Mexique : Employée pour ses propriétés antispasmodiques et carminatives, pour soulager les problèmes digestifs et les douleurs menstruelles (Bye, 1991)

## 7. Composition chimique

L'achillée possède également des propriétés médicinales et est utilisée depuis des siècles dans la médecine traditionnelle. Elle contient une variété de composés chimiques qui lui confèrent ses propriétés bénéfiques, Dans le tableau ci-dessous, vous trouverez une liste des principaux composés chimiques présents dans l'achillée (**Tableau 3**).

**Tableau 3** : Composition chimiques d'*Achillea sp.*

Composition chimiques	Partie utilisée	Les références
Les terpénoides (bornéol, acétate de bornyle, camphre, cinéol, limonène, sabinène, terpinène-4-ol, terpinéol, a-thujone)	Graines	<b>Liu et al., 2021</b>
Lignans	Fleurs	<b>Ahmed et al., 2002</b>
Flavonoides (apigénine-7-glucoside, artémétine, casticine, isorhamnétine, lutéoline-7-glucoside, rutine, 5-hydroxy-3,6,7,4-tetraméthoxyflavone)	Parties Aériennes	<b>Ayoobi et al., 2017</b>
Acides aminés (alanine, acide aspartique, acide glutamique, histidine, leucine, lysine, proline, valine)	Feuilles et Fleurs	<b>Shafie et al., 2021</b>
Acides gras (linoléique, myristique, oléique palmitique, stéarique)	Inflorescence et feuilles supérieures	<b>Dias et al., 2013</b>
Alcamide	Parties souterraines	<b>Greger &amp; Hofer, 1989</b>
Alcaloïdes :(achicéine, achilléine (synonyme potentiel de L-bétonicine), bétonicine, moschatine, stachydrine, trigonelline)	Parties aériennes	<b>Souza et al., 2006</b>
Tanins		
Coumarines	Inflorescences	<b>Pulatov et al., 1999</b>
Polyacétylènes		

## 8. Travaux antérieurs sur la plante

La plante d'*Achillia sp* utilisée comme plante médicinale médicament pour le traitement de diverses maladies (Yumrutas *et al.*, 2015), le tableau ci-dessous (**Tableau 4**) présente Les travaux antérieurs de *Achillea sp*.

**Tableau 4 :** Travaux antérieurs d'*Achillea sp*.

Références	Activités thérapeutiques	Action	Composés responsables de l'activité
<b>Vitalini <i>et al.</i>, 2011</b> <b>Villalva <i>et al.</i>, 2019</b> <b>Georgieva <i>et al.</i>, 2015</b> <b>Abdel-Rahman <i>et al.</i>, 2015</b>	<b>Antioxydante</b>	La capacité de neutraliser les radicaux libres et à protéger les cellules contre les dommages oxydatifs.	Composition phénoliques (acide caféique, acide chlorogénique.....)  Flavonoïdes (quercétine, kaempférol, apigénine...)  -Tanins, terpènes
	<b>Anti inflammatoire</b>	La réduction de l'inflammation et l'apport d'un soulagement aux douleurs qui lui sont associées.	
<b>Potrich <i>et al.</i>, 2010</b>	<b>Anti-ulcérogène</b>	La capacité de prévenir ou de réduire la formation d'ulcères dans le système gastro-intestinal.	
<b>Bezić <i>et al.</i>, 2003</b>	<b>Activité antimicrobienne</b>	Propriétés antimicrobiennes contre certaines bactéries et champignons pathogènes	

<b>Moradi et al., 2013</b>	<b>Antispasmodique</b>	Le soulagement des spasmes musculaires et des crampes.	Les lactones sesquiterpénique, les huiles essentielles (l'azulène, le camphre, le bornéol) et les flavonoïdes
<b>Aburjai &amp;Hudaib, 2006</b>	<b>Activité antiplaquettaire</b>	L'inhibition de l'agrégation des plaquettes sanguines est réalisée en ciblant des enzymes et des voies de signalisation spécifiques qui sont impliquées dans ce processus. Et la prévention de la formation de caillots sanguins.	Flavonoïdes, les terpènes et les acides phénoliques
<b>De Souza et al., 2013</b>	<b>Effets diurétiques</b>	Une augmentation efficace de la diurèse en activant les récepteurs de la bradykinine B2 et en stimulant l'activité des cyclooxygénases.	Tanins, Composés volatils (l'azulène et le camphre), flavonoïdes
<b>Akbaba et al., 2018</b>	<b>Effet anxiolytique</b>	Action sur les récepteurs GABA-A dans le cerveau, ce qui peut entraîner une relaxation et une réduction de l'anxiété.	Flavonoïdes, lactones sesquiterpéniques, huiles essentielles

# **Chapitre II**

## **Activités biologiques**

## Chapitre II : Activités biologiques

Les activités biologiques font référence aux effets d'une substance sur les systèmes vivants et comprennent une gamme d'interactions et de réponses biologiques-peuvent être évaluées dans divers contextes, tels que la recherche pharmaceutique, la médecine et la biologie (Yang *et al.*, 2015).

### 1. Toxicité

#### 1.1. Définition

La toxicité est la capacité d'une substance à causer des effets néfastes sur un organisme vivant (O'Brien *et al.*, 2001). Cela peut inclure des dommages sur les organes, des altérations de la fonction physiologique, des perturbations du développement, des maladies ou la mort (Pizarro *et al.*, 2017).

La toxicité d'une substance dépend de facteurs tels que sa concentration, la durée d'exposition, la voie d'administration et les caractéristiques individuelles de l'organisme (Gupta, 2012).

#### 1.2. Type de toxicité

Voici quelques types courants de toxicité :

1. Toxicité aiguë : Il s'agit des effets nocifs qui se produisent rapidement après une exposition unique à une substance toxique (Haddad *et al.*, 2008).
2. Toxicité chronique : Ce type de toxicité se développe après une exposition prolongée ou répétée à une substance toxique à des doses plus faibles. Par exemple, l'exposition continue à des produits chimiques dans l'environnement ou l'utilisation à long terme de médicaments peut entraîner une toxicité chronique (Klaassen *et al.*, 2019).
3. Toxicité systémique : Ce type de toxicité affecte les systèmes et organes spécifiques de l'organisme (Dorsey *et al.*, 2016).
4. Toxicité organique spécifique : Certains produits chimiques toxiques ont une affinité particulière pour des organes spécifiques, ce qui entraîne des effets toxiques ciblés (Jokanović, 2018).
5. Toxicité génotoxique : Cette forme de toxicité provoque des dommages à l'ADN, ce qui peut entraîner des mutations génétiques et augmenter le risque de cancer. Les composés chimiques comme les agents alkylants ou les radiations ionisantes sont connus pour leur potentiel génotoxique (Vijayanand, 2023).

### 1.3. Différentes formes de toxicité

1. Toxicité hépatique effets nocifs des substances sur le foie. Cela peut inclure des lésions hépatocellulaires, une inflammation, une nécrose, etc (**Kaplowitz & DeLeve, 2013**).
2. Toxicité rénale : La toxicité rénale concerne les effets néfastes des substances sur les reins. Cela peut entraîner une altération de la fonction rénale, des dommages aux tubules rénaux, une néphrotoxicité, etc (**Zarjou, 2011**).
3. Toxicité neurologique : La toxicité neurologique se réfère aux effets nocifs des substances sur le système nerveux central ou périphérique. Cela peut inclure des troubles du comportement, des dommages aux neurones, des altérations de la neurotransmission, etc (**Caito & Aschner, 2015**).
4. Toxicité cardiovasculaire : La toxicité cardiovasculaire concerne les effets néfastes des substances sur le système cardiovasculaire, y compris le cœur et les vaisseaux sanguins. Cela peut inclure des arythmies, une dysfonction cardiaque, une altération de la vasomotricité, etc (**Sepe et al., 2018**).

### 1.4. Symptômes de la toxicité

Selon Chey & Leontiadis en 2017, la toxicité peut se manifester par plusieurs symptômes citant :

1. Douleurs abdominales : Les douleurs abdominales peuvent être légères à intenses et se localiser dans la région de l'estomac.
2. Nausées et vomissements : Ces symptômes sont fréquents lors d'une toxicité gastrique et peuvent être associés à une sensation de malaise.
3. Hémorragie gastro-intestinale : Dans certains cas graves de toxicité gastrique, une hémorragie peut se produire, entraînant des selles noires et goudronneuses (méléna) ou des vomissements de sang (hématémèse).
4. Diarrhée : Une diarrhée peut se produire en réponse à une irritation ou à une inflammation de la muqueuse gastrique.
5. Sensation de brûlure ou d'inconfort à l'estomac : Une sensation de brûlure, de pesanteur ou d'inconfort dans la région de l'estomac peut être ressentie.
6. Perte d'appétit : Une toxicité gastrique peut entraîner une diminution de l'appétit ou un dégoût pour la nourriture.

## 1.5.Type d'études permettant d'évaluer les effets d'un toxique

Il existe différents types d'études permettant d'évaluer les effets d'un toxique sur la santé humaine, animale ou environnementale. Voici quelques-uns des principaux types d'études (National Research, 2007).

1. Études *in vitro* : Utilisent des modèles cellulaires ou des tissus isolés pour évaluer les effets d'un toxique sur des paramètres spécifiques.
2. Études *in vivo* : Utilisent des organismes vivants, tels que des animaux de laboratoire, pour évaluer les effets d'un toxique sur la santé globale, les organes et les systèmes.
4. Études de génotoxicité et de mutagénicité : Évaluent le potentiel d'un toxique à causer des mutations génétiques.
5. Études de cancérogénicité : Étudient la capacité d'un toxique à provoquer le développement de tumeurs cancéreuses.

## 2. Activité antalgique

### 2.1.Définition

L'activité antalgique est une mesure importante pour évaluer l'efficacité de différents traitements pour la gestion de la douleur (Geneen *et al.*, 2017).

### 2.2.Définition de la douleur

La douleur peut être définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion. Il s'agit d'une expérience subjective qui peut varier en intensité et en caractère, allant d'une sensation de picotement ou d'inconfort à une douleur vive et lancinante (Erwan, 2019).

### 2.3.Type de la douleur

La durée d'évolution de la douleur est un critère important pour la distinguer en deux grandes catégories (Madi & Belkhiri, 2018).

- a) Douleur aiguë : La douleur aiguë est généralement de courte durée et est souvent liée à une blessure, une maladie ou un processus pathologique aigu. Elle survient brusquement et peut être intense. La douleur aiguë est une réponse normale du corps à une lésion et peut servir de signal d'alarme. Elle est généralement bien définie dans le temps et diminue à mesure que la cause sous-jacente est traitée ou guérit (Pickering, 2023).

- b) Douleur chronique : La douleur chronique est définie comme une douleur persistante qui dure au-delà de la période de guérison normale, généralement plus de 3 mois. Elle peut être continue ou récurrente, et peut avoir des causes diverses telles que des lésions nerveuses, des maladies chroniques, des troubles musculo-squelettiques, etc. La douleur chronique peut être invalidante et avoir un impact important sur la qualité de vie (Pickering, 2023).

## 2.4. Physiologie de la douleur

La physiologie de la douleur est un domaine complexe qui implique de nombreux mécanismes et structures dans le corps

**1. Détection de la douleur** : La douleur commence par la détection de stimuli nocifs par des récepteurs spécialisés appelés nocicepteurs. Ces nocicepteurs sont présents dans tout le corps et peuvent être activés par des stimuli tels que la chaleur, le froid, la pression intense ou les produits chimiques irritants. Les nocicepteurs transmettent ensuite les signaux de douleur au système nerveux central. (Julius & Basbaum, 2001).

**2. Transmission de la douleur** : Une fois les signaux de douleur détectés, ils sont transmis le long des nerfs périphériques vers la moelle épinière, où ils sont relayés à d'autres neurones. Les neurotransmetteurs tels que la substance P et le glutamate jouent un rôle clé dans la transmission des signaux de douleur entre les neurones (Woolf & Salter, 2000).

**3. Modulation de la douleur** : La douleur peut être modulée à différents niveaux du système nerveux central. Des mécanismes inhibiteurs peuvent être activés pour réduire la perception de la douleur, tandis que des mécanismes facilitateurs peuvent amplifier la douleur. Ces processus de modulation de la douleur sont influencés par des facteurs psychologiques, émotionnels et contextuels (Fields, 2005).

**4. Perception de la douleur** : La perception de la douleur se produit au niveau du cerveau. Des régions spécifiques du cerveau, telles que le cortex somatosensoriel et le cortex cingulaire, sont impliquées dans le traitement et l'intégration des signaux de douleur. La perception de la douleur est également influencée par des facteurs cognitifs et émotionnels (Apkarian *et al.*, 2005).

## 2.5. Traitement de la douleur

Selon l'OMS, le traitement de la douleur est classé en trois paliers en fonction de l'intensité de la douleur. Voici les classes de traitement de la douleur selon l'OMS, avec des exemples d'antalgiques associés à chaque classe (**Victorri-Vigneau et al., 2012**)

- ✓ Traitement avec les analgésiques non morphiniques : Les analgésiques non morphiniques, tels que le paracétamol (acétaminophène) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène et le naproxène, sont recommandés pour le traitement de la douleur légère à modérée.
- ✓ Traitement avec les analgésiques dérivés de la morphine : Les analgésiques dérivés de la morphine, tels que la codéine ou le tramadol, sont recommandés pour le traitement de la douleur modérée à sévère lorsque les analgésiques non morphiniques ne sont pas suffisamment efficaces.
- ✓ Traitement avec la morphine et l'oxycodone pour les douleurs modérées à sévères : La morphine et l'oxycodone sont des analgésiques opioïdes forts recommandés pour le traitement de la douleur modérée à sévère. Ces médicaments sont efficaces dans le soulagement de la douleur intense, y compris la douleur cancéreuse et la douleur postopératoire.

## 2.6. Méthodes d'évaluation de test antalgique

L'activité antalgique peut être mesurée de différentes manières, notamment en utilisant des échelles de douleur, des questionnaires d'évaluation de la douleur ou des tests physiologiques (**Hilton et al., 2017**).

Parmi les méthodes couramment utilisées pour évaluer l'activité antalgique, les tests de la queue du rat ("tail flick test"), les tests de la plaque chauffante ("hot plate test") et le test de torsion ("writhing test"), test de Randall et selitto, test d'Amour et Smith, test de charpentier (**Madi, 2018**).

### a) Tail Flick

Le test de Tail Flick (ou test de réflexe de retrait de la queue) est une méthode couramment utilisée pour évaluer la sensibilité à la douleur chez les animaux de laboratoire, notamment les rats et les souris (**D'Amour & Smith, 1941**). Le test consiste à exposer la queue de l'animal à une source de chaleur constante et à enregistrer le temps nécessaire pour qu'il rétracte sa queue (**Basbaum et al., 2009**), ce qui est considéré comme une réponse de retrait à une sensation de

douleur thermique, douleur, qu'une latence plus longue suggère une réduction de la sensibilité (Dixon, 1980).

#### **b) Plaque chauffante**

Le test antalgique par plaque chauffante, également connu sous le nom de test de latence de léchage de la patte chaude (Hargreaves *et al.*, 1988) est une méthode couramment utilisée pour évaluer la sensibilité à la douleur chez les animaux de laboratoire (Vry, 2004). Dans ce test, la patte de l'animal est exposée à une plaque chauffante maintenue à une température constante, et la latence entre le début de l'exposition et le premier léchage de la patte est mesurée comme une mesure de la sensation de douleur (Abbott & Bonderovic, 1997)

#### **c) Torsion**

Le test de torsion, est un test comportemental utilisé pour évaluer l'effet d'une substance ou d'une intervention sur les mouvements torsionnels involontaires chez les rats. Ce test est souvent utilisé comme modèle de douleur ou de torsions chez les animaux de laboratoire. Cependant, il est important de noter que l'utilisation de ce test doit être réalisée conformément aux protocoles et réglementations éthiques appropriés (Andrews *et al.*, 2012).

Voici une description générale du test de torsion pour les rats (Makwana, 2009).

1. Préparation des rats : Les rats de laboratoire sont habituellement utilisés pour ce test. Ils sont maintenus dans des conditions standardisées et acclimatés au laboratoire avant l'expérience.
2. Administration de substances : Avant le test, une substance à tester ou un composé d'intérêt est administré aux rats, généralement par voie orale ou intrapéritonéale. Cela peut être un médicament, un produit chimique ou une intervention spécifique.
3. Observation des mouvements torsionnels : Après l'administration de la substance, les rats sont placés individuellement dans des cages spécifiques et l'observation des mouvements torsionnels est réalisée.
4. Évaluation des résultats : Les mouvements torsionnels sont évalués et enregistrés pendant une période de temps spécifique, généralement de quelques minutes à plusieurs heures. Les observations peuvent être notées manuellement ou enregistrées à l'aide de vidéos pour une analyse ultérieure.

#### **d) Test de Randall et selitto**

Le test de Randall et Selitto, également connu sous le nom de test de pression mécanique, évalue la sensibilité à la douleur en appliquant une pression mécanique progressive sur une zone spécifique du corps de l'animal. Le test est généralement réalisé sur la patte postérieure des rats ou des souris (Randall & Selitto, 1957).

➤ Le protocole du test de Randall et Selitto implique les étapes suivantes :

1. L'animal est placé dans une cage ou un appareil spécial qui permet de contrôler et d'appliquer une force mécanique précise sur la patte postérieure.
2. Une sonde ou un appareil exerce une pression croissante sur la patte jusqu'à ce que l'animal présente une réponse de retrait réflexe.
3. La force appliquée au moment de la réponse de retrait réflexe est enregistrée. Cette réponse de retrait est considérée comme une indication de la sensibilité à la douleur de l'animal.
4. Des mesures répétées sont effectuées pour obtenir une moyenne et évaluer l'effet analgésique d'une substance testée.

Ce test permet d'évaluer l'effet antalgique d'une substance en mesurant l'augmentation de la force nécessaire pour provoquer une réponse de retrait réflexe après l'administration de la substance. Une augmentation de la force nécessaire indique un effet antalgique potentiel.

#### e) Test d'Amour et Smith

Implique un rayon lumineux calorifique sur la queue de la souris, en pendant 6 secondes la souris bougera sa queue. Si l'analgésique est absent s'il n'y a pas de réponse au bout de 12 secondes (Madi & Belkhiri, 2018).

#### f) Test de charpentier

Stimulée la base de la queue d'un rat électriquement, l'animal réagit par fuit avec cris. Le seuil d'intensité de courant électrique déterminant le cri et sa variation après analgésie sont évalués (Madi & Belkhiri, 2018).

### 3. Activité gastrique

#### 3.1. Définition

L'activité gastrique fait référence à l'ensemble des processus physiologiques qui se déroulent dans l'estomac et qui sont nécessaires à la digestion des aliments, à la sécrétion des enzymes digestives, à la régulation de la motilité gastrique et à la protection de la muqueuse gastrique (Offor, 2019).

L'activité gastrique comprend plusieurs aspects, tels que la sécrétion gastrique, la motilité gastrique, la protection de la muqueuse gastrique et l'absorption gastrique. Ces processus sont régulés par des signaux nerveux, hormonaux et locaux complexes (Riezzo *et al.*, 2019).

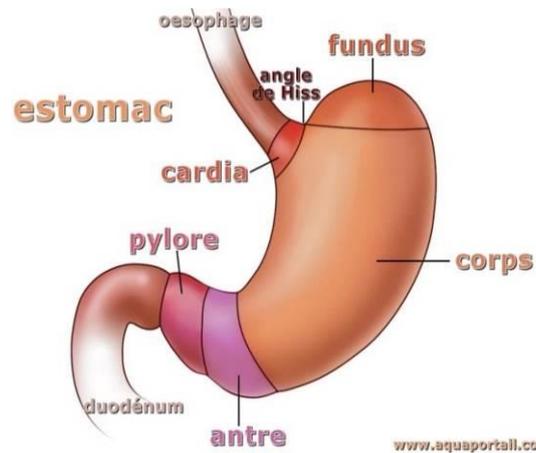
#### 3.2. Définition de l'estomac

L'estomac est une partie du tube digestif qui fait suite à l'œsophage et précède le duodénum (la première partie de l'intestin grêle). Il est responsable du stockage temporaire des aliments ingérés et de leur fragmentation mécanique et chimique. L'estomac sécrète des sucs gastriques contenant de l'acide chlorhydrique, des enzymes digestives telles que la pepsine, et des hormones comme la gastrine (Standring *et al.*, 2005).

#### 3.3. Anatomie de l'estomac

L'estomac est composé de plusieurs parties (Netter & Scott, 2019) (Figure 3) dont ;

1. Le cardia : C'est la partie supérieure de l'estomac qui est en contact avec l'extrémité inférieure de l'œsophage.
2. Le fundus : C'est la partie supérieure et arrondie de l'estomac, située au-dessus du cardia. Il est souvent le site où les gaz s'accumulent lors de la distension de l'estomac.
3. Le corps : C'est la partie principale de l'estomac, située entre le fundus et l'antra. C'est là que la nourriture est stockée et mélangée avec les sucs gastriques.
4. L'antra : C'est la partie inférieure de l'estomac, qui se situe près du pylore (la région qui se connecte au duodénum). L'antra est responsable de la production et de la sécrétion du suc gastrique, riche en enzymes digestives



**Figure 3 :** Anatomie d'estomac.

### 3.4. Histologie gastrique

L'histologie gastrique étudie la structure microscopique des tissus qui composent l'estomac. Les principales couches histologiques de l'estomac comprennent (Young *et al.*, 2013) :

- a) Muqueuse gastrique : La muqueuse gastrique est la couche interne de l'estomac et est composée de plusieurs types de cellules, notamment les cellules épithéliales, les cellules pariétales et les cellules principales.
- b) Sous-muqueuse : La sous-muqueuse est une couche de tissu conjonctif qui se trouve sous la muqueuse gastrique et contient des vaisseaux sanguins, des nerfs et des glandes gastriques.
- c) Musculeuse : La musculeuse est la couche musculaire de l'estomac, qui est responsable des contractions permettant le mélange et le brassage des aliments. Elle est composée de deux couches de muscles : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe.
- d) Séroser : La séroser est la couche externe de l'estomac et est constituée de tissu conjonctif recouvert d'un épithélium séreux.

### 3.5. Physiologie gastrique

La physiologie gastrique se concentre sur les processus et les fonctions de l'estomac liés à la digestion des aliments. Certains aspects importants de la physiologie gastrique incluent (Johnson & Gerwin, 2007).

- a) **Sécrétion gastrique** : L'estomac sécrète des sucs gastriques contenant de l'acide chlorhydrique, des enzymes digestives telles que la pepsine, et des hormones comme la gastrine.
- b) **Motilité gastrique** : La motilité gastrique est le mouvement des muscles de l'estomac qui permet le brassage et le mélange des aliments, ainsi que leur vidange contrôlée dans le duodénum.
- c) **Régulation hormonale et nerveuse** : La sécrétion et la motilité gastriques sont régulées par des mécanismes hormonaux et nerveux complexes, impliquant des hormones gastro-intestinales telles que la gastrine, la sécrétine et la motiline, ainsi que le système nerveux autonome.

### 3.6. Ulcère gastrique

Un ulcère gastrique est une lésion ou une plaie qui se forme dans la muqueuse de l'estomac. Il s'agit d'une affection courante du système digestif qui peut provoquer une douleur abdominale persistante et d'autres symptômes gastro-intestinaux (Gibson *et al.*, 2014).

#### a) Facteurs d'agression de la muqueuse gastrique

Les facteurs d'agression de la muqueuse gastrique font référence aux agents ou conditions qui peuvent endommager ou irriter la muqueuse de l'estomac. Voici une liste de certains de ces facteurs (Malfertheiner *et al.*, 2016).

1. **Acide chlorhydrique (HCL)** : L'acide chlorhydrique sécrété par les cellules pariétales de l'estomac peut être un facteur d'agression pour la muqueuse gastrique s'il est produit en quantités excessives ou s'il traverse la barrière de mucus protectrice.
5. **Alcool** : La consommation excessive d'alcool peut provoquer une inflammation de la muqueuse gastrique, endommageant ainsi sa fonction protectrice.
6. **Stress** : Le stress chronique peut altérer la fonction de la barrière protectrice de la muqueuse gastrique, la rendant plus susceptible aux agressions.

## b) Symptômes

Les symptômes courants d'un ulcère gastrique comprennent des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une perte de poids non intentionnelle et des selles noires ou sanglantes (Chey & Leontiadis, 2017).

## c) Traitement de l'ulcère de l'estomac

- **Traitement par substances chimiques (Lanza *et al.*, 2009).**
  - ✓ Agents cryoprotecteurs : Le misoprostol est un médicament qui agit en protégeant la muqueuse gastrique et en favorisant la production de mucus protecteur.
  - ✓ Antisécrétoires : Le cimétidine, la famotidine et la ranitidine sont des antagonistes des récepteurs H2 qui réduisent la sécrétion d'acide gastrique.
  - ✓ Antiacides : Les antiacides, tels que l'hydroxyde d'aluminium et le carbonate de magnésium, neutralisent l'acide gastrique et soulagent temporairement les symptômes.

- **Traitement par substances biologiques**

La phytothérapie, qui utilise des plantes médicinales à des fins thérapeutiques, peut être utilisée comme approche complémentaire dans le traitement de l'ulcère gastrique. Cependant, il est important de noter que l'utilisation de la phytothérapie en tant que substitut complet du traitement chimique conventionnel pour l'ulcère gastrique n'est généralement pas recommandée. La prise de décision concernant le traitement devrait être basée sur l'évaluation

d'un professionnel de la santé qui peut tenir compte de la gravité de l'ulcère et des antécédents médicaux.

### 3.7. Type d'études permettant d'évaluer les effets d'un toxique

Il existe plusieurs types d'études utilisés pour évaluer l'activité gastrique

1. Études *in vitro* : Utilisent des modèles cellulaires ou des tissus isolés pour étudier les effets d'une substance ou d'un médicament sur l'activité gastrique (**Tannock, 2001**).
2. Études *in vivo* : Utilisent des animaux de laboratoire ou des modèles animaux pour évaluer l'activité gastrique dans des conditions physiologiques (**Pang et al., 2020**).
3. Études cliniques : Effectuées sur des sujets humains pour évaluer l'activité gastrique et ses variations dans différents états de santé ou en réponse à des traitements (**Hayes & Kruger, 2014**).
4. Études pharmacologiques : Évaluent les effets de médicaments ou de composés spécifiques sur l'activité gastrique (**Katzung et al., 1991**).

## **Deuxième partie**

# **Chapitre 1**

## **Matériel et méthodes**

Cette étude a été menée au sein du laboratoire de pharmaco-toxicologie de l'Institut des sciences vétérinaires de l'Université des frères Mentouri à Constantine 1 en Algérie.

## I. Matériel

### 1. Matériel végétal

En février 2023, la plante *Paronychia argentea*. L a été récoltée dans la région montagneuse d'Ouled Rahmoune à Constantine et de l'est Algérien respectivement. Après la récolte, elle a été séchée à l'air libre pendant 15 jours à température ambiante. Par la suite, les fleurs ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique jusqu'à obtenir des particules moyennement fines ( **Figure 4**).



**Figure 4:** Fleurs de *Paronychia argentea*. L.

### 2. Matériel animal

Une étude expérimentale *in vivo* a été menée sur des rats blancs de souche *Wistar albinos*, tous des adultes de sexe féminin. Les rats ont été fournis par l'animalerie de l'université Mentouri Constantine 1. Au début de l'expérience, les rats présentaient un poids moyen compris entre 118 et 188 g. Ces rats ont été classés en fonction de leur poids, puis placés dans des cages fermées à l'intérieur du laboratoire ( **Figure 5**), où la température ambiante était maintenue. Ils

ont été fournis en permanence avec de la nourriture et de l'eau, et les conditions d'hygiène ont été rigoureusement respectées, conformément aux normes éthiques du laboratoire.



**Figure 5** : Rats dans leur cage.

## II. Méthodes

### 1. Extraction

Une quantité de 200 g de la plante a été pesée à l'aide d'une balance, puis broyée avec un broyeur électrique et macérée par la suite pendant 24 heures dans un bécher en verre contenant un solvant hydro-alcoolique composé de 70% d'éthanol et de 30% d'eau distillée, à température ambiante. Ce mélange a ensuite été placé durant deux heures dans un bain à ultrasons maintenu à une température de 30°C. Après avoir répété cette étape trois fois chaque 24 heures, le mélange a été filtré à l'aide d'un papier filtre.

Le liquide récupéré a été évaporé dans un évaporateur rotatif (BÜCHI) à une température de 45°C sous pression. Les graisses et la chlorophylle ont été éliminées ou séparées en utilisant une ampoule à décanter et de l'éther de pétrole, dont le volume était identique à celui de l'extrait. Finalement, un extrait brut a été récupéré.

L'extrait brut a été placé dans des boîtes de Pétri après avoir été séché dans une étuve à une température de 30°C. Ensuite, les boîtes de Pétri contenant l'extrait ont été conservées dans un réfrigérateur (Koné *et al.*, 2017) ( **Figure 06**).



Figure 06 : Etapes de l'extraction.

### ➤ Rendement de l'extraction

Le rendement est défini comme la quantité d'extraits bruts obtenue après le séchage. Selon l'étude réalisée par **Nagarani et son équipe en 2014**, il correspond à la masse de l'extrait sec obtenue en grammes divisée par la masse des particules végétales utilisées.

$$\mathbf{R \% = [M / M0] 100}$$

- ✓ **R (%)** : rendement exprimé
- ✓ **M** : Masse de l'extrait sec obtenu en grammes [(extrait + conteneur g) – (conteneur vide(g))].
- ✓ **M0** : Masse des particules végétale utilisée (200 g)

## 2. Screening phytochimique

Le criblage ou Screening phyto-chimique (**Tableau 5**), est une technique utilisée pour identifier et caractériser les composés chimiques présents dans les plantes, notamment les composés naturels. Il permet de déterminer la présence ou l'absence de différents groupes de composés tels que les alcaloïdes, les flavonoïdes, les terpènes, les saponines, les tanins, les coumarines, etc .

**Tableau 5 :** Screening phytochimique de l'extrait éthanolique des fleurs *P. argentea*. L.

<b>Composition chimique</b>	<b>Protocole</b>
<b>Alcaloïdes</b>	Pour effectuer le test d'alcaloïdes (test de Mayer), 1 ml d'extrait a été mélangé avec quelques millilitres d'HCL 50%. Ensuite, des gouttes du réactif de Mayer ont été ajoutées. Si le composé était présent, un précipité jaune est apparu ( <b>Dhou et al., 2003</b> ).
<b>Tanins</b>	Le test a été effectué en suivant une procédure spécifique. Tout d'abord, quelques gouttes d'extrait ont été prélevées et mélangées à 2 ml d'eau distillée. Ensuite, des gouttes d'HCL ont été ajoutées au mélange. Pour faciliter la réaction, le mélange a été chauffé au bain-marie jusqu'à ébullition. Si le composé recherché était présent dans l'extrait, une observation importante a été faite : un précipité de couleur rouge est apparu. ( <b>Yves-Alain et al., 2007</b> ).
<b>Stéroïdes</b>	Le test a été effectué en dissolvant l'extrait dans 1 ml de chloroforme, puis en ajoutant 1 ml d'acide sulfurique concentré. Si le composé recherché était présent, une couche supérieure de couleur rouge est apparue ( <b>Trease &amp; Evans, 1978</b> ).
<b>Quinones libres</b>	L'extrait a été mélangé avec quelques gouttes de NaOH (1/10) dans un volume de 2 ml. L'apparition d'une couleur jaune, rouge ou violette indique la présence des quinones libres ( <b>Najja et al., 2011</b> ).
<b>Flavonoïdes</b>	Quelques gouttes d'HCL concentré (2N) ont été ajoutées à 5 ml d'extrait, suivi de l'ajout de 0,5 g de Mg. Le mélange a été laissé pendant 3 minutes à température ambiante, et si une coloration rose-rouge ou jaune est apparue, cela indique la présence des flavonoïdes ( <b>Karumi et al., 2004</b> ).
<b>Flavonoïdes glycosides</b>	2 ml d'extrait ont été mélangés avec 1 ml de KOH à 1%. Si une couleur jaune est apparue, cela indique la présence de flavonoïdes glycosides ( <b>Iqbal et al., 2011</b> ).
<b>Anthocyanes</b>	L'extrait a été mélangé avec 4 ml de NH <sub>4</sub> OH concentré (30%) dans un volume de 5 ml. Si les anthocyanines étaient présentes, une coloration rouge est apparue ( <b>Bidie et al., 2011</b> ).
<b>Saponines</b>	Un peu d'eau a été ajouté à 1 ml d'extrait. Après 15 minutes de repos, le mélange a été agité vigoureusement. Si des saponines étaient présentes, cela se traduisait par la persistance d'une mousse d'eau d'au moins 1 cm ( <b>Dohou et al., 2003</b> ) ( <b>Koffiet et al., 2009</b> ).
<b>Terpénoïdes</b>	L'extrait a été mélangé avec 1 ml de CHCl <sub>3</sub> et 1 ml d'acide sulfurique. Une couche supérieure de couleur rouge est apparue ( <b>Chebrouk , 2009</b> ).

### 3. Etude de l'évolution du poids corporel des rats

Pour une estimation de l'évolution du poids corporel des rats, les étapes suivantes ont été effectuées :

- ✓ Avant de commencer l'expérience, tous les rats ont été pesés à la même heure de la journée à l'aide d'une balance précise. Les poids initiaux de chaque rat ont été enregistrés.
- ✓ Les rats ont été triés en fonction de leur poids initial, divisés en lots distincts.
- ✓ Pendant les trois jours qui ont suivi chaque pesée, les rats ont été laissés dans leur environnement habituel, en veillant à leur fournir une alimentation équilibrée et une quantité adéquate d'eau.
- ✓ Après une période de trois jours, les rats ont été pesés (**Figure 07**) à nouveau à la même heure de la journée. Les nouveaux poids ont été enregistrés et, si nécessaire, les rats ont été réorganisés dans les lots en fonction de leur nouvel ordre de poids.



**Figure 07** : Pesée des rats.

#### 4. Toxicité aiguë

Dans cette étude de toxicité aiguë, 3 groupes (Lots) ont été établis avec des doses spécifiques de l'extrait des plantes. Les groupes ont administrés les extraits par voie orale et à l'aide d'une sonde d'alimentation (gavage gastrique) (Zeghad *et al.*, 2020), selon les doses suivantes :

- ✓ Le premier lot a reçu une dose de 150 mg/kg.
- ✓ Le deuxième lot a reçu une dose de 750 mg/kg.
- ✓ Le troisième lot a reçu une dose de 1500 mg/kg.
- ✓ Le quatrième lot témoin négatif a reçu uniquement de l'eau distillée.

Après l'administration de l'extrait, les rats ont été surveillés chaque une heure, jusqu'à 8 h, 24 h et 48 h.

#### 5. Effets antalgiques de l'extrait des deux plantes (*Paronychia argentea*. L et *Achillea.sp*)

Afin de déterminer les effets antalgiques de l'extrait hydro-alcoolique des fleurs (*Paronychia argentea*. L et *Achillea sp*), une série de tests a été réalisée sur les lots expérimentaux distincts. Trois tests ont été réalisés ; test de la réaction à la queue (tails-flick), la plaque chauffante et le test de l'acide acétique (test torsion).

Chacun des 6 lots a reçu différentes doses de l'extrait, à savoir 150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg et 750 mg/kg et témoin négatif et positif (**Figure 08 et 09**). Une fois la période d'administration terminée, l'activité antalgique des différents lots a été évaluée.

Chaque lot de rats a été traité de la manière suivante :

- ✓ **Lot1** : chaque rat a reçu une administration orale de 1 ml de l'extrait hydro-alcoolique des fleurs de la plante (soit *Paronychia argentea*. L soit *Achillea sp*). La dose administrée était de 150 mg/kg de poids corporel, ce qui correspond à une faible dose.
- ✓ **Lot 2** : chaque rat a reçu une administration de 1 ml de l'extrait hydro-alcoolique des fleurs de la plante, soit *Paronychia argentea*. L soit *Achillea sp*. La dose administrée était de 300 mg/kg de poids corporel.
- ✓ **Lot 3** : Chaque rat a reçu une administration de 1 ml de l'extrait hydro alcoolique des fleurs de la plante, soit *Paronychia argentea*. L soit *Achillea sp*. La dose administrée était de 500 mg/kg de poids corporel.

- ✓ **Lot 4** : Chaque rat a reçu une administration de 1 ml de l'extrait hydro alcoolique des fleurs de la plante, soit *Paronychia argentea*. L soit *Achillea sp.* La dose administrée était de 750 mg/kg de poids corporel, considérée comme une forte dose.
- ✓ **Témoin positif** : Chaque rat a reçu une administration de 1 ml de paracétamol dilué dans de l'eau distillée. La dose administrée était de 100 mg/kg de poids corporel.
- ✓ **Témoin négatif** : Chaque rat a reçu une administration de 1 ml d'eau distillée.



Figure 08 : Pesée de l'extrait brut.



Figure 09 : Préparation des doses.

### 5.1. Test tail flick

Le test de la réaction à la queue (test tail flick) a été réalisé pour évaluer la sensibilité à la douleur des rats. Après 30 min, 1h, 2h, 3h de l'administration orale (**Figure 10**) de l'extrait hydro-alcoolique des fleurs de la plante, la queue de chaque rat a été exposée à une source de chaleur contrôlée (un bain-marie) maintenu à une température 55°C (**Figure 11**). Le temps écoulé entre l'application de la chaleur et le retrait de la queue par le rat en réponse à la sensation de chaleur a été mesuré à l'aide d'un chronomètre (**Bannon & Malmberg, 2007**).



Figure 10 : Gavage gastrique.



Figure 11 : Test tail-flick.

## 5.2. Test plaque chauffante

Après une période spécifique (30 minutes, 1 heure, 2 heures, 3 heures) suivant l'administration orale de l'extrait, les quatre pattes de chaque rat ont été placées sur une plaque chauffante maintenue à une température constante d'environ 50-55°C (**Figure 12**). Le temps écoulé jusqu'à ce que l'animal retire sa patte ou manifeste un comportement de retrait en réponse à la chaleur a été mesuré à l'aide d'un chronomètre. Les temps de réaction observés chez les rats traités ont été comparés à ceux des rats ayant reçu uniquement de l'eau distillée, comme rapporté dans les études de **Vaz et son équipe en (1996)**, **Le Bars et son équipe en (2001)**.



**Figure 12** : Test de plaque chauffante.

## 5.3. Test de torsion

Après 30 minutes de l'administration orale de l'extrait hydroalcoolique des fleurs de la plante, des expériences ont été menées sur des rats en utilisant un modèle de douleur induite par l'acide acétique. L'acide acétique (2%) a été administré aux rats par injection intrapéritonéale (**Figure 13**) d'une dose de 50  $\mu$ l, ce qui a entraîné l'apparition d'un syndrome douloureux (**Figure 14**) caractérisé par des contorsions spécifiques, ainsi qu'un étirement des pattes postérieures et de la musculature dors ventrale par la méthode de **Koster en 1959**.

Afin d'évaluer l'intensité de la douleur, le nombre d'étirements observés chez les rats a été enregistré 20 minutes après l'injection de l'acide acétique. Cette mesure permet de quantifier la réaction douloureuse et de comparer les différents lots de rats traités avec l'extrait hydroalcoolique des fleurs de la plante.



**Figure 13 :** Injection intrapéritonéale.



**Figure 14 :** Crampe.

L'extrait a été administré aux rats en utilisant

une sonde gastrique lors du gavage. Chaque lot a été traité de la manière suivante :

- ✓ **Lot 1 :** Chaque rat a été administré avec 1 ml de l'extrait hydro-alcoolique des fleurs de la plante (*Paronychia argentea. L* ou *Achillea sp*) à une dose de 150 mg/kg de poids corporel.
- ✓ **Lot 2 :** Chaque rat a été traité avec 1 ml de l'extrait hydro-alcoolique des fleurs de la plante (*Paronychia argentea. L* ou *Achillea sp*) à une dose de 300 mg/kg de poids corporel.
- ✓ **Lot 3 :** Chaque rat a été traité avec 1 ml de l'extrait hydro-alcoolique des fleurs de la plante (*Paronychia argentea. L* ou *Achillea sp*) à une dose de 500 mg/kg de poids corporel.
- ✓ **Lot 4 :** Chaque rat a été traité avec 1 ml de l'extrait hydro-alcoolique des fleurs de la plante (*Paronychia argentea. L* ou *Achillea sp*) à une dose de 750 mg/kg de poids corporel.
- ✓ **Témoin positif :** Chaque rat a reçu un traitement de paracétamol dilué dans de l'eau distillée, à une dose de 100 mg par kilogramme de poids corporel. Cette quantité 1 ml a été administrée à chaque rat du lot.
- ✓ **Témoin négatif :** Chaque rat a reçu une administration d'eau distillée.

## 6. Activité gastro-protectrice de *Paronychia argentea*. L

Dans cette étude, des ulcères d'estomac ont été provoqués chez des rats femelles de la souche *Wistar albinos*, pour cela un mélange d'acide chlorhydrique (HCl) et d'éthanol dans un rapport de 20/80 (v/v) a été administré aux rats par gavage.

Avant le début de l'expérience, les rats ont été soumis à un jeûne de deux jours, mais ils avaient accès à de l'eau potable jusqu'à 2 heures avant le traitement afin de s'assurer que leurs estomacs étaient vides. Les rats ont été traités selon les protocoles suivants :

- ✓ Un lot qui a reçu le médicament commercial lomac.
- ✓ Un lot témoin qui a reçu uniquement de l'eau distillée.
- ✓ Un lot témoin positif qui a reçu l'agent ulcérogène utilisé pour provoquer les ulcères d'estomac.
- ✓ Trois lots traités avec différentes doses d'extrait de *Paronychia argentea*. L. : 0,5 g/kg, 1,5 g/kg et 2,5 g/kg.

Après une période de 1h 30min, tous les rats ont été anesthésiés à l'aide de chloroforme et ensuite disséqués (**Figure 15**), les estomacs ont été prélevés (**Figure 16**) puis ouverts le long de la grande courbure. Pour préserver la couche de mucus présente à la surface de l'estomac, ils ont été délicatement lavés avec de l'eau distillée. Cette précaution visait à ne pas altérer la couche protectrice de mucus et ainsi faciliter l'observation des lésions (**Hamedi et al., 2015 ; Sobreira et al., 2017 ; Sofi et al., 2020**).

Après avoir disséqué les rats, les estomacs ont été retirés et soigneusement lavés avec de l'eau physiologique puis immédiatement immergés dans une solution de formol à 10%.



**Figure 15 :** Dissection de rat.



**Figure 16 :** Prélèvement de l'estomac.

## 7. Détermination d'effet gastro-protecteur de *Paronychia argentea*. L

Après avoir photographié les échantillons d'estomacs, les images ont été enregistrées pour évaluer l'effet inhibiteur de l'extrait sur les ulcères.

Les échantillons prélevés sont placés dans une boîte de Pétri pour être dessinés et leur forme a été transférée sur du papier transparent avec coloration de la zone de l'ulcère, par la suite, les dessins ont été transférés du papier transparent au papier millimétré.

Après avoir reporté la forme de l'estomac sur le papier millimétré, la surface de l'ulcère et la surface saine ont été calculées sur la base des carrés du papier millimétré, où la surface des grands carrés a été estimée à 1 cm<sup>2</sup> et celle des petits carrés à 0,25 cm<sup>2</sup>.

Les résultats obtenus grâce à cette analyse ont permis de quantifier l'effet protecteur de l'extrait. La formule suivante a été utilisée pour calculer le pourcentage de protection d'ulcère pour chaque lot traité :

$$\text{Protection (\%)} = ((U_{Sc} - U_{St}) / U_{Sc}) * 100$$

**U<sub>Sc</sub>** : représente la surface ulcérée du lot témoin (contrôle).

**U<sub>St</sub>** : Surface ulcérée du test (Sobreira *et al.*, 2017).

## Chapitre 2

# **Résultats et Discussion**

## 1. Rendement de l'extraction hydro alcoolique

La méthode combinée de macération et d'ultrason a été utilisée pour estimer la valeur de rendement de l'extrait hydro-alcoolique des fleurs de *Paronychia argentea*. L par éthanol. Cette méthode a abouti à un rendement estimé à 22,44%.

Nos résultats sont supérieurs à ceux obtenus par **Adjadj et ses collaborateurs en 2016**, qui ont trouvé un rendement de l'extrait méthanolique de *Paronychia argentea*. L estimé à 10,97%.

Ces résultats démontrent que notre plante offre un rendement satisfaisant.

## 2. Screening phytochimique

Ces tests sont utilisés pour identifier les différents composés chimiques présents dans *Paronychia argentea* L en utilisant des réactions qualitatives de caractérisation. Ces réactions reposent sur des phénomènes de précipitation ou de coloration qui se produisent en présence de réactifs spécifiques. Ces tests permettent de déterminer la présence ou l'absence de certains métabolites secondaires dans la plante *Paronychia argentea*. L.

Les résultats obtenus suite au screening phytochimique sont les suivants (**Tableau 6**) :

**Tableau 6** : Résultats de criblage phytochimique des fleurs de *P. argentea*. L

Métabolites Secondaires	Présence /absence	Coloration	Témoin	Photographie des résultats	Interprétations
Alcaloïdes	+	Jaune			L'apparition d'un précipité jaune
Tanins	+++	Rouge			L'apparition d'un précipité de couleur rouge condensée

<b>Stéroïdes</b>	+	<b>Rouge</b>			L'apparition d'une couche supérieure de couleur rouge foncé
<b>Quinones libres</b>	+++	<b>Jaune</b>			L'apparition d'une couleur jaune condensée
<b>Flavonoïdes</b>	+++	<b>Jaune</b>			L'apparition d'une couleur jaune condensée
<b>Flavonoïdes glycosides</b>	++	<b>Jaune</b>			L'apparition d'une couleur jaune
<b>Anthocyanes</b>	+	<b>Rouge</b>			L'apparition d'une couleur rouge clair
<b>Saponines</b>	+++	<b>Une mousse d'eau</b>			Formation D'une mousse d'eau d'au moins 1 cm
<b>Terpénoides</b>	++	<b>Une couche supérieure de couleur rouge</b>			L'apparition une couche supérieure de couleur rouge

(+) Résultat faiblement positif, (++) résultat positif, (+++) résultat fortement positif.

D'après ce tableau, il semble que l'extrait éthanolique des fleurs de *Paronychia argentea*. L contient plusieurs composés, notamment des tanins, des stéroïdes, des quinones libres, des flavonoïdes, des flavonoïdes glycosides, des Saponines, des anthocyanes et des terpénoïdes.

- ✓ +++ La plante est très riche en tanins, quinones libres, flavonoïdes et saponines ce qui est corroboré par l'intensité des composés.
- ✓ En ce qui concerne les flavonoïdes glycosides et les terpénoïdes, ils présentent une réaction forte (++).
- ✓ Les alcaloïdes, stéroïdes et anthocyanes sont présents en faibles quantités (+).

Les résultats précédents sont en accord avec les travaux sur la plante *Paronychia argentea*, notamment ceux réalisés par l'équipe d'**Abou-Elkhair en 2010** et l'équipe de **Brighenti en 2015**. Ils sont également en accord avec l'étude menée par **Al-Bakri et Afifi en 2007**.

### 3. Evaluation du poids corporel des rats

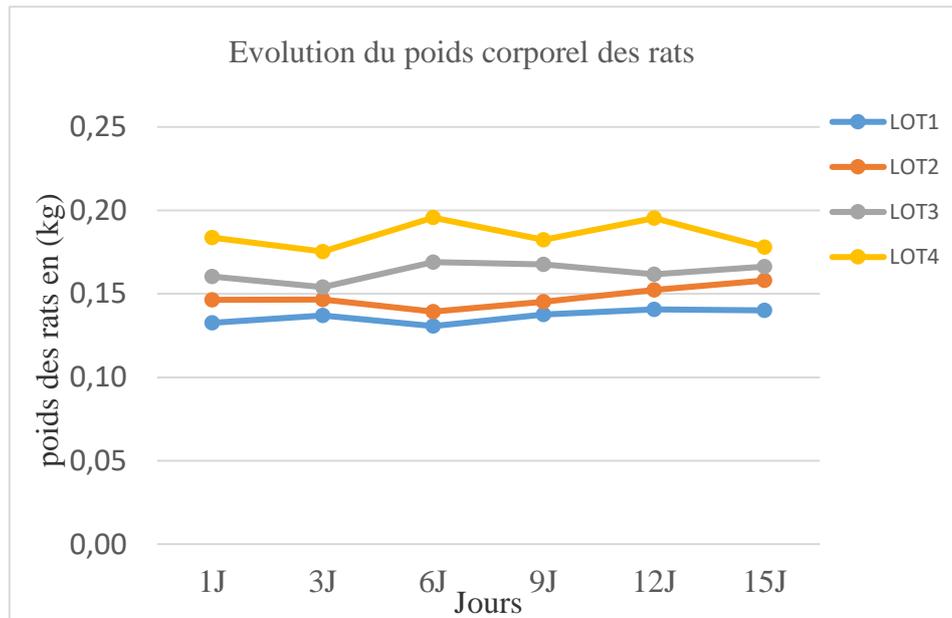
Le poids corporel des rats a été enregistré et calculé en moyenne pendant toute la durée de l'expérience. Les résultats de l'évolution du poids sont présentés dans le tableau ci-dessous.

- ✓ Tous les lots ont mis dans des conditions de la nourriture égale (nourriture + eau).

**Tableau 7** : Moyennes du poids corporel des rats (kg).

<b>Lots</b>	<b>LOT1 (150mg/kg)</b>	<b>LOT2 (300mg/kg)</b>	<b>LOT3 (500mg/kg)</b>	<b>LOT4 (750mg/kg)</b>
<b>1<sup>er</sup> jour</b>	0,13±0,002	0,15±0,001	0,16±0,003	0,18±0,004
<b>3<sup>ème</sup> jour</b>	0,137±0,002	0,15±0,001	0,15±0,001	0,18±0,003
<b>6<sup>ème</sup> jour</b>	0,13±0,002	0,14±0,004	0,17±0,005	0,20±0,007
<b>9<sup>ème</sup> jour</b>	0,14±0,004	0,15±0,002	0,17±0,004	0,18±0,004
<b>12<sup>ème</sup> jour</b>	0,141±0,008	0,15±0,001	0,16±0,003	0,20±0,004
<b>15<sup>ème</sup> jour</b>	0,14±0,004	0,16±0,002	0,17±0,004	0,18±0,017

\*Tous les lots ont mis dans des conditions de la nourriture égale (nourriture + eau).



**Figure 17** : Evolution du poids corporel des rats (kg).

Les résultats illustrés dans la (**figure 17**) montrent que le poids corporel des rats des différents lots présente une cinétique variable

- ✓ Lot 01, lot 02 et lot 03 ont présenté une évolution (relativement stable) depuis le 1er jour aux 15 jours avec un gain du poids similaire égal à 10 g aux trois lots.
- ✓ Lot 04, le poids varie quotidiennement, passant de 180 grammes à 200 grammes, les mesures indiquent que le poids de 180 grammes a été enregistré le 1<sup>er</sup> jour, ainsi que le 3<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> jour, la dernière mesure (15<sup>ème</sup> jour) a également enregistré un poids de 180 grammes, les jours restants (6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> jours) ont été enregistrés avec une valeur égale de 200 grammes.

Ces résultats suggèrent que les rats de ces lots aient reçu une alimentation standard et une eau suffisante pour maintenir une croissance plus au moins normale. La variation observée peut être due à des facteurs liés à coexistence et à la compétition de l'alimentation chez les rats. Certains rats dominants peuvent avoir un accès privilégié à la nourriture, ce qui peut entraîner une variation dans la quantité de nourriture consommée par chaque rat.

Ces résultats ne sont pas conformes avec les études de **Bouanani** et son équipe **en 2010** qui ont trouvé une augmentation importante du poids.

#### 4. Evaluation des résultats de la toxicité aigue

Une étude toxicologique *in vivo* a été menée sur les deux plantes *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp.* L'évaluation de la toxicité aiguë a été réalisée en utilisant la méthode de gavage (administration orale).

L'extrait hydro-alcoolique des plantes a été testé pour sa toxicité *in vivo* sur des rats, en utilisant les doses 150 mg/kg, 750 mg/kg et 1500 mg/kg.

Les observations suivantes ont été soulevées pendant trois jours de surveillance :

- ✓ Comportement : Les rats ont présenté une activité normale et ont pu se déplacer librement dans leur environnement sans afficher aucun signe de comportement anormal ou de détresse, d'après les observations effectuées.
- ✓ Alimentation : Les rats ont consommé leur alimentation habituelle en quantité suffisante, sans présenter de signes de rejet alimentaire. Cela indique une bonne appétence des rats pour leur nourriture.
- ✓ Santé physique : Les rats étaient en bonne santé générale, avec un poids corporel stable et une fourrure brillante. Aucun symptôme de maladie ou de malaise n'a été détecté chez eux.
- ✓ Coexistence : Les rats ont manifesté des interactions positives les uns avec les autres, ce qui laisse entrevoir un bon état de bien-être social, des comportements tels que des jeux sociaux et du toilettage mutuel ont été observés, témoignant de cette dynamique positive.

Selon les résultats obtenus précédemment, il est possible de conclure que les extraits des deux plantes, à savoir la *Paronychia argentea*. L et l'*Achillea sp.*, sont dépourvus de toxicité aiguë vu qu'elles ne présentent aucun effet toxique et que la dose létale DL50 est supérieure de 2000mg/kg.

Les résultats obtenus pour les deux plantes *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp.* Sont conformes à ceux obtenus par les travaux d'**Arkoub-Hamitouche et son équipe en 2020** sur l'extrait de *Paronychia argentea*. L et **Becker et son équipe en 2016** sur l'extrait d'*Achillea sp.*

## 5. Evaluation des résultats de l'activité antalgique de *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp*

Les trois tests (tails-flick, test de la plaque chauffante et test de torsion) ont été réalisés pour évaluer l'effet antalgique de l'extrait hydro alcoolique des deux plantes.

### 5.1. Test tail-flick

Les tests tail-flick (d'immersion de la queue) ont été utilisés pour évaluer l'effet analgésique de l'extrait hydroalcoolique par administration des différentes doses (150, 300, 500, 750 mg/kg), paracétamol (100 mg/kg) et du témoin négatif.

#### 5.1.1 *Paronychia argentea*. L

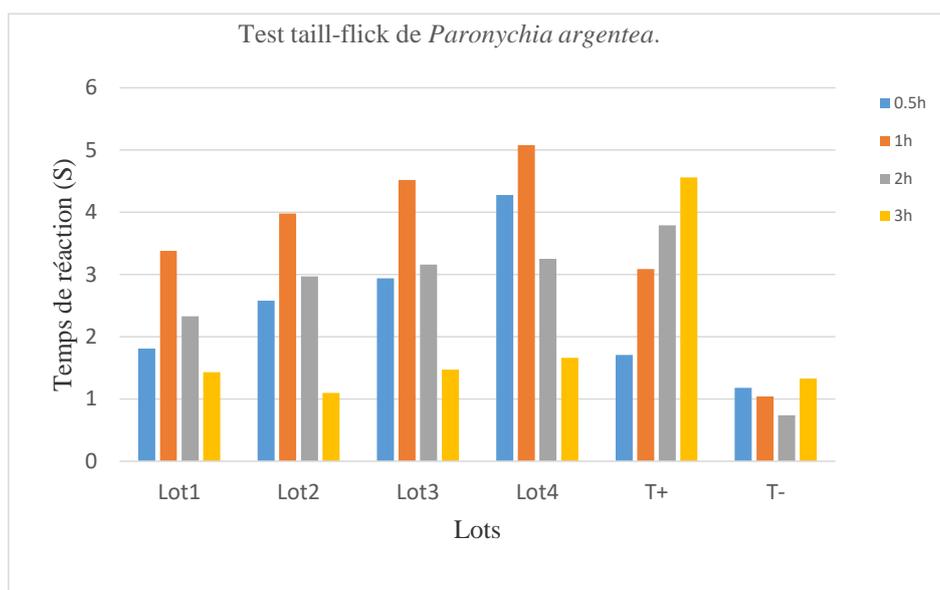
L'extrait de la plante *Paronychia argentea*. L présente un effet antalgique dont l'efficacité varie en fonction des doses administrées.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (**Tableau 8**) :

**Tableau 8** : Moyennes de temps de réaction de test tail-flick de *Paronychia argentea*. L.

Dose Heure	150mg	300mg	500mg	750mg	T+	T-
0.5h	1,81 ±0,09	2,58 ±0,13	2,94 ±0,11	4,28 ±0,28	1,71±0,12	1,18 ±0,57
1h	3,38 ±0,24	3,98 ±0,24	4,52 ±0,18	5,08 ±0 ,86	3,09 ±0,36	1,04 ±0,35
2h	2,33 ±0,17	2,97 ±0,21	3,16 ±0,21	3,25 ±0,31	3,79 ±0,17	0,74 ±0,14
3h	1,43 ±0,04	1,10 ±0,03	1,47 ±0,09	1,66 ±0,16	4,56 ±0 ,28	1,33 ±0,39

Valeur exprimée en moyenne(s) +/- ET



**Figure 18 :** Temps de réaction de test tail-flick de *P. argentea*. L

Les résultats obtenus par les lots traités par l'extrait hydro-alcoolique des fleurs de *Paronychia argentea*.L (150, 300, 500, 750 mg/kg) et Paracétamol (100 mg/kg) comparés au lot témoin négatif montrent que les moyennes obtenues par le lot traité avec la dose de 750 mg/kg ( $1,66 \pm 0,16$  à  $5,08 \pm 0,86$ ) étaient supérieures à celles du lot témoin négatif et du lot témoin positif, les valeurs de ces derniers se situaient entre  $0,74 \pm 0,14$  et  $1,33 \pm 0,39$  pour le lot témoin négatif, et entre  $1,71 \pm 0,12$  et  $4,56 \pm 0,28$  pour le témoin positif après 0,5 h, 1 h, 2 h et 3 h d'administration par gavage.

Ces résultats suggèrent que la dose de 750 mg/kg présente un effet antalgique plus important que les autres doses testées.

#### ✓ Après 0.5h de gavage

Après une administration orale de 0,5 heure, les différents lots ont présenté un effet antalgique supérieur aux lots témoins positifs et négatifs, avec des temps de réaction de  $1,71 \pm 0,12$  et  $1,18 \pm 0,57$  respectivement.

Parmi les différents lots traités (lot 1, lot 2, lot 3 et lot 4), le lot 4 a présenté l'effet le plus important avec une durée de  $4,28 \pm 0,28$ , comparé aux autres lots qui ont enregistré les réactions suivantes :  $2,94 \pm 0,11$  pour le lot 3 ;  $2,58 \pm 0,13$  pour le lot 2 et  $1,18 \pm 0,09$  pour le lot 1.

**✓ Après 1h de gavage**

Une augmentation générale de l'effet pour toutes les doses (150, 300, 500, 750 mg/kg) a été observée par rapport aux résultats à 0,5h, les différents lots (1, 2, 3, 4) traités avec l'extrait présentent des temps de réaction plus élevés :  $3,38 \pm 0,24$  ;  $3,98 \pm 0,24$  ;  $4,52 \pm 0,18$  ;  $5,08 \pm 0,86$  respectivement.

Les résultats démontrent que l'effet de ces lots (150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg et 750 mg/kg) est plus efficace que celui du lot traité avec le paracétamol à la dose de 100 mg/kg, qui a enregistré un temps de réaction de  $3,09 \pm 0,36$ .

Le meilleur effet a été observé avec la dose de 750 mg/kg ( $5,08 \pm 0,86$ ), suivi des doses de 500 mg/kg, 300 mg/kg et 150 mg/kg respectivement, avec des temps de réaction de  $4,52 \pm 0,18$  ;  $3,98 \pm 0,24$  ;  $3,38 \pm 0,24$ .

Les résultats de l'étude indiquent clairement l'existence d'une relation entre la dose administrée et l'effet produit. Plus la dose administrée est élevée, plus l'effet est efficace, ce qui indique une relation dose-dépendante.

L'ordre des temps de réaction, tel qu'indiqué dans le tableau, est le suivant : Extrait (750 mg/kg) > Extrait (500 mg/kg) > Extrait (300 mg/kg) > Extrait (150 mg/kg) > Paracétamol à la dose de 100 mg/kg.

**✓ Après 2h de gavage**

Les résultats du tableau démontrent une diminution de l'effet antalgique par rapport aux temps de réaction observés après 1h de gavage. Les lots 1, 2, 3 et 4 traités avec cet extrait présentent tous une diminution de l'effet et des temps de réaction de  $2,33 \pm 0,17$  ;  $2,97 \pm 0,21$  ;  $3,16 \pm 0,21$  ;  $3,25 \pm 0,31$  respectivement, ces valeurs sont inférieures à celle du témoin positif (paracétamol 100 mg/kg) qui affiche une valeur de  $3,79 \pm 0,17$ .

Ces résultats suggèrent effectivement que l'effet de l'extrait commence à diminuer dans l'organisme.

Toutefois, parmi les quatre lots traités, le lot 4 (750 mg/kg) reste toujours le plus efficace.

L'ordre des temps de réaction : témoin positif > Extrait (750 mg/kg) > Extrait (500 mg/kg) > Extrait (300 mg/kg) > Extrait (150 mg/kg).

**✓ Après 3h de gavage**

Les résultats indiquent une diminution de l'effet observé après 3 heures de gavage dans tous les lots par rapport aux résultats obtenus après 2 heures d'administration orale. Les temps de

réaction des lots traités avec les doses de 150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg et 750 mg/kg sont respectivement de  $1,43 \pm 0,04$ ,  $1,10 \pm 0,03$ ,  $1,47 \pm 0,09$  et  $1,66 \pm 0,16$ , tous inférieurs à celui du témoin positif ( $4,58 \pm 0,28$ ). Le lot 4 présente un effet supérieur à tous les autres lots traités par l'extrait.

Selon les résultats précédents, l'effet analgésique de l'extrait hydroalcoolique de *Paronychia argentea* atteint son effet maximal après 1 heure d'administration et commence à diminuer à partir de 2 heures. De plus, il présente un effet dose-dépendant, la dose de 750 mg/kg produisant les meilleurs résultats. Ces résultats sont en accord avec l'étude réalisée par **Madi et ses collaborateurs en 2023**, qui concluent que l'effet analgésique de l'extrait de la plante *Ceratonia siliqua* est également dose-dépendant et que sa durée d'action effective est de 30 minutes à 1 heure.

### 5.1.2 *Achillea sp*

L'effet antalgique de l'extrait hydroalcoolique de la plante *Achillea sp* administré par voie orale a été évalué à l'aide du test tail flick, les résultats de cette évaluation sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 9**):

**Tableau 9** : Moyennes de temps de réaction de test tail-flick d'*Achillea sp*.

Dose	150mg	300mg	500mg	750mg	T+	T-
<b>0,5h</b>	1.81±0.26	2.67±0.33	2.96±0.22	3.31±0.37	1,71±0.12	1.18±0.57
<b>1h</b>	2.75±0.07	3.50±0.28	4.13±0.10	5.94±0.99	3,09±0.36	1.04±0.35
<b>2h</b>	2.00±0.10	2.78±0.40	3.40±0.47	3.95±0.08	3,79±0.17	0.74±0.14
<b>3h</b>	1.08±0.08	1.92±0.09	1.99±0.26	2.20±0.11	4.56±0.28	1.33±0.39

Valeur exprimée en moyenne +/- ET

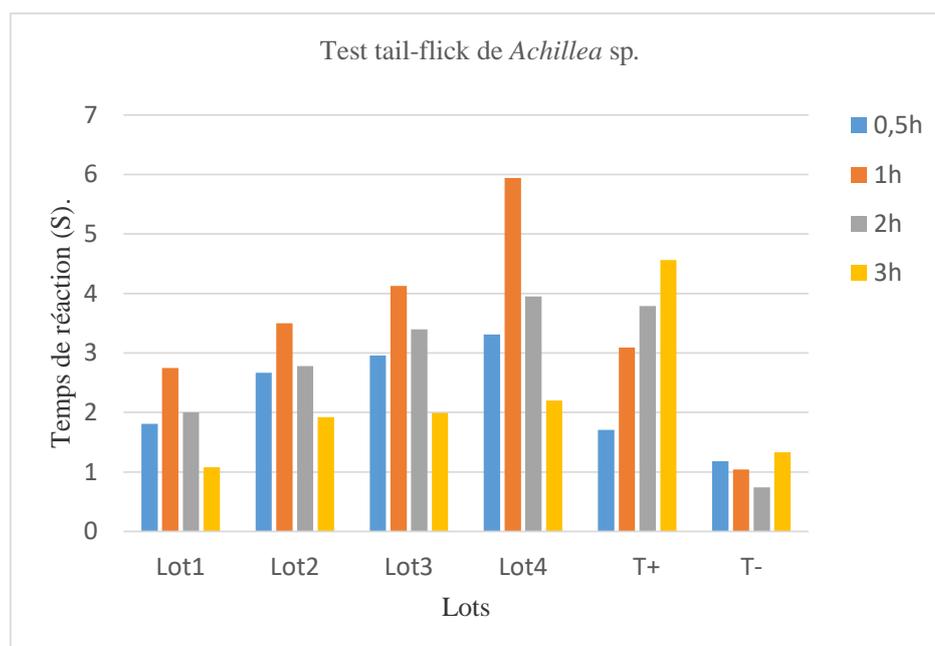


Figure 19 : Temps de réaction de test tail-flick de *Achillea sp.*

#### ✓ Après 0,5h de gavage

D'après les résultats du tableau 09, l'extrait hydroalcoolique de la plante *Achillea sp* présente un effet après 0,5 h dans tous les lots.

Cet effet est supérieur au témoin positif qui présente un temps de réaction de  $1,71 \pm 0,12$ , et également supérieur au témoin négatif qui présente un temps de réaction de  $1,18 \pm 0,57$ .

Cependant, le lot 4 (750 mg/kg) présente un effet plus marqué avec un temps de réaction de  $3,31 \pm 0,37$ . Ce temps de réaction est supérieur à celui de tous les autres lots, y compris le lot témoin positif.

#### ✓ Après 1 h de gavage

Les résultats indiquent que l'effet antalgique de l'extrait d'*Achillea sp* augmente dans tous les lots (lots traités et lot témoin positif) et atteint une valeur optimale dans le groupe 4, qui reçoit la dose la plus élevée par rapport aux autres lots, cette valeur est de  $5,94 \pm 0,99$ .

Les lots 4, 3 et 2 présentent respectivement des valeurs de  $5,94 \pm 0,99$  ;  $4,13 \pm 0,01$  ;  $3,50 \pm 0,28$  qui sont supérieures à l'effet du lot témoin positif, qui présente une valeur de  $3,09 \pm 0,36$  en termes de temps de réaction, seul le lot 1 présente un temps de réaction inférieur ( $2,75 \pm 0,07$ ).

L'effet produit par l'extrait d'*Achillea sp* à la dose de 750 mg/kg sur le tail flick génère une réaction supérieure à celle des autres lots et du lot témoin positif.

On peut donc conclure que l'effet analgésique produit par l'extrait d'*Achillea sp* à la dose de 750 mg/kg est meilleur que celui du paracétamol à la dose de 100 mg/kg.

La dose de 750 mg/kg s'est révélée être la plus efficace parmi toutes les doses testées, avec un effet analgésique maximal observé une heure après l'administration.

#### ✓ Après 2h de gavage

Une diminution de l'effet analgésique a été observée après 2 heures d'administration dans tous les lots traités par l'extrait, que ce soit avec une dose faible (150 mg/kg) ou une dose plus élevée (750 mg/kg).

Les valeurs observées pour les lots 1, 2, 3 et 4 étaient respectivement de  $2,00 \pm 0,10$  ;  $2,78 \pm 0,40$  ;  $3,40 \pm 0,47$  et  $3,95 \pm 0,08$ . Le lot positif présentait une valeur de  $3,79 \pm 0,17$ .

Il est important de souligner que la dose de 750 mg/kg reste plus efficace que les autres doses.

#### ✓ Après 3 heures d'administration orale

Selon les résultats expérimentaux et la comparaison avec les résultats obtenus après 2 heures de gavage, l'effet analgésique était moins prononcé. Cette observation était constatée dans les 4 lots traités par l'extrait de la plante *Achillea sp*, tandis que le lot témoin positif présentait un effet efficace de  $4,56 \pm 0,28$ .

## 5.2. Plaque chauffante

Le test de la plaque chauffante a été réalisé en utilisant quatre lots traités avec des doses de 150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg et 750 mg/kg d'extrait de fleurs de *Paronychia argentea*. L. Un lot a été administré avec de l'eau distillée en tant que témoin négatif, et un lot témoin positif ont été traités avec de l'acide paracétamol à une dose de 100 mg/kg.

### 5.2.1. *Paronychia argentea*. L

Afin de renforcer la confirmation de l'effet antalgique de l'extrait hydroalcoolique des fleurs de *Paronychia argentea*. L, une autre méthode de test a été utilisée, à savoir la plaque chauffante. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau et la figure ci-dessous (**Tableau 10**) :

**Tableau 10** : Moyennes de temps de réaction de test plaque chauffante de *P. argentea*. L.

Dose / Heure	150mg	300mg	500mg	750mg	T+	T-
0.5 h	1,93±0,10	2,73±0,1	2,90±0,64	3,89±0,23	1,89±0,34	0,71±0,08
1h	3,57±0,50	4,03±0,60	4,8±0,07	6,54±0,46	2,69±0,40	0,91±0,42
2h	1,45±0,43	2,17±0,14	3,25±0,54	3,29±0,13	3,03±0,10	1,17±0,31
3h	0,94±0,04	0,95±0,02	0,95±0,04	1,12±0,13	3,75±0,11	0,81±0,13

Valeur exprimée en moyenne +/- ET

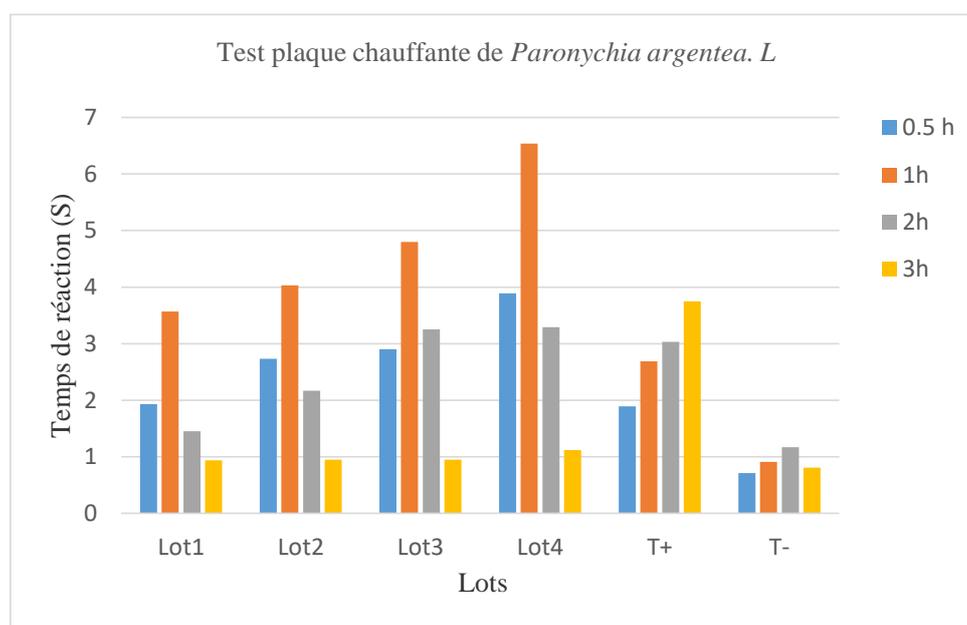


Figure 20 : Temps de test plaque chauffante de *P. argentea. L*

✓ **Après 0.5h de gavage**

Après 0,5 heure d'administration, tous les lots présentent un effet antalgique supérieur au lot témoin positif et au témoin négatif, soit respectivement  $1,89 \pm 0,34$  et  $0,71 \pm 0,08$ .

Le lot 4 (750 mg/kg) présente l'effet le plus important, avec une durée de  $3,89 \pm 0,23$  par rapport aux autres lots traités (3, 2 et 1) aux doses de 500, 300 et 150 mg/kg, qui montrent des temps de réaction de  $2,90 \pm 0,64$  ;  $2,73 \pm 0,1$  et  $1,93 \pm 0,10$  respectivement.

✓ **Après 1h de gavage**

Par rapport aux résultats obtenus après 0,5h de gavage, l'effet hydroalcoolique de la plante *Paronychia argentea. L* augmente après 1 heure d'administration dans tous les lots expérimentaux (150, 300, 500, 750 mg/kg).

Les résultats démontrent que les effets des différents lots (150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg et 750 mg/kg) sont plus efficaces que ceux du paracétamol à la dose de 100 mg/kg (témoin positif), qui présente un temps de réaction de  $2,69 \pm 0,40$ , ainsi que du lot témoin négatif ( $0,91 \pm 0,42$ ).

Le lot administré avec la dose de 750 mg/kg de poids corporel a entraîné un effet supérieur ( $6,54 \pm 0,46$ ) à celui observé dans les trois autres lots expérimentaux (lot 1, lot 2, lot 3) ainsi qu'au lot témoin positif.

Les lots 1, 2 et 3 présentent respectivement les valeurs moyennes suivantes :  $3,57 \pm 0,50$  ;  $4,03 \pm 0,60$  ;  $4,8 \pm 0,07$ .

Les résultats obtenus indiquent que l'effet antalgique de l'extrait de *Paronychia argentea*. L à la dose de 750 mg/kg est plus efficace et supérieur après une heure d'administration que celui du paracétamol à la dose de 100 mg/kg.

L'étude indique clairement l'existence d'une relation entre la dose administrée et l'effet produit. Plus la dose administrée était élevée, plus l'effet était efficace.

Après 1 heure d'administration, l'ordre des moyennes de temps de réaction, tel qu'indiqué dans le tableau, est le suivant : Extrait (750 mg/kg) > Extrait (500 mg/kg) > Extrait (300 mg/kg) > Extrait (150 mg/kg) > Paracétamol à la dose de 100 mg/kg.

#### ✓ Après 2h de gavage

Les résultats indiquent un temps de réaction plus court dans tous les lots expérimentaux (150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg, 750 mg/kg) par rapport aux résultats obtenus après une heure, ce qui suggère une diminution de l'effet analgésique.

Parmi les trois lots traités (150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg), celui traité avec la dose de 750 mg/kg est le plus efficace.

Il est important de noter que le lot témoin positif qui traité par paracétamol montre une augmentation du temps de réaction au fil du temps, car les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures (Ousehal *et al.*, 2009).

#### ✓ Après 3h de gavages

Tous les lots traités par l'extrait présentent un effet plus faible par rapport à l'effet observé après 2 heures d'administration orale, à l'exception du lot témoin positif (paracétamol) qui présente un effet efficace ( $3,75 \pm 0,11$ ), supérieur à tous les autres lots.

Le lot 4 (750 mg/kg) présente un effet ( $1,12 \pm 0,13$ ) supérieur aux lots 3, 2 et 1, qui ont des temps de réaction de  $0,95 \pm 0,04$  ;  $0,95 \pm 0,02$  ;  $0,94 \pm 0,04$  respectivement.

L'ordre des moyennes de réaction en fonction de la dose, tel qu'indiqué dans le tableau, est le suivant : Paracétamol à la dose de 100 mg/kg > Extrait (750 mg/kg) > Extrait (500 mg/kg) > Extrait (300 mg/kg) > Extrait (150 mg/kg).

Selon les résultats, on peut conclure que l'effet de l'extrait de *Paronychia argentea*. L dépend de la dose, et que l'effet est optimal à la dose de 750 mg/kg. Ces résultats sont confirmés par les travaux de **Zeghad et son équipe en 2020**, qui ont étudié in vivo l'effet analgésique de l'extrait hydroalcoolique de la partie aérienne d'*Ajuga iva* L sur des rats. Ils ont conclu que l'effet analgésique observé est dose-dépendant.

### 5.2.2. *Achillea sp*

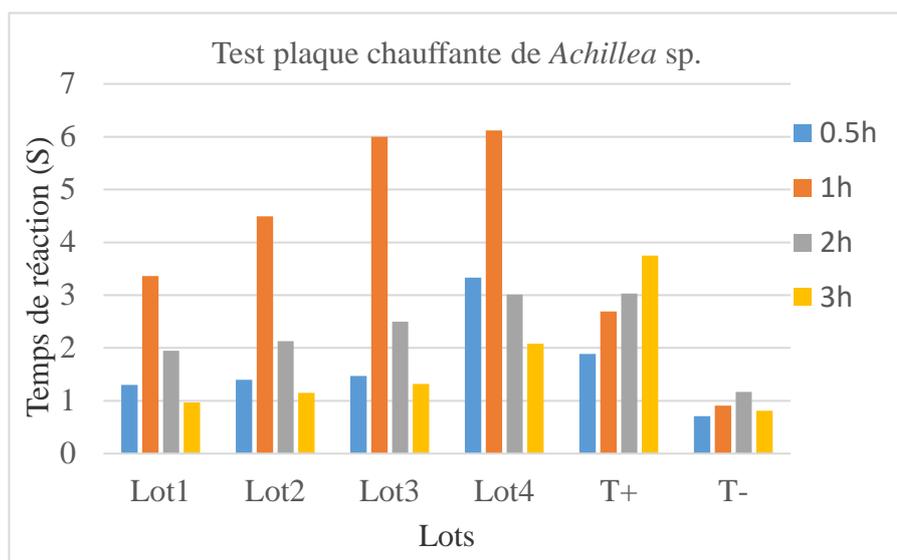
Les rats qui reçoivent de l'extrait de la plante *Achillea sp* présentent un temps de réaction prolongé lorsqu'ils sont exposés à une plaque chauffante.

Le temps de réaction présente dans le tableau suivant (**Tableau 11**):

**Tableau 11** : Moyennes de temps de réaction de test plaque chauffante de *Achillea sp*.

Dose Heure	150mg/kg	300mg/kg	500mg/kg	750mg/kg	T+	T-
0.5h	1.3 ±0.28	1.4±0.15	1.47±0.14	3.33±0.89	1.89±0.34	0.71±0.08
1h	3.36±0.42	4.49±0.14	6±0.26	6.12±0.11	2.69±0.40	0.91±0.42
2h	1.95±0.21	2.13±0.11	2.5±0.35	3.01±0.01	3.03±0.10	1.17±0.31
3h	0.97±0.04	1.15±0.07	1.32±0.49	2.08±0.11	3.75±0.11	0.81±0.13

\*Valeur exprimée en moyenne +/- ET.



**Figure 21 :** Temps de test plaque chauffante de *Achillea sp.*

✓ **Après 0,5 h de gavage**

Après 0,5 h, l'initiation de l'effet analgésique de l'extrait *Achillea sp* a été observée à toutes les doses testées (150, 300, 500 et 750 mg/kg) ainsi qu'avec le lot témoin positif.

La dose de 750 mg/kg a démontré un effet analgésique supérieur à toutes les autres doses, ainsi qu'aux lots traités et témoins positif et négatif.

✓ **Après 1 h de gavage**

Après 1h de gavage, l'effet analgésique était meilleur par rapport aux résultats obtenus après 0,5h.

Le lot traité par le paracétamol à la dose de 100 mg/kg était considéré comme le lot positif, tandis que le lot négatif présentait un temps de réaction de  $2,69 \pm 0,40$  et  $0,91 \pm 0,42$  respectivement.

L'effet analgésique atteint un pic optimal à la dose de 750 mg/kg, présentant un temps de réaction de  $6,12 \pm 0,11$ , supérieur aux doses de 150, 300 et 500 mg/kg, qui ont des temps de réaction de  $3,36 \pm 0,42$ ,  $4,49 \pm 0,14$  et  $6 \pm 0,26$  respectivement.

Ces résultats indiquent que l'effet antalgique de l'extrait d'*Achillea sp* à la dose de 750 mg/kg est plus efficace après une heure que celui du paracétamol à la dose de 100 mg/kg. De plus, plus la dose administrée est élevée, plus l'effet antalgique est efficace.

### ✓ Après 2h de gavage

Les résultats montrent une augmentation du temps de réaction dans le lot témoin positif au fil du temps ( $3,03 \pm 0,10$ ).

De plus, une diminution du temps de réaction a été observée dans tous les lots traités à des doses de 150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg et 750 mg/kg, avec des valeurs respectives de  $1,95 \pm 0,21$  ;  $2,13 \pm 0,11$  ;  $2,5 \pm 0,35$  et  $3,01 \pm 0,01$ .

L'effet le plus efficace a été observé dans le lot recevant la dose de 750 mg/kg. Cette dose s'est avérée être la plus efficace parmi toutes les doses testées.

### ✓ Après 3h de gavage

L'effet antalgique était plus faible après 3 heures dans tous les groupes traités avec différentes doses, ainsi que dans le groupe témoin positif par rapport aux résultats obtenus après 2 heures. L'effet de la dose de 750 mg/kg reste toujours le plus efficace par rapport aux autres doses.

Les résultats expérimentaux par deux tests (tail-flick et test plaque chauffante) d'activité analgésique indiquent que l'extrait d'*Achillea sp* présente un effet analgésique considérable par rapport au lot témoin. Cependant, cet effet est principalement observé après 1 heure d'administration par gavage.

À partir de la deuxième et de la troisième heure d'administration de l'extrait, cet effet devient progressivement plus faible et moins efficace, jusqu'à disparaître complètement de l'organisme de l'animal, en particulier pour les doses faibles.

## 5.3. Test torsion (acide acétique)

L'effet antalgique est évalué à l'aide du test de torsion. L'activité des différents lots traités avec des doses variables de l'extrait des fleurs de la plante est comparée à celle du lot témoin positif, qui est traité avec du paracétamol à une dose de 100 mg/kg, ainsi qu'au lot témoin négatif qui ne reçoit aucun traitement.

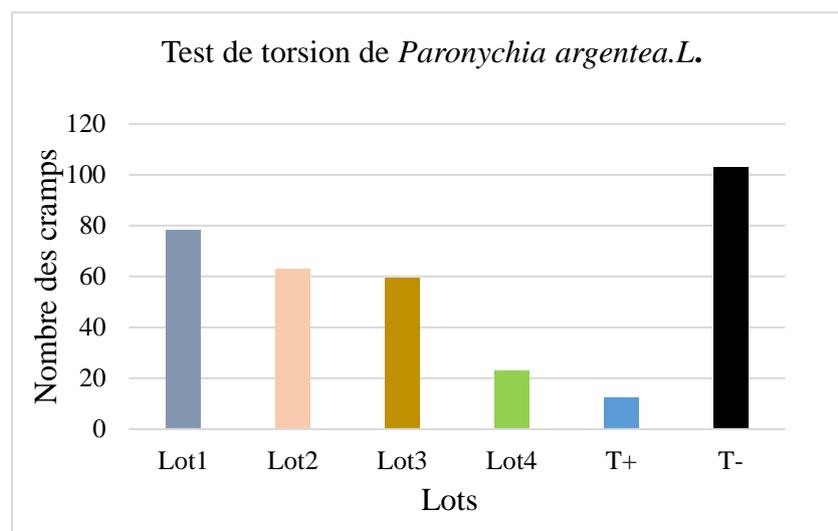
### 5.3.1. *Paronychia argentea*. L

L'effet de l'administration de différentes doses de l'extrait de la plante *Paronychia argentea*. L sur la réaction à l'acide acétique a été évalué et les résultats sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats test de torsion de *P. argentea*.L.

Cramps	150mg/kg	300mg/kg	500mg/kg	750mg/kg	T+	T-
Moyenne	78.33±7.51	63±12	59.33±13.50	23±7	12.05±6.36	103±9.90
Pourcentage	76.06%	63%	57.60%	22.33%	11.69%	-

\*Valeur exprimée en moyenne +/- ET.

Figure 22 : Crampe de test de torsion de *P. argentea*. L

Les résultats des essais sur les lots traités avec l'extrait de la plante *Paronychia argentea*. L révèlent des différences substantielles remarquable entre le lot témoin positif et le lot témoin négatif. L'analyse des données indique que le nombre de torsions enregistré dans le lot témoin positif  $12,05 \pm 6,36$  crampes, est considérablement inférieur à celui des lots traités 1, 2, 3 et 4 (150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg, 750 mg/kg) avec des crampes estimées à  $78,33 \pm 7,51$  ;  $63 \pm 12$  ;  $59,33 \pm 13,50$  ;  $23 \pm 7$  crampes respectivement.

Cela suggère que l'extrait de *Paronychia argentea*. L possède une activité antalgique très puissante, supérieure à celle des trois lots traités (150 mg/kg, 300 mg/kg et 500 mg/kg). En revanche, l'effet antalgique du lot témoin positif est comparable à celui du lot traité 4 (750 mg/kg), qui présente un nombre de crampes de  $23 \pm 7$ .

Le lot témoin négatif présente un nombre de crampes de  $103 \pm 9,90$ , ce qui indique l'effet provoqué par l'acide acétique, en comparaison avec les autres lots (150 mg/kg, 300 mg/kg, 500

mg/kg, 750 mg/kg et le lot témoin positif), ce nombre est considérablement élevé. Cela met en évidence l'effet antalgique de l'extrait de *Paronychia argentea*. L'ainsi que du paracétamol.

Les résultats ont permis de classer les différents lots selon leur effet analgésique comme suit : Le paracétamol à une dose de 100 mg/kg est comparable à l'extrait à une dose de 750 mg/kg en termes d'effet analgésique, ensuite, l'extrait à une dose de 500 mg/kg montre un effet analgésique supérieur à l'extrait à une dose de 300 mg/kg, qui à son tour est plus efficace que l'extrait à une dose de 150 mg/kg.

À partir des résultats du tableau, on peut observer que les lots 1, 2, 3 et 4, avec les doses respectives de 150, 300, 500 et 750 mg/kg, présentent une diminution du nombre de crampes  $78,33 \pm 7,51$  ;  $63 \pm 12$  ;  $59,33 \pm 13,50$  ;  $23 \pm 7$  respectivement.

Cela suggère que plus la dose est élevée, plus l'effet est efficace.

Les résultats du test de torsion indiquent que l'effet observé avec la dose de 750 mg/kg est presque similaire à celui du témoin positif, c'est-à-dire effet meilleur.

### 5.3.2. *Achillea sp*

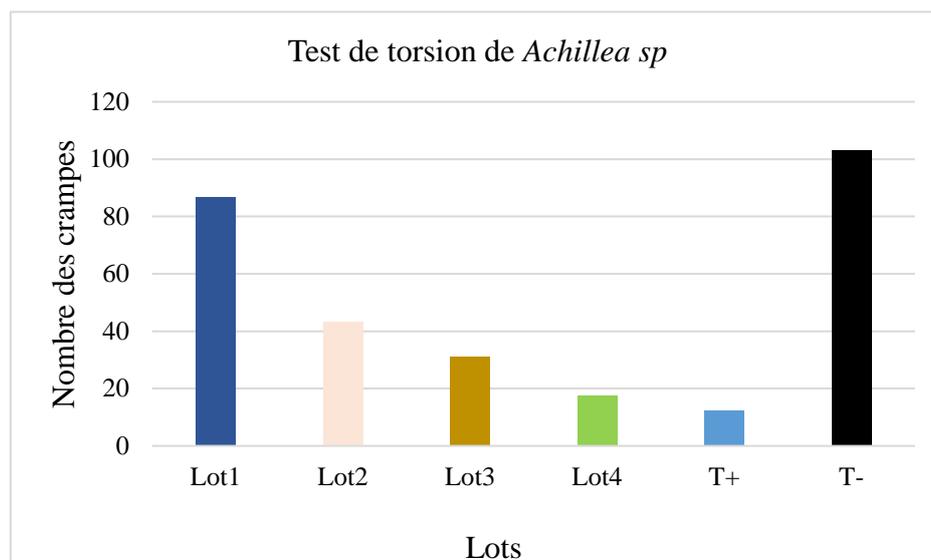
L'extrait de la plante *Achillea sp* a un effet réducteur sur l'activité de l'acide acétique, ce qui entraîne une diminution des crampes.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau et la figure ci-dessous (**Tableau 13**) :

**Tableau 13** : Résultats test de torsion d'*Achillea sp*.

Cramps	150mg/kg	300mg/kg	500mg/kg	750mg/kg	T+	T-
Moyenne	86.67±5.13	43.33±3.79	31±2	17.67±4.04	12.05±6.36	103±9.90
pourcentage	84.14%	42.06%	30.09%	17.15%	11.69%	-

✓ Valeur exprimée en moyenne +/- ET.



**Figure 23 :** Crampes de test de torsion d'*Achillea sp*.

En se basant sur les résultats obtenus du tableau 13, le lot témoin négatif qui ne reçoit aucun traitement présente un grand nombre de crampes, provoquées par l'acide acétique, avec une valeur de  $103 \pm 9,90$  crampes, soit un taux de 100%.

Le lot témoin positif, indiquant une efficacité contre la douleur, présente un nombre de crampes relativement faible, avec une valeur de  $12,05 \pm 6,36$ , correspondant à un taux de 11,69%.

Pour tous les autres lots (lots 1, 2, 3, 4) traités avec des doses respectives de 150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg et 750 mg/kg, ils présentent des nombres de crampes différentes en fonction de la dose administrée, les résultats obtenus sont les suivants :

La plus faible dose (150 mg/kg) présente un nombre plus élevé de crampes par rapport aux autres lots, avec une moyenne de  $86,67 \pm 5,13$  crampes, soit un taux de 84,14 %.

Le lot 2 (300 mg/kg) présente un pourcentage inférieur au lot 1 (42,06%) avec une valeur de  $43,33 \pm 3,79$  crampes.

Le lot 3 (500 mg/kg) présente un nombre de crampes inférieur à celui du lot 2 (30,09%) avec une valeur de  $31 \pm 2$  crampes.

Le dernier lot, recevant une forte dose (750 mg/kg) de l'extrait d'*Achillea sp*, présente un nombre réduit de crampes, avec un taux de 17,15 %, soit une valeur de  $17,67 \pm 4,04$  crampes.

L'efficacité de l'effet varie en fonction de la dose administrée, une faible dose de 150 mg/kg entraîne un grand nombre de crampes, avec un taux de 84,14%, tandis qu'une dose élevée de 750 mg/kg entraîne un nombre réduit de crampes, avec un taux de 17,15%.

Le lot recevant la dose de 750 mg/kg présente un effet maximal presque équivalent à celui du paracétamol dans le groupe témoin positif.

À la suite des observations, l'extrait des fleurs d'*Achillea sp* s'est révélé posséder une activité analgésique notable. Cela s'est manifesté par une inhibition des crampes induites par l'acide acétique et une augmentation du temps de réaction à un stimulus thermique.

Ces constatations sont en accord avec une étude antérieure menée par **Zeghad et son équipe en 2016**, qui ont étudié l'activité analgésique de deux plantes, *Vitis vinifera* et *Punica granatum*, en utilisant différentes doses (1,0 ; 2,0 ; 3,0 mg/kg). Ils ont conclu que l'effet analgésique des extraits hydroalcooliques des deux plantes est dose-dépendant.

En combinant les extraits hydro alcooliques de *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp*, il a été observé que ces deux plantes présentent un effet antalgique, une période d'administration adéquate a révélé une efficacité significative de l'extrait, qui donne un effet meilleur avec la dose élevé 750 mg /kg, indiquant un effet analgésique dépendant de la dose.

Les extraits hydro-alcooliques de *Paronychia argentea*,L et *Achillea sp* ont démontré un début de effet après 30 min d'administration et un effet optimal après 1h d'administration orale à la dose 750mg/kg (dose dépendant), ces résultats sont d'accord avec l'étude de **Madi et son équipe en 2023**, a été démontré que l'effet analgésique de l'extrait de la plante *Ceratonia siliqua* est dépendant de la dose administrée, et que sa durée d'action effective se situe entre 30 minutes et 1 heure.

Selon les résultats, il a été observé que *Paronychia argentea*. L présente un effet supérieur à celui d'*Achillea sp* pour le test de tail flick, en particulier à la dose de 750 mg/kg. Cependant, pour le test de plaque chauffante et le test de torsion, l'effet d'*Achillea sp* est supérieur à celui de *Paronychia argentea*,L indépendamment de la dose utilisée.

L'extrait de *Paronychia argentea* a été étudié plus spécifiquement, révélant la présence de composés chimiques tels que les tanins, les flavonoïdes et les terpénoïdes, qui sont responsables de son effet analgésique. Les travaux de **Halmi et ses collaborateurs en 2022** ont confirmé ces résultats, qui ont porté sur le screening phytochimique ainsi que sur l'activité analgésique de l'extrait hydroalcoolique de la partie aérienne d'*Eruca vesicaria*.

Les résultats de cette étude sont cohérents avec d'autres recherches antérieures, confirmant ainsi l'effet analgésique de ces plantes. Des tests tels que le test de la queue de rat, le test de la plaque chauffante et le test de torsion sont cohérents avec les études menées par **Zeghad et son équipe en 2016**, **Sanogo et son équipe en 2006**, qui ont étudié l'activité analgésique de *Stylosanthes eracta* (Segufali), des calices de *Hibiscus sabdariffa* (Dableni) et des fruits de *Tamarindus*

*indica* contre la douleur provoquée par l'acide acétique chez les souris. De plus, l'étude de **Messaoudi et Ouldmoammed en 2014**, portant sur les activités anti Inflammatoires et analgésiques *in vivo* sur la plante *Genistaforex*, une plante arbustive de la famille des fabacées, a montré que les différentes doses de l'extrait de cette plante possèdent un effet analgésique central. Cependant, le meilleur résultat a été obtenu avec la dose de 200 mg/kg. Ces résultats sont également en accord avec l'étude de **Martical en 2019**, qui a réalisé une étude d'activité anti-inflammatoire et antioxydante sur trois fabacées et a montré que l'extrait testé est doté d'un effet anti-inflammatoire efficace.

## 6. Evaluation de l'effet gastroprotecteur d'extrait des fleurs de *Paronychia argentea* L

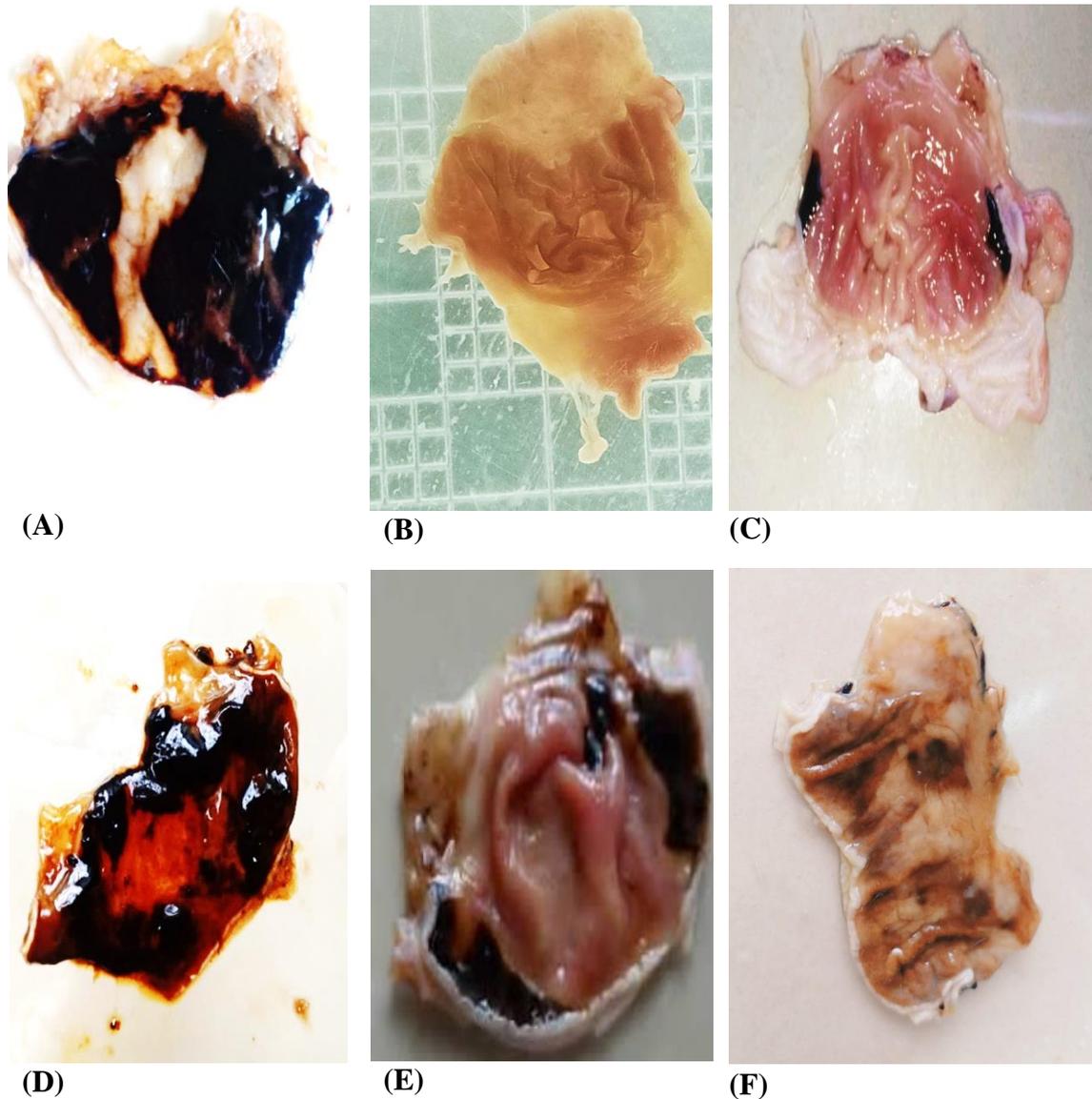
L'extrait hydroalcoolique des fleurs de *Paronychia argentea* L a été évalué pour déterminer son efficacité dans la protection contre les ulcères gastriques induits par le mélange acide/alcool chez des rats *Wistar albinos*.

Cette évaluation a comparé l'effet de l'extrait avec celui d'un médicament commercial appelé Lomac.

Les résultats de l'évaluation de l'effet gastroprotecteur suite à un traitement préventif par l'extrait et le médicament commercial sont présentés dans **Tableau 14 et Figure 24** :

**Tableau 14** : Réduction des ulcères induits par l'éthanol/HCl chez les rats traités.

LOTS	Affectation	Surface ulcérée (mm <sup>2</sup> )	Effet gastroprotecteur (%)
<b>Témoin +</b>	Ethanol + HCl (80/20, v/v)	597,66±142,35	-
<b>Lot1</b>	L'extrait de <i>Paronychia argentea</i> L (500mg/kg)	483,66±24,52	18,73±3,63
<b>Lot2</b>	L'extrait de <i>Paronychia argentea</i> L (1500/kg)	168,33±22,54	71,82±3,77
<b>Lot3</b>	L'extrait de <i>Paronychia argentea</i> L (2500mg/kg)	73,33±25,54	87,72±4,27
<b>Lot 4</b>	Lomac (100mg/kg)	218±53,31	63±9,44



**Figure 24 :** Analyse macroscopique des ulcères induits par le mélange éthanol/HCl. Les images des estomacs ont été prises à l'aide d'un appareil photo numérique, les estomacs provenant des rats traités de différentes manières. **(A)** : Rats exposés uniquement à l'agent ulcérogène (Témoin positif). **(B)** : rats recevant l'eau distillée (Témoin négatif). **(C)** : Rats traités avec le médicament commercial (Iomac) à une dose de (100 mg/kg). **(D)** : Rats traités avec l'agent ulcérogène en combinaison avec un extrait (500 mg/kg). **(E)** : Rats traités avec l'agent ulcérogène en combinaison avec un extrait (1500 mg/kg). **(F)** : Rats traités avec l'agent ulcérogène en combinaison avec un extrait (2500 mg/kg).

Les résultats de l'étude indiquent que le lot témoin positif, exposé à l'agent ulcérogène (HCl/Ethanol, 20/80, v/v), présente une surface ulcérée significativement  $597,66 \pm 142,35 \text{ mm}^2$  plus grande par rapport aux rats normaux du lot témoin négatif qui traité par l'eau distillée.

Les lots traités avec différentes doses de l'extrait de *Paronychia argentea* L 500, 1500 et 2500 mg/kg ainsi que le lot traité avec le médicament commercial (Lomac) montrent des surfaces ulcérées  $483,66 \pm 24,52$  ;  $168,33 \pm 22,54$  ;  $73,33 \pm 25,54$  mm<sup>2</sup> successivement et  $218 \pm 53,31$  mm<sup>2</sup> (lot traité par lomac) de la surface des ulcères proportionnels à la dose administrée, par rapport au lot témoin positif.

Les 4 lots traités par les doses 500, 1500, 2500 et lot traité par médicament commercial Lomac (100 mg/kg) présentent un effet gastroprotecteur  $18,73 \pm 3,63$  ;  $71,82 \pm 3,77$  ;  $87,72 \pm 4,27$  ;  $63 \pm 9,44$  % respectivement.

D'après les résultats, aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne l'efficacité protectrice entre le lot recevant l'extrait à une dose de 1500 mg/kg qui présente un effet gastroprotecteur  $71,82 \pm 3,77$  % et le lot traité avec Lomac à une dose de 100 mg/kg qui montre un effet gastroprotecteur  $63 \pm 9,44$  %.

Il est important de souligner que l'effet protecteur de l'extrait de *Paronychia argentea*. L dépend de la dose administrée, en d'autres termes, plus la dose de l'extrait de *Paronychia argentea*. L est élevée, plus l'effet protecteur contre les ulcères est efficace.

Les résultats de l'étude démontrent clairement que l'extrait des fleurs de *Paronychia argentea*. L présente un effet protecteur (inhibant le degré d'ulcération) important, elle possède une activité protectrice inférieure à celle du médicament commercial (Lomac), en termes d'inhibition du degré d'ulcération, basé sur la réduction de la surface ulcérée.

Cette activité antiulcéreuse peut être attribuée à la présence de substances naturelles bioactives (**Devhare et al., 2023**), telles que les flavonoïdes (kaempférol, acide gallique), les tanins et les terpénoïdes qui ont été caractérisés par le criblage phyto-chimique des fleurs de *Paronychia argentea*. L.

En plus de leur potentiel antiulcéreux, les recherches menées par **Moghaddam** et son équipe **en 2013 et 2014**, ainsi que par **Soliman Mohamed** et **Bakr Mabrok** **en 2022** qui ont étudiés l'activité anti-ulcérogène de la peau de grenade (*Punica granatum*), qui ont démontré que les flavonoïdes, les tanins et les terpénoïdes possèdent un puissant potentiel de piégeage des radicaux libres, elles ont également la capacité de prévenir les lésions de la muqueuse gastrique causées par des agents ulcérogènes tels que l'acide et l'alcool.

De plus, elles favorisent l'augmentation de la production de glycoprotéines neutres dans la muqueuse gastrique, ce qui est particulièrement important étant donné que l'éthanol peut

provoquer des effets indésirables tels que des hémorragies, des œdèmes, une accumulation excessive de calcium et la production de radicaux libres, ces composés ont également montré une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

# **Conclusion**

## **Conclusion**

Dans le but de la valorisation des ressources naturelles et la contribution à la recherche de nouvelles molécules bioactive, cette étude a porté sur les activités antalgique et gastrique de l'extrait éthanolique des plantes *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp.*

Cette expérimentation comprend de grands volets, dont le 1<sup>er</sup> est l'extraction, et le screening phyto-chimique. Le 2<sup>ème</sup> volet est l'évaluation *in vivo* des activités biologiques notamment l'activité antalgique et antiulcère gastrique.

Les résultats de cette étude ont révélé la présence de divers composés bioactifs dans les extraits des deux plantes, notamment des flavonoïdes, des terpénoïdes, des saponines et des tanins. Ces composés sont connus pour leurs propriétés pharmacologiques potentiellement bénéfiques.

En ce qui concerne les activités antalgique et gastrique, les extraits éthanoliques de *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp* ont démontré des effets importants. L'activité antalgique a été évaluée par des tests expérimentaux sur des rats de douleur, et les extraits ont montré une réduction significative de la sensation de douleur.

En ce qui concerne l'activité gastrique, les extraits ont été testés pour leur effet sur l'ulcère gastrique chez les rats. Les résultats ont montré une réduction des lésions gastriques, une augmentation de la production de mucus gastrique protecteur et une amélioration de la cicatrisation des ulcères.

Cependant, il convient de noter que des études de toxicité ont également été réalisées pour évaluer la sécurité d'utilisation des extraits éthanoliques.

En conclusion, les extraits éthanoliques de *Paronychia argentea*. L a et d'*Achillea sp* ont démontré des propriétés antalgiques, tandis que l'extrait de *Paronychia* a également montré des propriétés gastriques prometteuses. Ces résultats suggèrent un potentiel thérapeutique de ces extraits dans le traitement de la douleur et des ulcères gastriques.

Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour le développement de nouveaux médicaments ou compléments alimentaires à base de ces plantes dans le domaine de la douleur et des affections gastriques.

# **Annexe**

## Annexe

### 1. Préparation de solvant éthanolique

(70% éthanol et 30% l'eau distillée)

### 2. Préparation des doses

Dose mg/kg  $\longrightarrow$  1000 mg/kg

X  $\longrightarrow$  moyenne mg/kg

### 3. Préparation d'acide acétique

(2% acide acétique et 80% l'eau distillée)

### 4. Préparation de réactif Mayer

(10 g de KI + 2.70 g de Hgcl<sub>2</sub> + 20 ml de l'eau distillée)

KI : iodure de potassium.

Hgcl<sub>2</sub> : chlorure de mercure.

### 5. Préparation de NaOH

1N  $\longrightarrow$  40g  $\longrightarrow$  1000 ml (eau distillée).

1N  $\longrightarrow$  2g  $\longrightarrow$  50 ml.

0.2 N  $\longrightarrow$  0.2g  $\longrightarrow$  50 ml.

### 6. Préparation le mélange d'acide chlorhydrique (HCl) et d'éthanol

(20% HCl et 80% éthanol).

### 7. Préparation une solution formol

(10% formol et 90% l'eau distillée).

**Références**  
**Bibliographique**

- **Abbott, F. V., & Bonderovic, C. (1997).** The tail flick test is sensitive to hypnotic drugs in rats. *Canadian Journal of Anesthesia*, 44(5 Pt 1), 467-471.
- **Abdelkhalek, A., Al-Askar, A. A., Alsubaie, M. M., & Behiry, S. I. (2021).** First report of protective activity of paronychia argentea extract against tobacco mosaic virus infection. *Plants*, 10(11), 2435.
- **Abdel-Rahman, R. F., Alqasoumi, S. I., El-Desoky, A. H., Soliman, G. A., Paré, P. W., & Hegazy, M. E. (2015).** Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic and anti-ulcerogenic potentials of *Achillea fragrantissima* (Forssk.). *South African Journal of Botany*, 98, 122-127.
- **Abolfathi, M., Hajimoradloo, A., Ghorbani, R., & Zamani, A. (2012).** Effect of starvation and refeeding on digestive enzyme activities in juvenile roach, *Rutilus rutilus caspicus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative*
- **Abou-Elkhair, E., Fadda, H., & Abu-Mohsen, U. (2010).** Antibacterial activity and phytochemical analysis of some medicinal plants from Gaza Strip-Palestine. *Journal of Al-Azhar University-Gaza, (ICBAS Special Issue)*, 12, 45-54.
- **Aburjai, T., & Hudaib, M. (2006).** Antiplatelet, antibacterial and antifungal activities of *Achillea falcata* extracts and evaluation of volatile oil composition. *Pharmacognosy Magazine*, 2(7), 191-198.
- **Adjadj, M., Baghiani, A., Boumerfeg, S., Noureddine, C., Khennouf, S., Arrar, L., & Mubarak, M. S. (2016).** Protective effect of *Paronychia argentea* L. on acetic acid induced ulcerative colitis in mice by regulating antioxidant parameters and inflammatory markers. *Der. Pharma. Chemica*, 8(4), 207-218.
- **Adjadj, M., Djarmouni, M., & Baghiani, A. (2017).** Xanthine Oxidase inhibitory activity and antioxidant property of various extracts from the medicinal plant *Paronychia argentea* L. *Asian Journal of Biotechnology and Bioresource Technology*, 2(3), 1-9.
- **Adjaj, M. (2018).** *Activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale Paronychia argentea* L (Doctoral dissertation).
- **Afifi, F. U., Al-Khalidi, B., & Khalil, E. (2005).** Studies on the in vivo hypoglycemic activities of two medicinal plants used in the treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine following intranasal administration. *Journal of ethnopharmacology*, 100(3), 314-318.
- **Ahmed, A. A., Mahmoud, A. A., Ali, E. T., Tzakou, O., Couladis, M., Mabry, T. J., ... & Tóth, G. (2002).** Two highly oxygenated eudesmanes and 10 lignans from *Achillea holosericea*. *Phytochemistry*, 59(8), 851-856.
- **Akbaba, E., Hassan, S., Mohammed Sur, T., & Bagci, E. (2018).** Memory Enhancing, Anxiolytic and Antidepressant Effects of *Achillea biebersteinii* (Asteraceae) Essential Oil on Scopolamine-Induced Rats. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 21(3), 825-839.

- **Al-Bakri, A. G., & Afifi, F. U. (2007).** Evaluation of antimicrobial activity of selected plant extracts by rapid XTT colorimetry and bacterial enumeration. *Journal of Microbiological Methods*, 68(1), 19-25.
- **Alcaraz, C. (1991).** Contribution à l'étude des groupements à *Quercus ilex* sur terra rossa des monts du Tessala (Ouest algérien). *Ecologia mediterranea*, 17(1), 1-10.
- **Alhourani, N., Hudaib, M., Bustanji, Y., Alabbassi, R., & Kasabri, V. (2020).** Chemical composition of essential oil and screening of antiproliferative activity of *Paronychia argentea* Lam. aerial parts: an ethno-medicinal plant from Jordan. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(3).
- **AlRawashdeh<sup>1</sup>, I. M., & AlRawashdeh, N. Q. (2016).** Species diversity and genetic diversity of *Paronychia argentea* Lam. at Jerash and Wadishueib ecosystems in Jordan. *Species diversity*, 6(4).
- **Al-Shamaa, I., Al-Saleh, J., & Darwish, M. (2020).** Détermination de la teneur totale en phénols et évaluation de l'efficacité antioxydante de la fleur de diamant *Paronychia argentea* L se répandre sur la côte syrienne et déterminer la composition chimique de son huile essentielle. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series*, 42(4).
- **Al-Snafi, A. E. (2013).** Chemical constituents and pharmacological activities of Milfoil (*Achillea santolina*)-A Review. *Int J Pharm Tech Res*, 5(3), 1373-1377.
- **Andersen, M. E., Butenhoff, J. L., Chang, S. C., Farrar, D. G., Kennedy Jr, G. L., Lau, C., ... & Wallace, K. B. (2008).** Perfluoroalkyl acids and related chemistries—toxicokinetics and modes of action. *Toxicological sciences*, 102(1), 3-14.
- **Andrews, N., Legg, E., Lisak, D., Issop, Y., Richardson, D., Harper, S., ... & Rice, A. S. C. (2012).** Spontaneous burrowing behaviour in the rat is reduced by peripheral nerve injury or inflammation associated pain. *European journal of pain*, 16(4), 485-495.
- **Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005).** Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain*, 9(4), 463-484.
- **Arkoub-Hamitouche, L., González-del-Campo, V., López-Oliva, M. E., Bedjou, F., & Palomino, O. M. (2020).** *Paronychia argentea* Lam. protects renal endothelial cells against oxidative injury. *Journal of ethnopharmacology*, 248, 112314.
- **Arkoub-Hamitouche, L., González-del-Campo, V., López-Oliva, M. E., Bedjou, F., & Palomino, O. M. (2020).** *Paronychia argentea* Lam. protects renal endothelial cells against oxidative injury. *Journal of ethnopharmacology*, 248, 112314.
- **Ayoobi, F., Shamsizadeh, A., Fatemi, I., Vakilian, A., Allahtavakoli, M., Hassanshahi, G., & Moghadam-Ahmadi, A. (2017).** Bio-effectiveness of the main flavonoids of *Achillea millefolium* in the pathophysiology of neurodegenerative disorders-a review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 20(6), 604.

- **Bannon, A. W., & Malmberg, A. B. (2007).** Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Current protocols in neuroscience*, 41(1), 8-9.
- **BANOUEH, H., & MAIZ, M. Y. (2019).** Evaluation in vitro de l'activité antilithiasique des extraits des feuilles et des fleurs de *Paronychia argentea*, plante utilisée en médecine traditionnelle en Algérie.
- **Becker, L. C., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Hill, R. A., Klaassen, C. D., Liebler, D. C., ... & Andersen, F. A. (2016).** Safety assessment of *Achillea millefolium* as used in cosmetics. *International journal of toxicology*, 35(3\_suppl), 5S-15S.
- **Belarbi, Z., Gamby, J., Makhloufi, L., Sotta, B., & Tribollet, B. (2014).** Inhibition of calcium carbonate precipitation by aqueous extract of *Paronychia argentea*. *Journal of Crystal Growth*, 386, 208-214.
- **Beloued, A. (2001).** Les plantes médicinales d'Algérie. (Ed) OPU. Ben Aknoun, Algérie, 100-227.
- **Benson, H. A., Sarveiya, V., Risk, S., & Roberts, M. S. (2005).** Influence of anatomical site and topical formulation on skin penetration of sunscreens. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1(3), 209-218.
- **Berry, P. A., Teichtahl, A. J., Galevska-Dimitrovska, A., Hanna, F. S., Wluka, A. E., Wang, Y., ... & Cicuttini, F. M. (2008).** Vastus medialis cross-sectional area is positively associated with patella cartilage and bone volumes in a pain-free community-based population. *Arthritis Research & Therapy*, 10(6), 1-6.
- **Bezić, N., Skočibušić, M., Dunkić, V., & Radonić, A. (2003).** Composition and antimicrobial activity of *Achillea clavennae* L. essential oil. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 17(9), 1037-1040.
- **Bioka, D., Mabika, A., & Abena, A. A. (1992, July).** Effet analgesique d'un extrait brut d'*Ageratum conyzoides* chez le rat. In WOCMAP I-Medicinal and Aromatic Plants Conference: part 2 of 4 332 (pp. 171-176).
- **Bora, KS, & Sharma, A. (2011).** Le genre *Artemisia* : une revue complète. *Biologie pharmaceutique*, 49 (1), 101-109.
- **Bouanani, S., Henchiri, C., Migianu-Griffoni, E., Aouf, N., & Lecouvey, M. (2010).** Pharmacological and toxicological effects of *Paronychia argentea* in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 129(1), 38-45.
- **Braca, A., Bader, A., Siciliano, T., & De Tommasi, N. (2008).** Secondary metabolites from *Paronychia argentea*. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 46(1), 88-93.
- **Brahim, M. A. S., Fadli, M., Markouk, M., Hassani, L., & Larhsini, M. (2015).** Synergistic antimicrobial and antioxidant activity of saponins-rich extracts from *Paronychia argentea* and *Spergularia marginata*. *European J. Med. Plants*, 193-204.

- **Brickell, C. (2003).** Performativity or performance? clarifications in the sociology of gender. *New Zealand Sociology*, 18(2), 158-178.
- **Brighenti, K. M. P. R. V., Benvenuti, F. P. P. S., & Pellati, F. (2015).** HPLC-UV/DAD and ESI-MS n analysis of flavonoids and antioxidant activity of an Algerian medicinal plant: *Paronychia argentea* Lam.
- **Bye, R., Linares, E., Mata, R., Albor, C., Castañeda, P. C., & Delgado, G. (1991).** Ethnobotanical and phytochemical investigation of *Randia echinocarpa* (Rubiaceae). *Anales del Instituto de Biología. Serie Botanica*, 62(1), 87-106.
- **Caito, S., & Aschner, M. (2015).** Neurotoxicity of metals. *Handbook of clinical neurology*, 131, 169-189.
- **Chaussemier, M., Pourmohtasham, E., Gelus, D., Pécou, N., Perrot, H., Lédion, J., ... & Horner, O. (2015).** State of art of natural inhibitors of calcium carbonate scaling. A review article. *Desalination*, 356, 47-55.
- **Clarkson Thomas, W., Laszlo, M., & Myers Gary, J. (2003).** The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*, 349(18), 1731-1737.
- **Cristina, A., Figueiredo, S., Barraroso, J. G., Salomé, M., & Pais, S. (1994).** Time-course of accumulation of free extra-and intracellular amino acids in *Achillea millefolium* cell suspension cultures. *Phytochemistry*, 35(3), 629-634.
- **De Santayana, M. P., Blanco, E., & Morales, R. (2005).** Plants known as té in Spain: an ethnopharmaco-botanical review. *Journal of ethnopharmacology*, 98(1-2), 1-19.
- **De Souza, P., Crestani, S., da Silva, R. D. C. V., Gasparotto, F., Kassuya, C. A. L., da Silva-Santos, J. E., & Junior, A. G. (2013).** Involvement of bradykinin and prostaglandins in the diuretic effects of *Achillea millefolium* L. (Asteraceae). *Journal of ethnopharmacology*, 149(1), 157-161.
- **De Vry, J., Kuhl, E., & Eckel, G. (2004).** Comparing the predictive value of the hot plate, warm water tail withdrawal and von Frey hair tests for compounds with expected analgesic properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 369(3), 239-249.
- **Devhare, L. D., & Gokhale, N. (2023).** In silico anti-ulcerative activity evaluation of some bioactive compound from *Cassia tora* and *Butea monosperma* through molecular docking approach. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 14(2), 1000-08.
- **Dias, M. I., Barros, L., Dueñas, M., Pereira, E., Carvalho, A. M., Alves, R. C., ... & Ferreira, I. C. (2013).** Chemical composition of wild and commercial *Achillea millefolium* L. and bioactivity of the methanolic extract, infusion and decoction. *Food chemistry*, 141(4), 4152-4160.
- **Dixon, W. J. (1980).** Efficient analysis of experimental observations. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 20(1), 441-462.

- **Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., ... & Murray, C. J. (2018).** Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939-953.
- **Dubick, M. A., Zaucha, G. M., Korte Jr, D. W., & Wade, C. E. (1993).** Acute and subacute toxicity of 7.5% hypertonic saline–6% dextran-70 (HSD) in dogs 2. biochemical and behavioral responses. *Journal of applied toxicology*, 13(1), 49-55.
- **Ehrendorfer, F., & Guo, Y. P. (2005).** Changes in the circumscription of the genus *Achillea* (Compositae-Anthemideae) and its subdivision. *Willdenowia*, 35(1), 49-54.
- **Erhardt, S., Mellone, B. G., Betts, C. M., Zhang, W., Karpen, G. H., & Straight, A. F. (2008).** Genome-wide analysis reveals a cell cycle–dependent mechanism controlling centromere propagation. *The Journal of cell biology*, 183(5), 805-818.
- **Erwan, T. (2019).** La douleur du cancer, d’hier à aujourd’hui... elle persiste! Mais pourquoi?. *Douleurs: Évaluation-Diagnostic-Traitement*, 20(2), 55-58.
- **Fallah, M., Rabiee, S., Matini, M., & Taherkhani, H. (2008).** Seroepidemiology of toxoplasmosis in primigravida women in Hamadan, Islamic Republic of Iran, 2004. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 14 (1), 163-171, 2008.
- **Ferreira, J., Carvalho, E., Ferreira, B. V., de Souza, C., Suhara, Y., Pentland, A., & Pessin, G. (2017).** Driver behavior profiling: An investigation with different smartphone sensors and machine learning. *PLoS one*, 12(4), e0174959.
- **Fields, H. L. (2005).** Central nervous system mechanisms of pain modulation. *Wall and Melzack's textbook of pain*, 125-142.
- **Fournier, P. V. (2010).** *Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France*. Omnibus.
- **Geneen, L. J., Moore, R. A., Clarke, C., Martin, D., Colvin, L. A., & Smith, B. H. (2017).** Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- **Georgieva, L., Gadjalova, A., Mihaylova, D., & Pavlov, A. (2015).** *Achillea millefolium* L.-phytochemical profile and in vitro antioxidant activity. *International Food Research Journal*, 22(4).
- **Ghazaleh, M., Mohammad, S., Gholamreza, H., Mahnaz, K., & Mannan, H. (2013).** Anti-ulcerogenic activity of the pomegranate peel (*Punica granatum*) methanol extract. *Food and Nutrition Sciences*, 2013.
- **Gibson, P. R., Vaizey, C., Black, C. M., Nicholls, R., Weston, A. R., Bampton, P., ... & Fan, T. (2014).** Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: a cross-sectional, observational study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(7), 598-606.
- **Green, J. (2011).** *The herbal medicine-maker's handbook: A home manual*. Crossing Press.

- Greger, H., & Hofer, O. (1989). Polyenoic acid piperideides and other alkamides from *Achillea millefolium*. *Phytochemistry*, 28(9), 2363-2368.
- Haddad, L. M., Shannon, M. W., & Winchester, J. F. (Eds.). (2008). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Elsevier Health Sciences.
- Hajhashemi, V., Vaseghi, G., Pourfarzam, M., & Abdollahi, A. (2010). Are antioxidants helpful for disease prevention?. *Research in pharmaceutical sciences*, 5(1), 1-8.
- Hamdan, I. I., & Afifi, F. U. (2004). Studies on the in vitro and in vivo hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. *Journal of ethnopharmacology*, 93(1), 117-121.
- Hamedi S., Arian A. A. & Farzaei M. H. (2015). Gastroprotective effect of aqueous stem bark extract of *Ziziphus jujuba* L. against HCl/ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *J Trad Chin Med*. 35(6): 666-670
- Hammad, H. M., Albu, C., Matar, S. A., Litescu, S. C., Al Jaber, H. I., Abualraghib, A. S., & Afifi, F. U. (2013). Biological activities of the hydro-alcoholic and aqueous extracts of *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae) grown in Jordan. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 7(25), 1686-1694.
- Hayes, A. W., & Kruger, C. L. (Eds.). (2014). *Hayes' principles and methods of toxicology*. Crc Press.
- Helmi, S., Aicha, M., Radia, C., Nadia, Z., & Katiba, B. (2022). Phytochemical characterization, Antioxidant and Analgesic potentials of Aerial Parts of *Eruca vesicaria*. *South Asian Journal of Experimental Biology*, 12(5).
- Henaoui, I. E. (2015). *Le guide de la flore de Tlemcen (Algérie): Tome II*. Canada: Les Éditions du Net.
- Hepburn, S. J., Carroll, A., & McCuaig, L. (2021). The relationship between mindful attention awareness, perceived stress and subjective wellbeing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12290.
- Hilton, L., Hempel, S., Ewing, B. A., Apaydin, E., Xenakis, L., Newberry, S., ... & Maglione, M. A. (2017). Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Annals of behavioral medicine*, 51(2), 199-213.
- Ijaz, F., Nawaz, H., Hanif, M. A., & Ferreira, P. M. P. (2020). Yarrow. In *Medicinal Plants of South Asia* (pp. 685-697). Elsevier.
- Johnson, L. R., & Gerwin, T. A. (Eds.). (2007). *Gastrointestinal physiology*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.
- Jokanović, M. (2018). Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: A review. *Toxicology*, 410, 125-131.
- **Journal of Ethnopharmacology, Vol. 149(3), pp. 633-651.]**

- **Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001).** Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210.
- **Kaplowitz, N., & DeLeve, L. D. (Eds.). (2013).** *Drug-induced liver disease*. Academic Press.
- **Katzung, B. G., Trevor, A. J., & Pacheco, M. D. R. C. (1991).** *Farmacologia*. El Manual Moderno.
- **Klaassen, C. D., Watkins III, J. B., & Casarett, L. J. (2019).** Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons. McGraw-Hill Education.
- **Konturek, P. C., Brzozowski, T., & Konturek, S. J. (2011).** Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*, 62(6), 591-9.
- **Koster, R., & Anderson, M. (1959).** deBeer EJ. Acetic acid for analgesic screening. In *Fed Proc* (Vol. 18, p. 412).
- **Lanza, F. L., Chan, F. K., Quigley, E. M., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2009).** Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 104(3), 728-738.
- **Le livre "The Complete Illustrated Holistic Herbal: A Safe and Practical Guide to Making and Using Herbal Remedies" de David Hoffmann, publié en 1996 par Element Books Ltd.**
- **Liu, B., Zhang, L., Rusalepp, L., Kaurilind, E., Sulaiman, H. Y., Püssa, T., & Niinemets, Ü. (2021).** Heat priming improved heat tolerance of photosynthesis, enhanced terpenoid and benzenoid emission and phenolics accumulation in *Achillea millefolium*. *Plant, Cell & Environment*, 44(7), 2365-2385.
- **Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66(1), 6-30.**
- **Madi, A., & Belkhiri, A. (2018).** *Caractérisation phytochimique et évaluation des activités biologiques de Cleome arabica* (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- **Madi, A., Maameri, Z., SIHEM, H., NADIA, Z., AMIRA, N., & ABDELMALIK, B. (2023).** Phytochemical Investigation of Algerian *Ceratonia siliqua* L. Leaves Extract, by Evaluation of Antioxidants, and Analgesic Effects. *Egyptian Journal of Chemistry*, 66(3), 519-528.
- **Magharbeh, M. K., Al-Hujran, T. A., Al-Dalaen, S. M., & Hamad, A. W. R. (2020).** Assessment of *Paronychia Argentea* Extraction on Kidney Stone by Using Calcium Oxalate Method. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 13(4), 1745-1754.
- **Makwana, N. V. (2009).** *Meningococcal disease: diagnosis, management and pathophysiology*. The University of Liverpool (United Kingdom).
- **Malferteiner, P., Megraud, F., O'morain, C. A., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Axon, A. T., ... & El-Omar, E. M. (2016).** Management of *Helicobacter pylori* infection—the

- **Mechraoui, O., Imessaoudene, A., Maiz, M. Y., Banouh, H., Mouni, L., Rebiai, A., ... & Seghir, B. B. (2021).** In vitro Antiurolithiatic activity of the leaves and flowers extracts of *Paronychia argentea*, a plant used in traditional medicine in Algeria.
- **Messaoudi, F., Ould Mohamed, S., & Sebaihi, S. E. (2014).** Activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique in vivo des extraits de deux plantes médicinales locales.
- **Miranda-Goncalves, V., Honavar, M., Pinheiro, C., Martinho, O., Pires, M. M., Pinheiro, C., ... & Baltazar, F. (2013).** Monocarboxylate transporters (MCTs) in gliomas: expression and exploitation as therapeutic targets. *Neuro-oncology*, 15(2), 172-188.
- **Moghaddam, G., Sharifzadeh, M., Hassanzadeh, G., Khanavi, M., Dolatshahi, F., Sadeghi, N., ... & Hajimahmoodi, M. (2014).** Anti-ulcerative potential of *Punica granatum* L (Lythraceae) hydroalcohol fruit peel extract. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(7), 1093-1097.
- **Moradi, M., Rafieian-Koupaei, M., Imani-Rastabi, R., Nasiri, J., Shahrani, M., Rabiei, Z., & Alibabaei, Z. (2013).** Antispasmodic effects of yarrow (*Achillea millefolium* L.) extract in the isolated ileum of rat. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(6), 499-503.
- **Muti, H. Y., & Olimat, S. (2018).** HPLC Method of Analysis for Determination and Standardization of Luteolin and Vanillic Acid in Dry Extract of *Paronychia Argentea* Lam. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(6), 2721.
- **National Research Council. (2007).** *Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy*. National Academies Press.
- **Netter, F. H., & SCOTT, J. (2019).** *Atlas d'anatomie humaine*. Elsevier Health Sciences.
- **Offor, U. (2019).** *Effects of momordica charantia on the kidney following antiretroviral therapy in male diabetic and non-diabetic animal model* (Doctoral dissertation).
- **Okane, I., Nakagiri, A., & Ito, T. (1998).** Endophytic fungi in leaves of ericaceous plants. *Canadian Journal of Botany*, 76(4), 657-663.
- **Ousehal, L., Lakhdar, A., & Elquars, F. (2009).** Comparaison de l'effet du paracétamol et de l'ibuprofène sur la douleur orthodontique. *International orthodontics*, 7(2), 193-206.
- **Pang, L., Antonisamy, P., Esmail, G. A., Alzeer, A. F., Al-Dhabi, N. A., Arasu, M. V., ... & Kim, H. J. (2020).** Nephroprotective effect of pigmented violacein isolated from *Chromobacterium violaceum* in wistar rats. *Saudi journal of biological sciences*, 27(12), 3307-3312.
- **Patel, D. K., Kumar, R., Laloo, D., & Hemalatha, S. (2012).** Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(5), 411-420
- **Petrucelli, R., Ieri, F., Ciaccheri, L., & Bonetti, A. (2018).** Polyphenolic profiling and chemometric analysis of leaves from Italian *Ficus carica* L. varieties. Polyphenol compounds in common fig. *Eur. J. Hort. Sci.*, 83(2), 94-103.

- *Physiology*, 161(2), 166-173.
- **Pickering, G. (2023)**. Spécificités de la prise en charge de la douleur chez la personne âgée. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*.
- **Potrich, F. B., Allemand, A., da Silva, L. M., Dos Santos, A. C., Baggio, C. H., Freitas, C. S., ... & Marques, M. C. A. (2010)**. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L.: involvement of the antioxidant system. *Journal of ethnopharmacology*, 130(1), 85-92.
- **powder against gastric ulcer in rats. Bioinetrface Res in App Chem. 12(4):4888-4899.**
- **Pulatov, D. K., F. F. Urmanova, and Kh M. Komilov. "Coumarins of the inflorescences of *Achillea filipendulina*." Chemistry of natural compounds 35.1 (1999): 99-99.**
- **Randall, L. O. (1957)**. A method for measurement of analgesic activity of inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 111, 409-411.
- **Riezzo, G., Chimienti, G., Orlando, A., D'Attoma, B., Clemente, C., & Russo, F. (2019)**. Effects of long-term administration of *Lactobacillus reuteri* DSM-17938 on circulating levels of 5-HT and BDNF in adults with functional constipation. *Beneficial microbes*, 10(2), 137-147.
- **Sadaka, M. (2018)**. Chemical Composition of the Essential Oil of *Paronychia argentea* Lam. from Syria. *Tishreen University Journal-Basic Sciences Series*, 40(4).
- **Sait, H. H., Martinez-Val, J. M., Abbas, R., & Munoz-Anton, J. (2015)**. Fresnel-based modular solar fields for performance/cost optimization in solar thermal power plants: A comparison with parabolic trough collectors. *Applied Energy*, 141, 175-189.
- **Sait, S., Hamri-Zeghichi, S., Boulekbache-Makhlouf, L., Madani, K., Rigou, P., Brighenti, V., ... & Pellati, F. (2015)**. HPLC-UV/DAD and ESI-MSn analysis of flavonoids and antioxidant activity of an Algerian medicinal plant: *Paronychia argentea* Lam. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 111, 231-240.
- **Sanogo, R., Diallo, D., Diarra, S., Ekoumou, C., & Bougoudogo, F. (2006)**. Activité antibactérienne et antalgique de deux recettes traditionnelles utilisées dans le traitement des infections urinaires et la cystite au Mali. *Med. Afr. noire (En ligne)*, 18-24.
- **Sepe, R. M., Sordino, P., & De Girolamo, P. (2018)**. A functional study of the endocannabinoid system in zebrafish neurodevelopment: implications in vision and locomotion (Doctoral dissertation, Università degli Studi di Napoli Federico II).
- **Servais, C., Bozet, J. L., Kreit, P., & Guingo, S. (2014)**. Experimental validation of a thermal model of a LOx flooded ball bearing. *Tribology International*, 80, 71-75.
- **Shafie, F., Bayat, H., Aminifard, M. H., & Daghighi, S. (2021)**. Biostimulant effects of seaweed extract and amino acids on growth, antioxidants, and nutrient content of yarrow (*Achillea millefolium* L.) in the field and greenhouse conditions. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 52(9), 964-975.

- **Siham Khidr. (2008).** Dictionnaire des herbes et plantes médicinales. Groupe arabe du Nil .
- **Sihem, H., Aicha, M., Radia, C., Nadia, Z., & Katiba, B. (2022).** Phytochemical characterization, Antioxidant and Analgesic potentials of Aerial Parts of *Eruca vesicaria*. *South Asian Journal of Experimental Biology*, 12(5).
- **Sobreira F., Hernandez L. S., Vetore-Neto A., Díaz I. E. C., Santana F. C. D., Mancini-Filho J. & Bacchi E. M. (2017).** Gastroprotective activity of the hydroethanolic extract and ethyl acetate fraction from *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. *Braz J Pharm Sci.* 53(1).
- **Sofi S. H., Nuraddin S. M., Amin Z. A., Al-Bustany H. A. & Nadir M. Q. (2020).** Gastroprotective activity of *Hypericum perforatum* extract in ethanol-induced gastric mucosal injury in Wistar rats: A possible involvement of H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase  $\alpha$  inhibition. *Heliyon*, 6(10), e05249.
- **Soleimani-Ahmadi, M., Sanei-Dehkordi, A., Turki, H., Madani, A., Abadi, Y. S., Paksa, A., ... & Rashid, G. (2017).** Phytochemical properties and insecticidal potential of volatile oils from *Tanacetum persicum* and *Achillea kellalensis* against two medically important mosquitoes. *Journal of essential oil bearing plants*, 20(5), 1254-1265.
- **Soliman Mohamed M. & Bakr Mabrok H. (2022).** Protective effect of pomegranate
- **Souza, T. M., Rangel, V. L. B. I., Pietro, R. C. L. R., Santos, L. E., & Moreira, R. R. D. (2006).** Phytochemical screening of *Achillea Millefolium* harvested at Araraquara–SP. *Rev Bras Plant Med Botucatu*, 8, 151-154.
- **Standring, S., Ellis, H., Healy, J., Johnson, D., Williams, A., Collins, P., & Wigley, C. (2005).** Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. *American journal of neuroradiology*, 26(10), 2703.
- **Tannock, I. F. (2001).** Tumor physiology and drug resistance. *Cancer and Metastasis Reviews*, 20, 123-132.
- **Tutin, T. G., Heywood, V. H., Burges, N. A., Valentine, D. H., Moore, D. M., Ball, P. W., ... & Richardson, I. B. K. (Eds.). (1972).** *Flora Europaea: Diapensiaceae to Myoporaceae.*
- **Veeraraghavan, V. P., Hussain, S., Balakrishna, J. P., & Mohan, S. K. (2020).** *Paronychia Argentea*: A Critical Comprehensive Review on its Diverse Medicinal Potential and Future as Therapeutics. *Pharmacognosy Journal*, 12(5)

- **Tutin, T. G., Heywood, V. H., Burges, N. A., Valentine, D. H., Moore, D. M., Ball, P. W., ... & Richardson, I. B. K. (Eds.). (1972).** Flora Europaea: Diapensiaceae to Myoporaceae.
- **Veeraraghavan, V. P., Hussain, S., Balakrishna, J. P., & Mohan, S. K. (2020).** Paronychia Argentea: A Critical Comprehensive Review on its Diverse Medicinal Potential and Future as Therapeutics. *Pharmacognosy Journal*, 12(5)
- **Victorri-Vigneau, C., Bronnec, M., Guillou, M., Gérardin, M., Wainstein, L., Grosclaude, C., & Jolliet, P. (2012).** Prise en charge de la douleur aiguë chez les patients sous traitements de substitution aux opiacés. *Douleur et analgésie*, 1-4.
- **Vijayanand, M., Ramakrishnan, A., Subramanian, R., Issac, P. K., Nasr, M., Khoo, K., ... & Ravindran, B. (2023).** Polyaromatic hydrocarbons (PAHs) in the water environment: A review on toxicity, microbial biodegradation, systematic biological advancements, and environmental fate. *Environmental Research*, 115716.
- **Villalva, M., Jaime, L., Villanueva-Bermejo, D., Lara, B., Fornari, T., Reglero, G., & Santoyo, S. (2019).** Supercritical anti-solvent fractionation for improving antioxidant and anti-inflammatory activities of an *Achillea millefolium* L. extract. *Food Research International*, 115, 128-134.
- **Vitalini, S., Beretta, G., Iriti, M., Orsenigo, S., Basilico, N., Dall'Acqua, S., ... & Fico, G. (2011).** Phenolic compounds from *Achillea millefolium* L. and their bioactivity. *Acta Biochimica Polonica*, 58(2).
- **Vogl, S., Picker, P., Mihaly-Bison, J., Fakhrudin, N., Atanasov, A. G., Heiss, E. H., ... & Kopp, B. (2013).** Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine—An unexplored lore in vitro anti-inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs. *Journal of ethnopharmacology*, 149(3), 750-771.
- **Woolf, C. J., & Salter, M. W. (2000).** Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *science*, 288(5472), 1765-1768.
- **Yang, P., & Liu, K. (2015).** Activity-based protein profiling: recent advances in probe development and applications. *ChemBioChem*, 16(5), 712-724.
- **Young, B., Woodford, P., & O'Dowd, G. (2013).** Wheater's functional histology E-Book: a text and colour atlas. Elsevier Health Sciences
- **Zama, D., Meraihi, Z., Tebibel, S., Benayssa, W., Benayache, F., Benayache, S., & Vlietinck, A. J. (2007).** Chlorpyrifos-induced oxidative stress and tissue damage in the liver, kidney, brain and fetus in pregnant rats: The protective role of the butanolic extract of *Paronychia argentea* L. *Indian Journal of Pharmacology*, 39(3), 145.
- **Zarjou, A., Yang, S., Abraham, E., Agarwal, A., & Liu, G. (2011).** Identification of a microRNA signature in renal fibrosis: role of miR-21. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 301(4), F793-F801.

- **Zeghad, N., BELKHIRI, A., AHMED, E., Aicha, M. A. D. I., & HALMI, S. (2020).** Acute Toxicity and Analgesic Activity of the Aerial Parts of *Ajuga iva* L. Schreb. Grow in East of Algeria. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(1), 1-7.
- **Zeghad, N., Madi, A., Helmi, S., & Belkhiri, A. (2016).** In vivo analgesic activity and safety assessment of *Vitis vinifera* L and *Punica granatum* L fruits extracts. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(9), 1915-1921.
- **Zhao, L., Ciallella, H. L., Aleksunes, L. M., & Zhu, H. (2020).** Advancing computer-aided drug discovery (CADD) by big data and data-driven machine learning modeling. *Drug discovery today*, 25(9), 1624-1638.

# Résumé

## Résumé

*Paronychia argentea*. L, connue sous le nom de *Paronychia argentée*, et *Achillea sp.*, qui fait référence à différentes espèces d'achillée, sont deux plantes médicinales aux propriétés thérapeutiques diverses et aux activités biologiques variées.

L'objectif de cette étude vise à apporter une contribution scientifique à classification de certains composés phytochimiques présents dans *Paronychia argentea*.L.

De plus, elle vise également à évaluer *in vivo* l'activité antalgique de deux plantes ainsi que l'effet gastroprotecteur de *Paronychia argentea*. L chez des rats *Wistar*.

L'analyse phytochimique de *Paronychia argentea*. L a permis de détecter la présence de différents composés, tels que des flavonoïdes, des tanins, des stéroïdes, des quinones libres, des alcaloïdes, des flavonoïdes glycosides, des anthocyanes, des saponines et des terpénoïdes.

L'activité analgésique a été évaluée à l'aide des tests de queue submergée, de plaque chauffante et de torsion. Des souris ont reçu des extraits de *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp* par voie orale à des doses de 150 mg/kg, 300 mg/kg et 500 mg/kg. Les résultats ont montré un effet analgésique important, et la dose de 750 mg/kg a montré les meilleurs résultats avec une réponse dose-dépendante.

Les résultats démontrent un effet antalgique important, et la dose de 750 mg/kg qui a produit les meilleurs résultats dans un délai optimal d'une heure avec une réaction dose dépendante.

L'activité gastroprotectrice de l'extrait de *Paronychia argentea*. L a été évaluée à différentes doses (500, 1500 et 2500 mg/kg) par gavage. Les résultats indiquent une réduction notable des lésions dans le mucus gastrique, démontrant l'effet protecteur de l'extrait.

Les résultats de cette étude contribuent à valider que les extraits éthanoliques de *Paronychia argentea*. L et *Achillea sp* sont pourvus d'un effet antalgique important.

De plus, l'extrait éthanolique de *Paronychia argentea*. L a montré une activité gastroprotectrice prometteuse. Ces résultats suggèrent que ces plantes pourraient être utilisées comme des agents analgésiques et gastroprotecteurs potentiels. Les deux plantes n'ont présenté aucun symptôme de toxicité, et donc la DL50 est supérieure à 1500 mg/kg.

**Mots clés :** *Paronychia argentea*. L, *Achillea sp*, Activités antalgiques, Activité gastroprotectrice, toxicité aigue.

## Abstract

*Paronychia argentea* L, known as Silver Nailwort, and *Achillea sp.*, which refers to different species of yarrow, are two medicinal plants with diverse therapeutic properties and varied biological activities.

The objective of this study is to make a scientific contribution to the classification of certain phytochemical compounds present in *Paronychia argentea*. L. In addition, it also aims to evaluate *in vivo* the analgesic activity of two plants as well as the gastroprotective effect of *Paronychia argentea*. L in Wistar rats.

Phytochemical analysis of *Paronychia argentea* detected the presence of various compounds such as flavonoids, tannins, steroids, free quinones, alkaloids, flavonoids glycosides, anthocyanins, saponins and terpenoids.

Analgesic activity was assessed using the submerged tail, hot plate, and torsion tests. Mice were given *Paronychia argentea*.L and *Achillea sp* extracts orally at doses of 150 mg/kg, 300 mg/kg and 500 mg/kg. The results showed a significant analgesic effect, and the dose of 750 mg/kg showed the best results with a dose-dependent response.

The results demonstrate a important analgesic effect, with the dose of 750 mg/kg producing the best results within an optimal time of one hour and dose-dependent reaction.

The gastroprotective activity of *Paronychia argentea* extract. L was evaluated at different doses (500, 1500 and 2500 mg/kg) by gavage. The results indicate a significant reduction in lesions in gastric mucus, demonstrating the protective effect of the extract.

The results of this study contribute to validating that the ethanolic extracts of *Paronychia argentea* L and *Achillea sp* have demonstrated a significant analgesic effect. Furthermore, the ethanolic extract of *Paronychia argentea*.L has shown promising gastroprotective activity.

These results suggest that these plants could be used as potential analgesic and gastroprotective agents. Both plants showed no symptoms of toxicity, and therefore the LD50 is greater than 1500 mg/kg.

**Keywords:** *Paronychia argentea* L, *Achillea sp*, Analgesic activities, Gastroprotective activities, Low toxicity.

## المخلص

*Paronychia argentea*. L ، المعروفة أيضًا بإسم بارونيشيا الفضية، *Achillea sp* ، وهي تشير إلى أنواع مختلفة من *Achillea* ، هما ذو فوائد علاجية متنوعة وأنشطة حيوية متعددة.

الهدف من هذه الدراسة هو تقديم مساهمة علمية لتصنيف بعض المركبات الكيميائية النباتية الموجودة في الداحس الأرجنتيني. بالإضافة إلى ذلك ، فإنه يهدف أيضًا إلى تقييم النشاط المسكن لنباتين في الجسم الحي وكذلك التأثير المعدي للبارونيشيا الأرجنتينية. L في فئران ويستار.

اكتشف التحليل الكيميائي النباتي لـ *Paronychia argentea*. L وجود مركبات مختلفة مثل الفلافونويد والعفص والستيرويدات والكينونات الحرة والقلويدات وجليكوسيدات الفلافونويد والأنثوسيانين والصابونين والتربينويدات.

تم تقييم النشاط المسكن للألم باستخدام اختبارات الذيل المغمور والصفحة الساخنة والتواء. تم إعطاء الفئران مستخلصات *Paronychia argentea*.L و *Achillea sp* عن طريق الفم بجرعات 150 ملغ/كغ، 300 ملغ/كغ و 500 ملغ/كغ. أظهرت النتائج تأثيرًا مسكنًا للألم معنويًا، و الجرعة 750 ملغ/كغ أظهرت أفضل النتائج مع رد فعل يعتمد على الجرعة. أظهرت النتائج تأثيرًا مسكنًا كبيرًا، حيث أعطت جرعة 750 مجم / كجم أفضل النتائج خلال وقت مثالي يبلغ ساعة واحدة ورد فعل يعتمد على الجرعة.

نشاط حماية المعدة لمستخلص *Paronychia argentea* . L تم تقييم L بجرعات مختلفة (500 و 1500 و 2500 ملجم/كجم) عن طريق الهضم. تشير النتائج إلى انخفاض كبير في الإفات في مخاط المعدة، مما يدل على التأثير الوقائي للمستخلص.

تسهم نتائج هذه الدراسة في تأكيد أن المستخلصات الكحولية *Paronychia argentea*. L و *Achillea sp* أظهرت تأثيرًا مسكنًا للألم معنويًا. بالإضافة إلى ذلك، أظهر المستخلص الكحولي *Paronychia argentea*. L نشاطًا محميًا للمعدة واعدًا.

تشير هذه النتائج إلى أنه يمكن استخدام هذه النباتات كمسكنة للألم وحماية للمعدة بإمكانات واعدة. لم تظهر النباتات الاثنيتين أي أعراض سمية، حتى عند جرعة 1500 ملغ/كغ.

**الكلمات الرئيسية:** *Paronychia argentea* . L ، *Achillea sp* ، نشاط مسكن للألم، نشاط محمي للمعدة، سمية.

Année universitaire : 2022 /2023	Présenter par : MEZIANI Aya : MEZITI Nadhira
<b>Etude expérimentale <i>in vivo</i> sur les deux plantes médicinales <i>Paronychia argentea. L</i> et <i>Achillea sp.</i></b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en biochimie.</b>	
<p><b>Résumé</b></p> <p><i>Paronychia argentea</i> L, connue sous le nom de Paronychia argentée, et <i>Achillea</i> sp, qui fait référence à différentes espèces d'achillée, sont deux plantes médicinales aux propriétés thérapeutiques diverses et aux activités biologiques variées.</p> <p>L'objectif de cette étude vise à apporter une contribution scientifique à classification de certains composés phytochimiques présents dans <i>Paronychia argentea.L</i>. De plus, elle vise également à évaluer <i>in vivo</i> l'activité antalgique de deux plantes ainsi que l'effet gastroprotecteur de <i>Paronychia argentea. L</i> chez des rats <i>Wistar</i>.</p> <p>L'analyse phytochimique de <i>Paronychia argentea</i> a permis de détecter la présence de différents composés, tels que des flavonoïdes, des tanins, des stéroïdes, des quinones libres, des alcaloïdes, des flavonoïdes glycosides, des anthocyanes, des saponines et des terpénoïdes.</p> <p>L'activité antalgique est évaluée en utilisant le test de la queue plongeante, de la plaque chauffante et de torsion. Les rats ont administré par voie orale des extraits de <i>Paronychia argentea</i> et <i>Achillea</i> sp aux doses de 150 mg/kg, 300 mg/kg et 500 mg/kg.</p> <p>Les résultats démontrent un effet antalgique important, et la dose de 750 mg/kg qui a produit les meilleurs résultats dans un délai optimal d'une heure avec une réaction dose dépendante.</p> <p>L'activité gastroprotectrice de l'extrait de <i>Paronychia argentea. L</i> a été évaluée à différentes doses (500, 1500 et 2500 mg/kg) par gavage. Les résultats indiquent une réduction notable des lésions dans le mucus gastrique, démontrant l'effet protecteur de l'extrait.</p> <p>Les résultats de cette étude contribuent à valider que les extraits éthanoliques de <i>Paronychia argentea. L</i> et <i>Achillea</i> sp sont pourvus d'un effet antalgique considérable.</p> <p>De plus, l'extrait éthanolique de <i>Paronychia argentea. L</i> a montré une activité gastroprotectrice prometteuse. Ces résultats suggèrent que ces plantes pourraient être utilisées comme des agents analgésiques et gastroprotecteurs potentiels. Les deux plantes n'ont présenté aucun symptôme de toxicité, et donc la DL50 est supérieure à 1500 mg/kg.</p>	
<p><b>Mots clés :</b> <i>Paronychia argentea. L</i>, <i>Achillea sp</i>, Activités antalgiques, Activités gastroprotectrice, Toxicité aiguë, Extrait éthanolique.</p>	
<p><b>Laboratoires de recherche</b> Laboratoire de pharmaco-toxicologie de l'Institut des sciences vétérinaires. <b>Université Frères Mentouri, Constantine 1.</b></p>	
<p><b>Président :</b> Dr MOUSSAOUI Samira <b>Encadreur :</b> Dr MADI Aicha <b>Examineur :</b> Dr HALMI Sihem</p>	<p>MCB Université frère Mentouri Constantine 01 MCB université frère Mentouri Constantine 01 MCA université frère Mentouri Constantine 01</p>