



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale.

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie et Santé*

Intitulé :

Évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vitro et in vivo de deux plantes médicinales, *Cistus Sp*, *Lavandula stoechas*.

Présenté et soutenu par : Kettab Meissa
Sahraoui Raouia
Tadjine Aymen

Le: 19 /09/2021

❖ Jury d'évaluation:

Président du jury : Mr MENAD AHMED (Pr -à l'UFM Constantine).

Rapporteur : Mr BAHRI LAID (MAA -à l'UFM Constantine).

Examineurs : Mr BENREBAI MOUAD (MCA -à l'UFM Constantine).

Mr BOULKANDOUL RAMZI (MAA -à l'UFM Constantine).

*Année universitaire
2020 – 2021*



Remerciement

Tous d'abord nous tenons à remercier le bon *Dieu* tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Nous exprimons nos profondes gratitude et respectueuses reconnaissances à notre encadrant Monsieur **BAHRI LAID** pour son encadrement, conseils et sacrifices afin de donner le meilleur et pour son suivi durant la période de préparation de notre mémoire d'afin d'étude.

Nos remerciements vont aux membres du jury Monsieur : **MENAD AHMED** **Dr .BENREBAI MOUAD** et **Dr .BOULKANDOUL RAMZI**. qui m'ont fait l'honneur d'accepter de jurer notre travail. A **Mr Bouldjadj** et son équipe.

Nous adressons aussi nos vifs remerciements à tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation au long de ces années.





Dédicace



En témoignage d'amour et d'affection, je dédie ce modeste travail avec une grande fierté à tous ceux qui me sont chers :

**Ma très chère mère ♥ FOUZIA ♥ vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin.*

** Mon très cher père ♥ M.SALAH ♥ qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

À Mes yeux : Aryam, Milina que Dieu leur prête tout le bonheur.

À Mes chers frères: Chouaib, Lokmane, Lotfi et ma chère belle sœur ♥Manel ♥ puisse Dieu vous donne santé, bonheur et réussite.

À Mes chères tantes et les roses de la famille : Rayene, Rahma, Ines, Assala, Zeyneb, Meysoun, Lina.

À Mes jolies binomes et amies : Meissa et Rawya .

Merci de votre présence, soutien et de m'avoir encouragée à aller plus loin.

À toute mes chères ami (e)s :

Ramzi, Ilyes, Rami ,Bilel ,Youcef ,Seif ,Abdrahmen Fatima, Mohsen, Amira, Meriem, Meissa, Chafik, Faiza, Ahlem, Rim, Fouzi, Khalil .

À tous les autres que je n'ai pas cités mais à qui je pense aussi.

À toute ma famille.

Ayemen ♥



Dédicace



*En guise de reconnaissance envers mon **DIEU** le **Tout Puissant***

Je dédie ce modeste travail à la communauté scientifique

Espérant qu'il lui sera utile.

C'est avec un très grand honneur que je dédie ce travail aux personnes les plus chères au monde
:

*A ma très chère mère : **Fatiha***

La tendresse, la sympathie et le sacrifice, qui m'a toujours orienté pour le meilleur.

*A mon cher père : **Farouk***

Qui m'a inculqué le courage, l'espoir et m'a permis d'atteindre mes objectifs, il a été d'un grand secours par son soutien et sa présence pendant les moments difficiles.

Que Dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je suis puisse vous combler de bonheur.

*A mon unique frère : **Nabil***

A qui je souhaite la réussite et tous le bonheur du monde, et que dieu le protège.

*A mes adorables sœurs : **Manar, Melissa, Malak***

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de Bonheur, de santé, de réussite.

*Mes dédicaces sont également adressées à toute la famille **Kettab** et **Masri**.*

*A ma binôme et ma meilleure amie **Raouia** qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail et à sa famille.*

*A mon trinôme et mon ami **Aymen** c'est un plaisir de travailler avec toi.*

*A **Mr Bouldjadj** et son équipe.*

A tous mes amis en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Merci de votre présence, soutien et de m'avoir encouragée à aller plus loin.

***Meissa** ♥*



Dédicace



*Avant tout je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force
d'accomplir ce travail et de le mener jusqu'au bout ;*

*Je tiens à dédier mon travail à toutes les personnes qui m'ont entouré
durant cette année.*

*A ma mère ♥ **Sagaoui Sabrina** ♥ dont l'espoir repose sur la réussite de
ses enfants. Cette thèse est l'aboutissement de votre dévouement
constant, de vos sacrifices, de vos constantes sollicitudes et de vos
prières. Merci Maman.*

*A ma grand-mère ♥ **Malika** ♥ qui a été à mes côtés tout mon parcours
scolaire.*

*A ma petite sœur chérie « **Aridj** »*

*A mon Frère <<**Ahmad Siradj Eldine**>> .*

*À toute ma famille : mes tantes « **Fadila** », « **Darine** »,*

*A mes oncles : **Imade Houssam ,Adlane ,Tarek , Abd Lhalim.***

Un grand Merci à ma belle-famille .

*A mon binôme et mon amis **Tadjine Aymen***

À tous mes amis :

*Sur toute ma chérie **katteb meissa** qui m'a accompagné dans mes études
il y a 8 ans.*

*Et **Roukia, Nouria, Manal, Assala ,lamia, yassmin***

*A toutes mes amies et la promotion **Toxicologie.***

***Rawya** ♥*

Résumé

Des nombreuses plantes sont connues pour leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoires. L'objectif de notre étude était premièrement d'évaluer l'activité anti-inflammatoire in vivo et in vitro des extraits aqueux de deux plantes, *Lavandula stoechas*, et *Cistus sp*, secondairement en testant leurs toxicité aux doses des 500, 1000, 2000 mg/kg de poids corporel.

Les résultats de cet essai montrent que ces extraits aqueux n'ont aucun effet toxique cette absence de toxicité dans les doses mentionnées précédemment est un support favorable à la sécurité d'emploi de ces plantes médicinales.

D'autre part étude de l'activité anti-inflammatoire in vitro: nous avons choisi un médicament de forte consommation notamment dans l'automédication : le Diclofenac. Nous avons effectué plusieurs tests, où nous avons constaté que la quantité de polyphénols et de flavonoïdes dans l'extrait aqueux de *Cistus* est supérieure à celle de l'extrait aqueux de *lavande*.

Concernant l'étude de l'activité anti inflammatoire in vivo: nous avons exécuté essai de l'œdème de la patte appliquée sur des rats de laboratoire induit par le Formol à 1 %. Les résultats ont montré que les deux extraits des plantes réduisaient l'épaisseur de l'œdème.

Les résultats finaux de cette étude sont satisfaisant et montrent que l'extrait aqueux de *Cistus sp*, et l'extrait aqueux de *Lavandula stoechas*, présentent une activité anti-inflammatoire.

Mots clés: activité anti-inflammatoire, *Lavandula stoechas*, *Cistus sp*, Diclofenac, Formol, toxicité, œdème.

Abstract

Many plants are known for their use in traditional medicine for the treatment of several pathologies including inflammatory component diseases. The objective of our study was first to evaluate the in vivo and in vitro anti-inflammatory activity of the aqueous extracts of two plants, *Lavandula stoechas*, and *Cistus sp*, secondly by testing their toxicity at doses of 500, 1000, 2000 mg/kg body weight.

The result of this test show that these aqueous extracts have no toxic effects and that the absence of toxicity in the doses mentioned above is a favorable support for the safety of use of these medicinal plants.

On the other hand, the study of anti-inflammatory activity in vitro: we chose a drug of high consumption, especially in self-medication: Diclofenac. We conducted several tests, where we found that the amount of polyphenols and flavonoids in the aqueous extract of *Cistus sp* is higher than that of the aqueous extract of Lavender.

Regarding the study of the in vivo anti-inflammatory activity: we performed the edema test of the tab applied on laboratory rats induced by formol 1 %.The results showed that both plant extracts reduced the thickness of edema.

The final results of this study are satisfactory and show that the aqueous extracts of *Cistus sp*, and the aqueous extract of *Lavandula Stoecha*, have an anti-inflammatory activity.

Keywords: anti-inflammatory activity, *Lavandula stoechas*, *Cistus sp*, Diclofenac, Formol, toxicity, edema.

الملخص

تشتهر العديد من النباتات باستخدامها في الطب التقليدي لعلاج العديد من الأمراض بما في ذلك الأمراض المكونة للالتهابات. كان الهدف من دراستنا أولاً تقييم النشاط المضاد للالتهابات في الجسم الحي وفي المختبر من المستخلصات المائية لنباتين اثنتين *Cistus sp*, *Lavandula stoechas*, ثانياً عن طريق اختبار سميتها في الجرعات 500, 1000, 2000 ملغ/كجم من وزن الجسم.

تبين نتائج هذا الاختبار أن هذه المستخلصات المائية ليس لها آثار سمية وأن عدم وجود سمية في الجرعات المذكورة أعلاه هو دعم لسلامة استخدام هذه النباتات الطبية.

من ناحية أخرى , دراسة النشاط المضاد للالتهاب *in vitro* : قمنا باختبار دواء عالي الاستهلاك , خاصة في الأدوية الذاتية: *Diclofenac*. أجرينا عدة اختبارات , حيث وجدنا أن كمية البوليفينول والفلافونويدات في المستخلص المائي من *Cistus sp* أكبر من تلك الموجودة في المستخلص المائي *Lavande*.

فيما يتعلق بدراسة النشاط المضاد للالتهابات *in vivo*: أجرينا اختبار الودمة المطبقة على ساق فئران المختبرات الناجمة عن الفورمول 1%. أظهرت النتائج أن كلا المستخلصات النباتية قللت من سمك الودمة.

النتائج النهائية لهذه الدراسة مرضية وتبين أن المستخلص المائي من *Cistus sp* والمستخلص المائي من *Lavandula stoechas*, يظهران نشاطاً مضاداً للالتهابات.

الكلمات الرئيسية: النشاط المضاد للالتهابات, *Cistus sp*, *Lavandula stoechas*, *Formol*, *Diclofenac*, السمية, الودمة.

Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1

Partie 1 Synthèse bibliographique

Chapitre I : l'inflammation.

I.1.L'inflammation	2
I.1.1.Les facteurs déclenchant l'inflammation	2
I.1.2.Types d'inflammation.....	3
I.1.2.1.Inflammation aiguë	3
I.1.2.2.L'inflammation chronique	4
I.1.3.Les cellules de l'inflammation.....	4
I.1.4.Les médiateurs de l'inflammation	6
I.1.4.1.activation des systèmes moléculaires plasmatiques.....	6
I.1.4.2. Les médiateurs cellulaires.....	8
I.1.5.Implications pathologiques de l'inflammation.....	11
I.2.Anti-inflammatoires.....	11
I.2.1 .Les anti-inflammatoires stéroïdiennes.....	12
I.2.1.1.Mécanisme d'action.....	13
I.2.2.Les anti-inflammatoires non stéroïdiennes.....	14
I.2.2.1.Mécanisme d'action.....	15
I.2.3.Les anti-inflammatoires d'origine végétales.....	17

Chapitre II :Plantes médicinales et inflammation

II.1.La phytothérapie.....	18
II.1.1.Les avantages de phytothérapie.....	18
II.1.2.Les différents types de phytothérapie	18
II.2.Plantes Médicinales et principes actifs	20
II.2.1.Définition d'une plante médicinale	20

II.2.2.Définition de Principe actif	20
II.2.3.Formes galéniques des plantes médicinales	20
II.3.Les produits naturels des plantes et leurs activités biologiques.....	21
II.3.1.Les métabolites primaires.....	21
II.3.2.Les métabolites secondaires.....	22
II.3.2.1.Définition.....	22
II.3.2.2.2.Classification des métabolites secondaires.....	22
II.4.Présentation des plantes étudiées.....	27
II.4.1. <i>Lavandula stoechas</i>	27
II.4.1.1.Définition.....	27
II.4.1.2.Classification botanique de <i>L. stoechas</i>	28
II.4.1.3.Origine et répartition géographique.....	28
II.4.1.4.composition chimique.....	29
II.4.1.5.Usage thérapeutique.....	29
II.4.2. <i>Cistus</i>	29
II.4.2.1.Présentation de la famille des Cistaceae	29
II.4.2.2.Genre <i>Cistus</i>	29
II.4.2.3.classification botanique	31
II.4.2.4.Répartition géographique.....	31
II.4.2.5.Effets thérapeutiques	32

Partie 2: Etude expérimentale

Chapitre III Matériel et méthodes

III.1.Matériel.....	32
III.1.1.Matériel animal.....	32
III.1.2.Matériel végétal.....	32
III.1.3.Réactifs chimique.....	33
III.2.Méthode.....	34
III.2.1.Préparation des extraits.....	34
III.2.2.Extraction.....	34
III.2.3.Dosage des métabolites des extraits.....	37

III.2.3.1.dosage des polyphénols totaux.....	37
III.2.3.2.Dosage des flavonoïdes.....	39
III.2.4.Etude de la toxicité.....	40
III.2.5.Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in-vitro	41
III.2.5.1.Test de la dénaturation thermique des protéines.....	41
III.2.5.2.Test de l'innocuité « hémolyse ».....	43
III.2.5.3. Test de.Stabilisation de la membrane des globules rouges.....	44
III.2.6.Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in-vivo.....	46
III.2.6.1.Etude du Pourcentage d'inhibition de l'œdème.....	46

Chapitre IV Résultats et discussions

IV.1.Résultats.....	48
IV.1.1.Rendement.....	48
IV.1.2. Etude de la toxicité.....	48
IV.1.3. Dosage des polyphénols et des flavonoïdes totaux	49
IV.1.4.Test de la dénaturation thermique des protéines.....	53
IV.1.5.Test de l'innocuité « hémolyse »	54
IV.1.6. Test de.Stabilisation de la membrane des globules rouges	55
IV.1.7. <i>In vivo</i> , Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	56
IV.1.7.1. Pourcentage d'inhibition de l'œdème	56
IV.2.discussions	57
Conclusion et perspectives.....	64
Références bibliographique	

Liste des Abréviations

A: Absorbance

AC: Absorbance du contrôle

AG : Acide gallique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

ALCL3 : Chlorure d'aluminium

At : Absorbance du l'échantillon

BSA : Albumine sérum bovin

COX : Cyclo-Oxygénase

Ext: Extrait

FeCl3:Chlorure de fer

GR: Globule rouge

H2SO4: Acide Sulfurique

Hcl : Acide Chlorhydrique

HE : Huile essentiel

IL : Interleukine

INF- α : Interférons- α

IP : intra-péritonéale

Kg : kilogramme

LB : les Lymphocytes B

LT : Les lymphocytes T

Mg : Milligramme

mg/kg : Milligramme par kilogramme

Min: Minute

MI : Millilitre

MO: Monocyte

MP: Macrophage

Ova: Ovalbumine

PBS: Tampon phosphate salin

PG : Prostaglandine

PGI : Prostacycline

PH: Potentiel d'hydrogène

PMNs : Polymorphonucléaires neutrophiles

PPT : Polyphénols totaux

Rdt : Rendement

SKK : Système kinines / kallicréine

SOD : Super oxyde dismutase

TCA: Temps de céphaline plus activateur.

TNF: Tumor Necrosis Factor

TT: Temps de Thrombine.

TX: Thromboxane

UV: Ultra-violet

V : Volume

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	La réaction inflammatoire aiguë	4
Figure 2	les cellules de l'inflammation	5
Figure 3	Le système coagulation	7
Figure 4	Médiateurs cellulaires et biochimiques de l'inflammation	8
Figure 5	Métabolisme de l'acide arachidonique	9
Figure 6	sites d'action des médicaments de l'inflammation	12
Figure 7	mécanisme d'action des glucocorticoïdes.	13
Figure 8	mécanisme d'action des glucocorticoïdes	14
Figure 9	Mécanismes d'inhibition des COXs par les AINS	16
Figure 10	Mécanisme d'action du Diclofénac	17
Figure 11	Procédés de transformation des plantes médicinales	21
Figure 12	structure de l'isoprène	23
Figure 13	Structure de la Cocaïne (A) et la morphine (B)	23
Figure 14	Structure de base des flavonoïdes	24
Figure 15	Structure des différentes familles des flavonoïdes.	25
Figure 16	Structure chimiques typiques des tanins	26
Figure 17	Structure des coumarines	26
Figure 18	Structure de 1,4-benzoquinone (A) et 9,10-antraquinone (B).	26
Figure 19	Structure de base d'un anthocyane	27
Figure 20	photo originale de la <i>Lavandula stoechas L.</i>	27
Figure 21	Carte de répartition et nombre d'espèces de ciste.	32
Figure 22	photo de rats mâle à l'espèce Wistar albinos (Originale)	33
Figure 23	matériel végétal utilisé(Originale)	33
Figure 24	Forme séchée et broyée de <i>Cistus - Lavandula stoechas</i> (photos personnelles).	35
Figure 25	Protocole de préparation de l'extrait aqueux.	36
Figure 26	préparation de l'extrait aqueux (photos originale).	37
Figure 27	Schéma récapitulatif du protocole de dosage des polyphénols totaux.	39
Figure 28	Schéma récapitulatif du protocole de dosage des flavonoïdes.	40
Figure 29	rat recevant de l'extrait par gavage (photos originale).	41
Figure 30	Protocole récapitulatif du test de la dénaturation thermique des protéines.	43
Figure 31	Schéma récapitulatif du protocole de Test de l'innocuité « hémolyse ».	45
Figure 32	Schéma récapitulatif du protocole des tabilisation de la membrane des globules rouges	46

Figure 33	L'administration de l'extrait aqueux de <i>Cistus</i> ou <i>Lavande</i>	47
Figure 34	injection sous-plantaire dans la patte arrière de rat	47
Figure 35	Schéma récapitulatif les étapes de l'activité anti-inflammatoire in vivo de l'extrait aqueux	48
Figure 36	Extrait aqueux de <i>Cistus et lavande</i> .	49
Figure 37	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.	51
Figure 38	Teneur des extraits en polyphénols.	51
Figure 39	Courbe d'étalonnage de la quercétine.	52
Figure 40	Teneur des extraits en flavonoïdes.	53
Figure 41	pourcentage d'inhibition de la dénaturation protéique par l'extrait de <i>L.stoechas</i> , <i>Cistus</i> et Diclofénac.	54
Figure 42	histogramme de pourcentage d'hémolyse de différentes concentrations	55
Figure 43	histogramme de pourcentage d'inhibition de l'hémolyse de différentes concentrations.	56
Figure 44	Observation la patte arrière de rat après injection sous – plantaire par le formol	57
Figure 45	la patte arrière de rat normale	57
Figure 46	la patte arrière de rat injectée	57
Figure 47	l'histogramme de Pourcentage moyen d'inhibition de l'œdème des pattes des rats	58

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Facteurs déclenchant de la réaction inflammatoire	2
Tableau 2	cytokines synthétisées par les lymphocytes	10
Tableau 3	cytokines synthétisées par les macrophages activés	10
Tableau 4	Exemples de maladies liées à l'inflammation	11
Tableau 5	Principaux glucocorticoïdes(GC)	13
Tableau 6	les formes galéniques des tisanes	19
Tableau 7	Nombre de métabolites secondaires connus recensés dans « Dictionary of natural products »	22
Tableau 8	Classification botanique de <i>L. stoechas</i>	28
Tableau 9	Origine et répartition géographique	28
Tableau 10	Distribution géographique des huit taxons des Cistaceae	30
Tableau 11	Classification systématique de <i>Cistus</i>	31
Tableau 12	Différents appareillages utilisés.	34
Tableau 13	Rendement d'extraction	49
Tableau 14	Rat après le test de toxicité	50
Tableau 15	Les extraits de <i>Cistus- Lavandula stoechas</i> et ses teneurs en polyphénols totaux et en flavonoïdes.	53

Introduction



Introduction

La description classique d'inflammation explique les changements visuels observés. Ainsi, la sensation de chaleur est causée par le mouvement accru du sang à travers les vaisseaux dilatés dans les extrémités refroidies par environnement, entraînant également une rougeur accrue (en raison du nombre supplémentaire d'érythrocytes traversant la zone).

Le gonflement (œdème) est le résultat d'un passage accru de liquide provenant de vaisseaux sanguins dilatés et perméables dans les tissus environnants, d'une infiltration de cellules dans la zone endommagée et de réactions inflammatoires prolongées, dépôt de tissu conjonctif. La douleur est due aux effets directs des médiateurs, qu'il agisse d'une lésion initiale ou de celle résultant de la réponse inflammatoire elle-même, et de l'étirement des nerfs sensoriels dû à un œdème. La perte de fonction se réfère soit à une simple perte de mobilité dans une articulation, due à l'œdème et à la douleur, soit au remplacement de cellules fonctionnelles par du tissu cicatriciel. **(Punchard et al ,2004).**

Le traitement actuel d'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens comme l'aspirine. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent empêcher leur utilisation à long terme **(Belkacemi, 2014).**

Les plantes médicinales représentent une source inépuisable de composés naturels bioactifs. Selon l'OMS (2002), plus de 80 % de la population mondiale a recours à la phytothérapie pour se soigner. Les métabolites secondaires des plantes, en particulier les composés phénoliques, font l'objet de nombreuses recherches *in vivo* comme *in vitro*. **(AloucheEt Atik, 2014)**

On a quelques plantes possédant une activité anti-inflammatoire pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique anti-inflammatoire du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général, vis-à-vis des anti-inflammatoires classiques. **(Khalil et al, 2006).**

C'est dans ce but que s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *L. stoechas* et *cistus*.

Dans notre travail, nous avons fixé les objectifs suivants :

- Préparation des extraits aqueux de *cistus* et *lavandula S.*
- Étude photochimique de deux plantes *L.stoechas* et *cistus* à travers l'extraction des composés phénoliques et le dosage spectrophotométrie de différents groupes polyphénoliques et les flavonoïdes.
- Évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de *L. stoechas* et *cistus* préparé à différentes concentrations sur l'inflammation aigue de la patte arrière droite des rats induits par le formol.

Evaluation *in vitro* de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de *L. stoechas* et *cistus* est réalisée par l'inhibition de la dénaturation protéique, l'innocuité, stabilisation de la membrane des globules rouges.

I. 1.L'inflammation

L'inflammation est la première manifestation ressentie par le patient, cette réponse fait intervenir des phénomènes immunitaires. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique, puisque son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions. Toutefois, elle peut être néfaste du fait de l'agressivité du pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, des anomalies dans les processus régulateurs à l'origine de modifications quantitatives et qualitatives des populations cellulaires intervenant dans l'inflammation (Clos, 2012). La réaction inflammatoire permet à certaines cellules du système immunitaire (les leucocytes ou globules blancs) ainsi qu'aux substances produites (anticorps, cytokines, complément ...) d'accéder rapidement au foyer infectieux. (Mathieu et Guimezanes, 2011).

I.1.1.Les facteurs déclenchant l'inflammation

Les facteurs qui déclenchent une réponse inflammatoire sont très variés. En voici une liste non exhaustive :

Tableau 1 : Facteurs qui déclenchent la réaction inflammatoire (Danowski, 1991.Mathieu, Guimezanes, 2011).

Origine exogène	Agents microbiens : bactéries, virus, parasites, champignons, toxines.
	Agents chimiques : caustiques, toxines, venins, acides, bases, médicaments.
	Agents physiques : brûlures, gelures, radiations, coupures, piqûres.
Origine endogène	Microcristaux : goutte, chondrocal des articulaires, rhumatismes hydroxyapatites, Auto anticorps, Libération enzymatique

Quelle que soit la nature du stimulus, les manifestations de la réponse inflammatoire se ressemblent. Néanmoins, la nature des cytokines produites, l'intensité et la durée de ces

manifestations pourront changer en fonction du stimulus. (Mathieu et Guimezanes, 2011).

I.1.2.Types d'inflammation

I. 1.2.1 Inflammation aigüe

Le processus inflammatoire aigüe est déclenché par interaction d'organismes pathogènes, ou les produits tissulaires, avec des récepteurs de reconnaissance présents sur les cellules inflammatoires résidentes dans les tissus affectés et les cellules épithéliales environnantes. Cela conduit à la libération de différents médiateurs pro-inflammatoires conduisant à l'activation des cellules endothéliales, de la perméabilité vasculaire, l'adhésion des neutrophiles, l'activation et la transmigration ainsi l'activation des plaquettes et des monocytes et des phagocytose (Dorward et al, 2012).

L'inflammation aigüe se déroule en trois phases : une phase vasculaire immédiate caractérisée par des modifications de la microcirculation locale, une phase cellulaire caractérisée par la mobilisation de nombreuses cellules immunitaires qui permettra l'élimination des microorganismes pathogènes et des tissus lésés, et une phase de résolution et de cicatrisation qui conduit à la restauration des tissus (Weill et Batteux, 2003).

1-Phase vasculaire : elle fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène qui provoque la vasodilatation et donc une rougeur, douleur, fièvre, gonflement, et augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé. (Adjadj, 2016). Ces modifications vasculaires permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel et déclenchant alors la phase cellulaire (Stevens, 2010).

2-Phase cellulaire : elle commence lorsque se trouvent rassemblées un grand nombre de plaquettes, de polynucléaire et de macrophages au site de l'inflammation ; ces effecteurs déversent leur contenu cellulaire et phagocytent les bactéries, les microcristaux et les débris de tissus nécrosés (Pasquier, 1995).

3-Phase de réparation : La phase de résolution, dite de réparation, du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les polymorphonucléaires neutrophiles (PMNs), et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération

tissulaire. L'endothélium est réparé par les cellules endothéliales elles-mêmes (Taïba et al., 2017). La cicatrisation et régénération tissulaire sera induite grâce à une régulation qui se met en place avec la synthèse de cytokines «anti-inflammatoires», inhibiteurs naturels comme les récepteurs solubles qui se lient et piègent IL1 et TNF α . Des anti-protéases vont restreindre ainsi la destruction du tissu conjonctif et inhiber l'action protéolytique (Ben djaballah et bellaka, 2020).

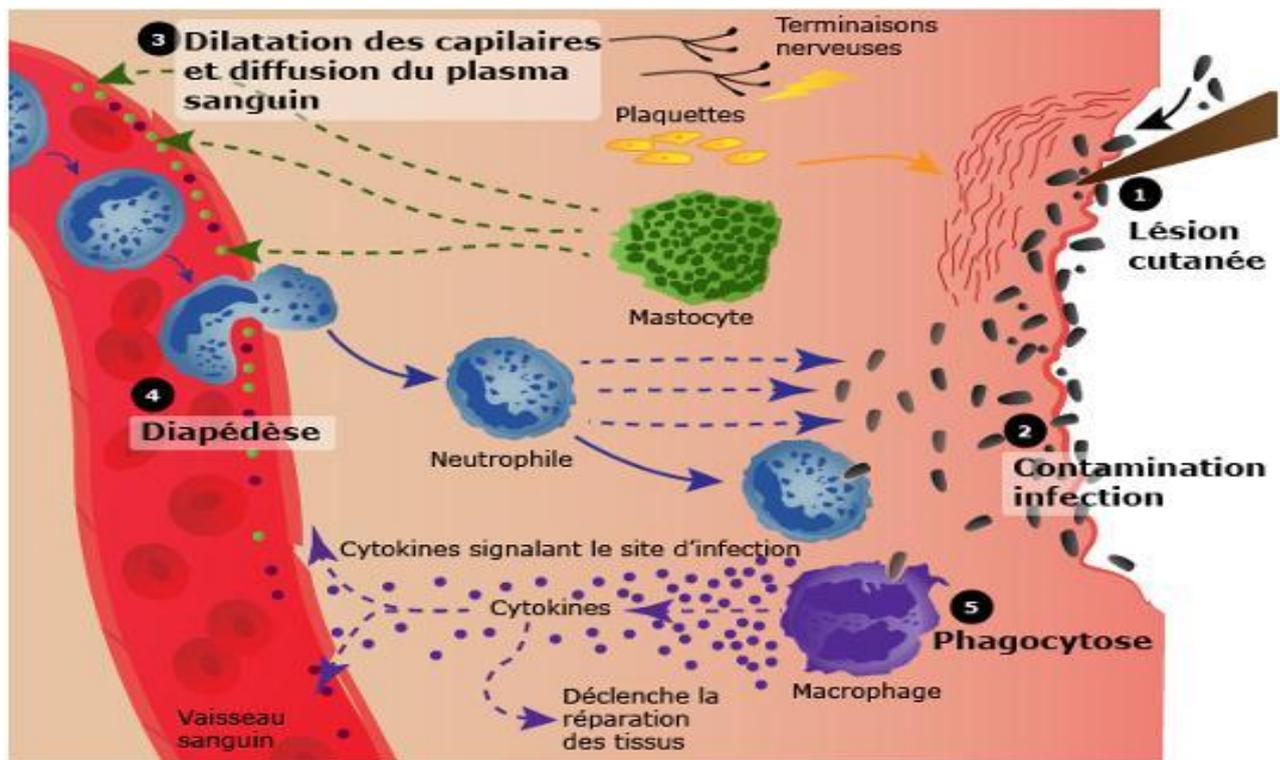


Figure 1 : La réaction inflammatoire aiguë (Patrice, 2014).

I. 1.2.2 .L'Inflammation chronique : n'est pas une persistance de l'inflammation aigue mais est définie morphologiquement par la présence des lymphocytes, des macrophages et des cellules de plasma dans les tissus. Dans beaucoup de cas, la réponse inflammatoire chronique peut persister pour de longues périodes (mois ou années). On la considère comme étant provoqué par l'enclenchement persistant de réactions immunitaires innées et acquises, comme dans le rhumatisme articulaire (Serhan et al, 2010).

I.1.3.Les Cellules de l'inflammation

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) du tissu conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidentes (Rousselet et al. 2005).

Les lymphocytes : Les cellules B et les cellules T sont capables de reconnaître les antigènes grâce à des récepteurs membranaires spécifiques situés sur leurs surfaces : les TCR pour les LT et BCR pour LB. Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes responsables de l'immunité adaptative humorale et les lymphocytes T favorisent la réponse immunitaire cellulaire spécifique qui vise à détruire les agents pathogènes. Il existe deux types de lymphocytes T : les LT cytotoxiques qui détruisent les cellules hôtes hébergeant l'antigène étranger (les allogreffes et les tumeurs) et les cellules T qui activent d'autres lymphocytes et macrophages par la libération des médiateurs de l'inflammation. (O'connor et Nichol, 2015)

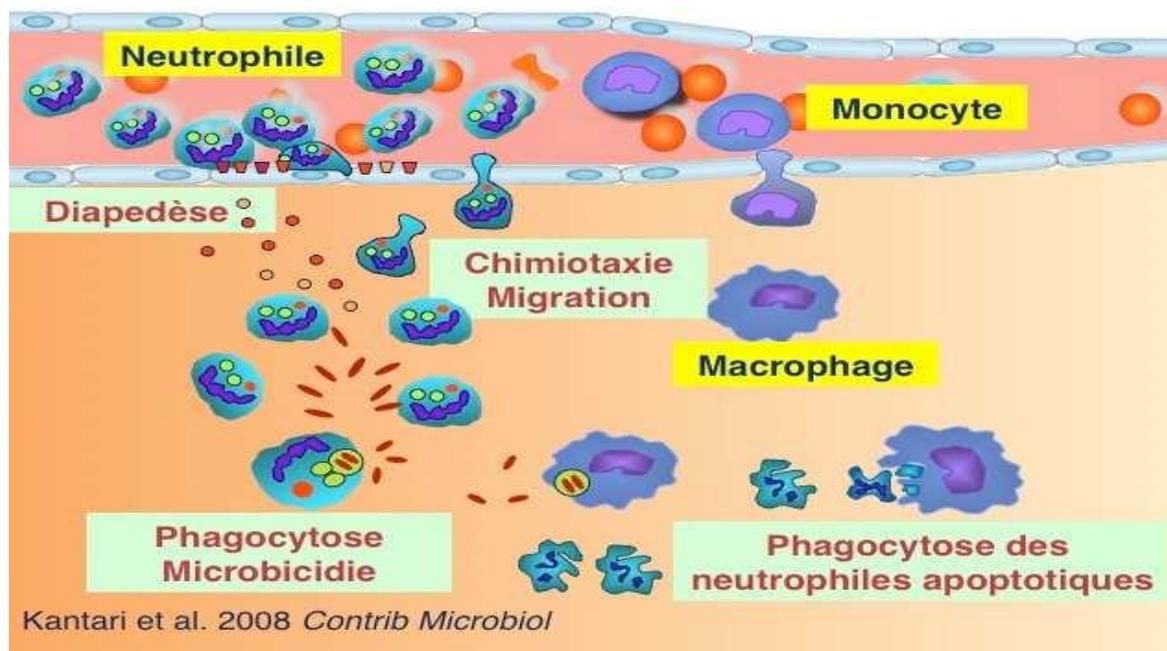


Figure 2: les cellules de l'inflammation (Kantari et al ,2008)

Les macrophages : Jouent un rôle central et essentiel dans la réponse immunitaire en présentant l'antigène aux lymphocytes lors du développement d'une immunité spécifique et en servant de cellules de soutien -accessoires –aux lymphocytes ; au moins en partie en libérant des facteurs solubles. Les macrophages remplissent également les fonctions protectrices fondamentales d'ingérer et de tuer les organismes envahisseurs (Camilile, 2018).

Les mastocytes : Cellules phagocytaires, résidentes dans les tissus de connexions et dans les muqueuses. Libèrent des médiateurs inflammatoires. (Serhan et al, 2010).

Les monocytes : (Mo) sont des phagocytes mononucléés issus de la lignée myéloïde, Se différencient en macrophages tissulaires, dans le foie, les poumons... où ils peuvent y survivre pendant des années. Ce sont de puissants phagocytes, ils sont impliqués dans la présentation de

l'antigène aux lymphocytes T et B et dans la libération des médiateurs inflammatoires (Trbas, 2015).

Les plaquettes : lors de l'inflammation, les plaquettes sanguines ont la capacité de produire une multitude de médiateurs solubles dont le rôle peut être pro-thrombotique, régulateur de l'activité des cellules voisines mais également pro-inflammatoire. (Tariket et al, 2019).

Les polynucléaires neutrophiles : Les neutrophiles libèrent différentes molécules telles que les protéinases, les radicaux libres, les chimokines et des cytokines pro inflammatoires. Les polynucléaires neutrophiles sont également impliqués dans la réparation tissulaire (Eming et al, 2007).

Les polynucléaires éosinophiles : ne représentent que 1 à 3 % des leucocytes, ils libèrent différents médiateurs inflammatoires comme PAF et LT B4. Il y a une grande variété de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α). (Khaddache et Hamlaoui, 2017).

Les Mastocytes et Les basophiles : Bien qu'appartenant à des compartiments tissulaires différents, les mastocytes (poumon, peau...) et les basophiles (sang) présentent des caractéristiques communes. Ces deux types cellulaires contiennent des quantités importantes d'histamine qu'ils conservent à l'intérieur de granules riches en protéoglycans. De plus, les mastocytes et les basophiles portent à la surface des récepteurs de haute affinité pour les IgE. De ce fait, les cellules sont capables de libérer le contenu de leurs granules lors de leur stimulation par l'antigène spécifique (JmMencia-huerta, 1993).

I.1:4.Les médiateurs de l'inflammation

Les médiateurs d'origine plasmatisque La forme précurseur existe dans le plasma et doit être activée (généralement par protéolyse) pour obtenir leurs propriétés.

Les médiateurs dérivés des cellules sont soit préformés et isolés dans des granules intracellulaires (dégranulation causée par des stimuli inflammatoires), soit ils sont synthétisés de novo en réponse à des stimuli (Rousselet et al, 2005).

I.1.4.1.Activation des systèmes moléculaires plasmatiques

A/ Le système coagulation : Ce système a trois fonctions principales dans inflammation : la formation de fibrine qui forme une barrière aux autres parties du corps, la fibrinolyse qui attire les globules blancs et l'activation de système kinine. La coagulation est une cascade

enzymatique dans laquelle activation du premier composant (**Danowski, 1991**) appelés facteur XII (Hageman) : est une enzyme sérique qui est activée par les complexes Ag-Ac, les fragments du collagène issus de protéolyse, les corps insolubles (cristaux) (**Rousselet et al, 2005**). Le système est activé lorsqu'il entre en contact avec des surfaces chargées négativement (telles que le liposucré bactérien, les cristaux d'urate de sodium), entraînant la libération de thrombine, qui convertit le fibrinogène en fibrine. Ce dernier est à l'origine de la perception clinique de l'induration à côté du siège de l'inflammation. Le facteur XII est également responsable de la dissolution de la fibrine en convertissant le plasminogène en plasmine, puis en libérant des substances qui attirent les globules blancs, ce qui conduit à la fibrinolyse. (**Danowski, 1991**).

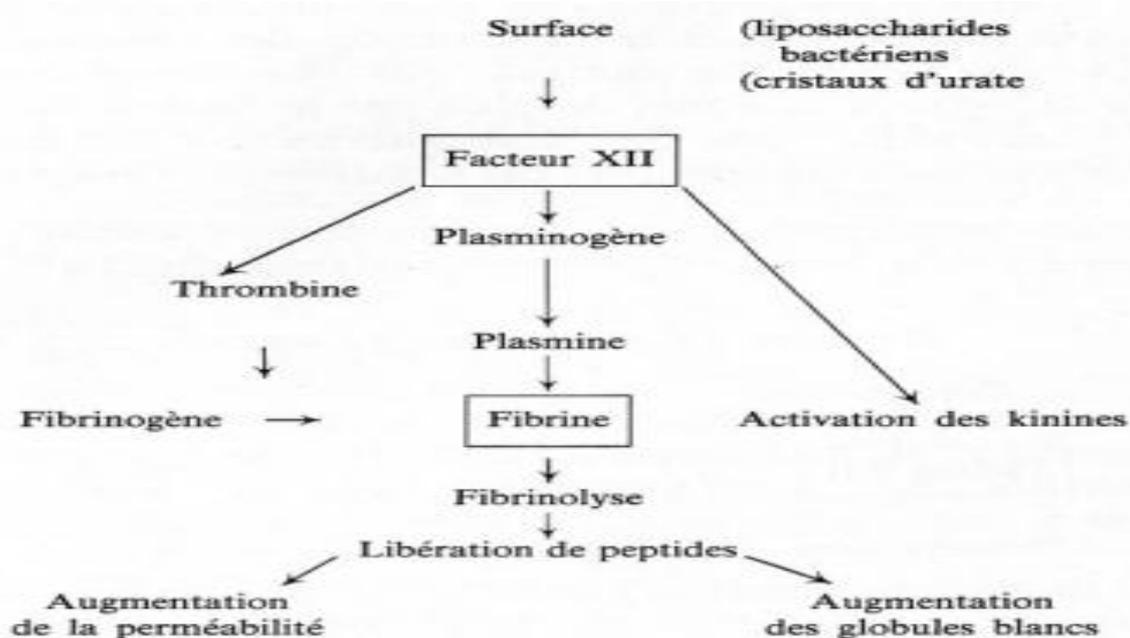


Figure 3 : Le système coagulation(**Danowski, 1991**).

B/ Le système de kinines: Les kininogènes Précurseurs inactifs des kinines, donnent naissance, sous l'effet des kallibréines. Àdenombreux petits peptides vaso-actifs qui augmentent la chaleur locale et la douleur. Ceux-ci sont rapidement détruits sous l'effet des kinases La bradykinine. Produit emblématique de cette famille, est un nonapeptide qui augmente puissamment la perméabilité vasculaire. La bradykinine est responsable de la douleur par interaction avec des récepteurs spécifiques sur les neurones sensoriels, et elle agit avec la plasmine en activant h voie alterne du complément, ce qui amplifie la réaction inflammatoire (**Weill et al, 2003**).

C/ Le système de complément : Le complément est un système de protéines plasmatiques dont l'activation aboutit à des substances ayant des effets sur l'inflammation (**Danowski, 1991**). Les facteurs du complément sont numérotées (C1, C3, C5 ...). Une lettre minuscule est éventuellement associée pour décrire le fragment (C3a, C3b) Les fragments libérés ont des effets spécifiques, pour la plupart en rapport avec l'inflammation (**Charles et al, 2003**). Deux voies peuvent être mises en jeu aboutissant toutes deux à la destruction des cellules : la voie classique

activée par les antigènes anticorps et une fois de plus par le facteur XII et une autre voie, dite voie alterne (Danowski, 1991). Nous citerons en exemple 4 facteurs qui ont une activité spécifique :

a. C3a (une « anaphylatoxine ») : ce facteur provoque la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles (dégranulation qui peut causer le choc anaphylactique).

b. C3b (une « opsonine ») ce facteur adhère aux bactéries et permet leur phagocytose (« Oponification ») par des cellules phagocytaires pourvues des récepteurs correspondants.

c. Le complexe C5b-9 est un « complexe d'attaque membranaire », susceptible par exemple de lyser Les bactéries.

d. Les composés précoces de la cascade du complément permettent la solubilisation des complexes Immuns (un déficit héréditaire en C2 cause une « maladie des complexes immuns ») (Charles et al, 2003).

I.1.4.2 .Les médiateurs cellulaire

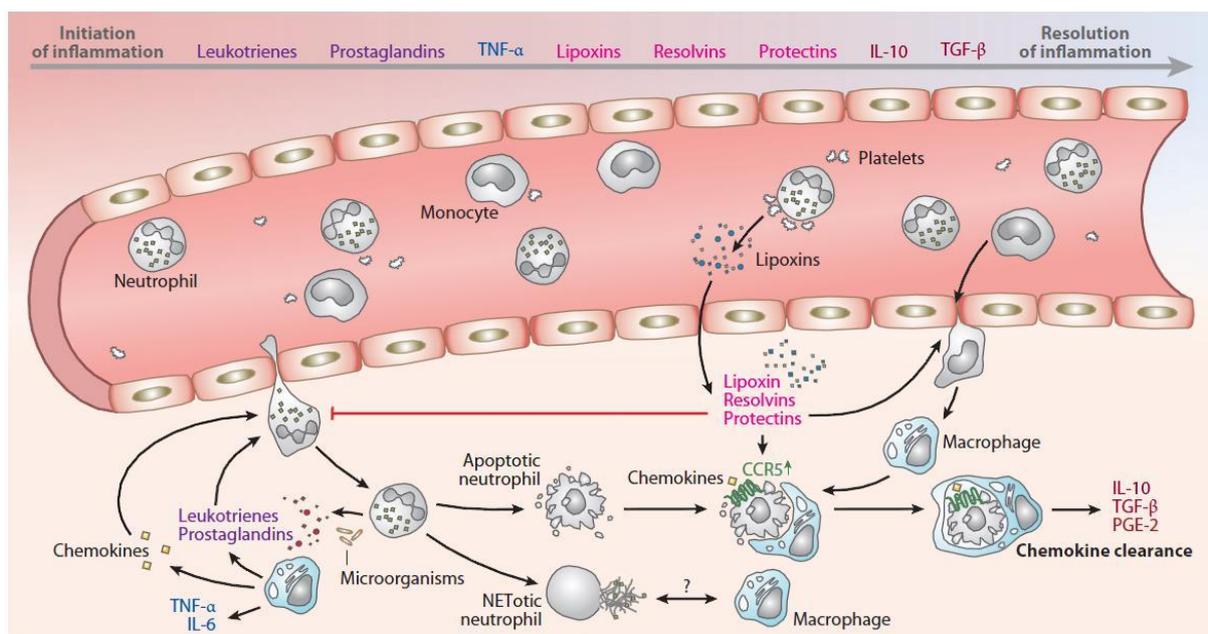


Figure 4 : Médiateurs cellulaires et biochimiques de l'inflammation (Amulic et al, 2012).

A/ L'Histamine : Cette substance sécrétée par les mastocytes, les plaquettes et les basophiles a toutes un effet vasodilatateur. Elle augmente la perméabilité vasculaire. D'autre part, l'histamine a un effet inhibiteur sur l'inflammation. (Danowski, 1991)

B/ Métabolisme de l'acide arachidonique : L'acide arachidonique est un acide gras formé par dénaturation des phospholipides des membranes cellulaires, (Rousselet et al, 2005) Un enzyme: La phospholipase activée par différents processus (réaction antigénique, anticorps, thrombine, peptide bactérien, etc.) va libérer de l'acide arachidonique, qui peut être métabolisé de deux manières.

- 1) La voie de la cyclooxygénase conduit principalement à la formation de prostaglandines (PG), mais aussi de thromboxane et de prostacycline. Les PG à forte concentration dans le liquide inflammatoire ont plusieurs diagrammes schématiques (**Danowski, 1991**) (vasodilatation, douleur, attraction des polynucléaires) et généraux, tels que la fièvre (**Charles et al, 2003**). Le thromboxane a pour effet de vasoconstriction et d'agrégation plaquettaire. Au contraire, la prostacycline a des effets vasodilatateurs et antiplaquettaires, les corticoïdes bloquent l'activité des phospholipases et des anti-inflammatoires non stéroïdiens, et l'aspirine bloque la cyclooxygénase. Toutes ces substances réduisent ainsi la production de prostaglandines et préviennent ou diminuent Douleur, température.
- 2) La deuxième voie, ou voie de lipoxygénation, conduit à la production de leucotriènes, un puissant agent chimiotactique pour les globules blancs (**Danowski, 1991**).

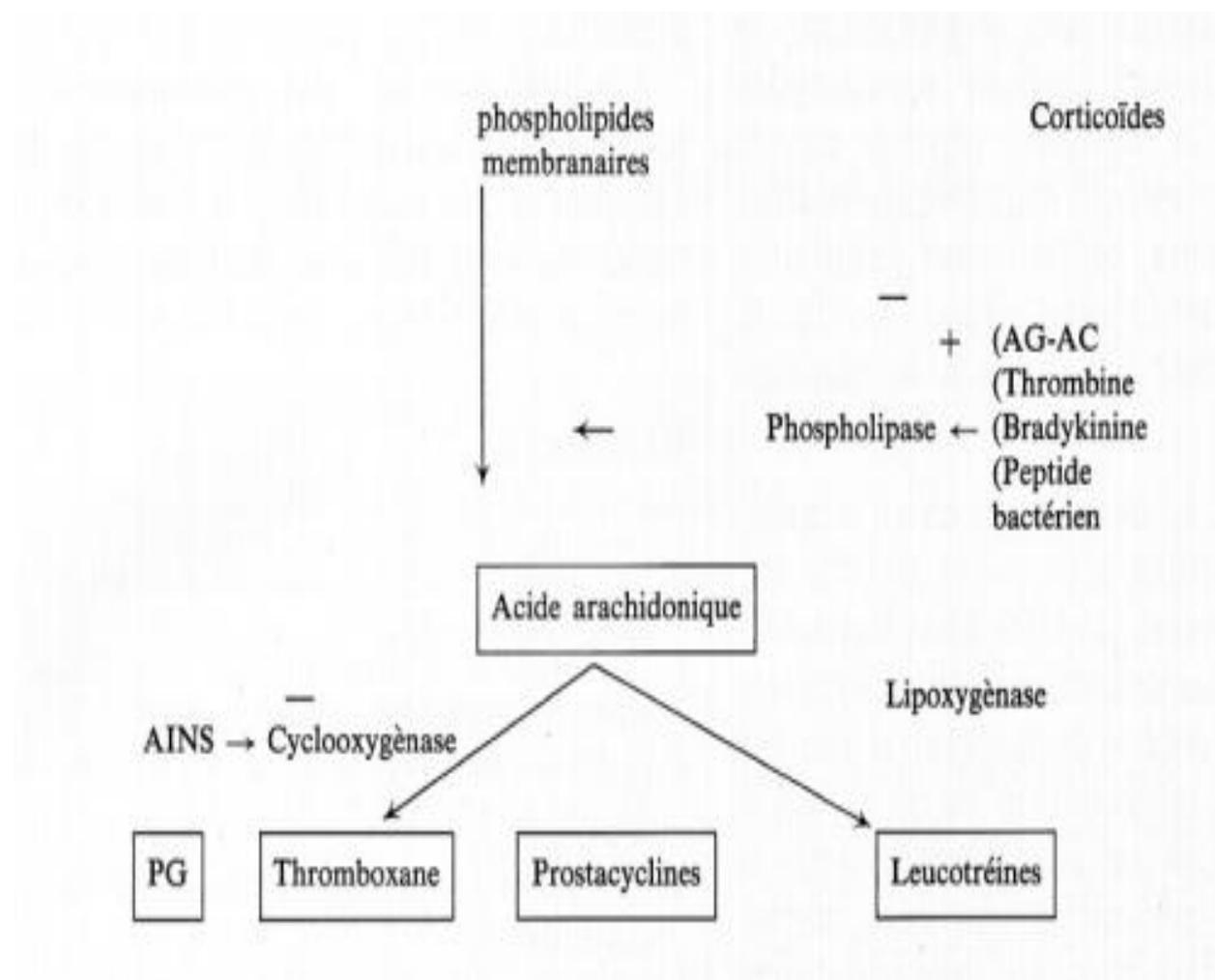


Figure 5: Métabolisme de l'acide arachidonique (**Danowski, 1991**).

C/ Cytokines : Les cytokines sont des molécules de faible masse moléculaire sécrétées par les cellules leucocytaires (lymphocytes et monocytes-macrophages activés) et non leucocytaires (plaquettes, cellules endothéliales et épithéliales). Certaines cytokines sont pro-inflammatoires

(interleukine 1 ou IL1, IL6 et tumor necrosis factor ou TNF-alpha) ; d'autres au contraire sont anti-inflammatoires (IL4, IL10, et IL13) (**Charles et al, 2003**).

Tableau 2 : cytokines synthétisées par les lymphocytes (Rousselet et al, 2005).

cytokines synthétisées principalement (non exclusivement) par les lymphocytes activés
<p>Interféron gamma : active macrophages et cellules NK, inhibe la réplication des Virus.</p> <p>facteurs chimiotactiques : pour les monocytes, pour les polynucléaires neutrophiles et Eosinophiles.</p> <p>lymphotoxines (dont le TNF-alpha) responsables de lyse cellulaire.</p> <p>interleukine 2 et 4 (IL2, IL4) stimulant la prolifération et l'activation et la différenciation lymphocytaire.</p>

Tableau 3 : cytokines synthétisées par les macrophages activés (Rousselet et al, 2005).

cytokines synthétisées principalement (non exclusivement) par les macrophages activés
<p>Interleukine 6 (IL6) : simule la synthèse hépatique de protéines de la phase aiguë de l'inflammation ; stimule prolifération et la différenciation des lymphocytes B.</p> <p>Interleukine 8 (IL8) : aussi produite par des cellules endothéliales, est un puissant agent chimiotactique des neutrophiles et stimule leur dégranulation. Interleukine 1 (IL1) et TNF (tumor necrosis factor) : jouent un rôle important dans l'inflammation par leurs effets systémiques, leurs effets sur l'endothélium, les fibroblastes et les leucocytes.</p>

I.1. 5. Implications pathologiques de l'inflammation

Inflammation est un mécanisme de défense important pour l'intégrité du corps. Cependant, la signification de l'inflammation dans plusieurs pathologies humaines est assez évidente (Meziti, 2018).

Tableau 4 : Exemples de maladies liées à l'inflammation (Nathan, 2002. Meziti, 2018).

Désordres dans lesquels le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation	
Asthme	Polyarthrite rhumatoïde
Artériosclérose	Arthrose
Thyroidite d'Hashimoto	Maladie d'Alzheimer
Eczéma	Maladie de Crohn
Spondylarthrite ankylosante	Rectocolite hémorragique
Broncho-pneumopathie chronique obstructive	
Maladies d'origine infectieuse dans lesquelles l'inflammation contribue dans la pathologie	
Hépatite C	Tuberculose
Gastrite induite par <i>Helicobacter pilory</i>	Dysenterie bactérienne
Pneumonie à virus grippal	syndrome de septicémie
Maladies d'origines divers dans lesquelles la fibrose poste inflammatoire est la cause principale de la pathologie	
Fibrose pulmonaire idiopathique	
Cirrhose hépatique poste virale ou alcoolique	
Bilharziose	

I.2. Anti-inflammatoires

Un anti-inflammatoire est un médicament qui agit sur les conséquences physiopathologiques de la réaction inflammatoire quelle qu'en soit l'origine. (Muster, 2005). On en distingue deux grands groupes les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), dont les cibles pharmacodynamiques sont différents. (Adepo Apie ,2018).

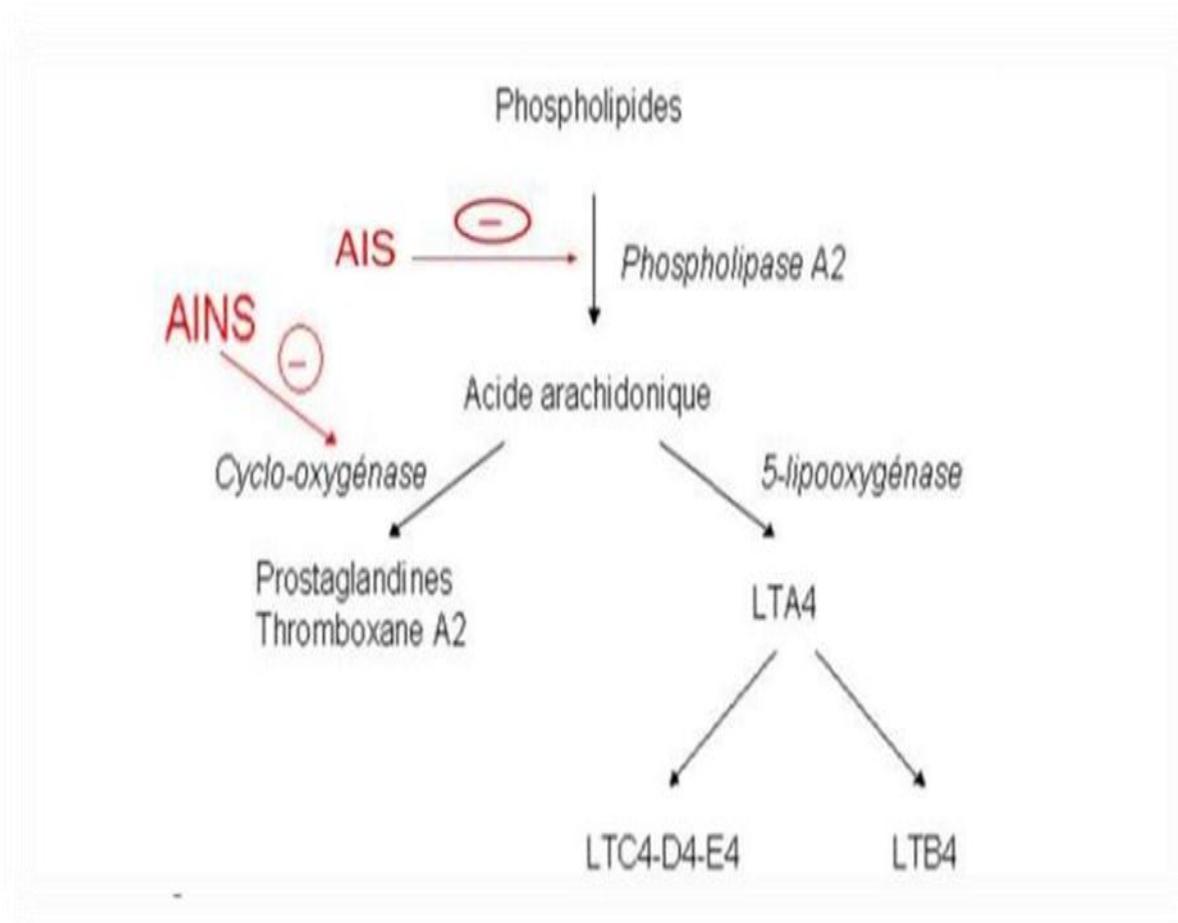


Figure 6 : sites d'action des médicaments de l'inflammation. (Adepo Apie, 2018).

I. 2.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiennes

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes sont des molécules synthétiques dérivées des hormones naturelles (cortisone et cortisol) (tableau 6) ou hémisynthétisés à partir d'extraits animaux ou végétaux. (Kada, 2018). Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immune. (Mansour, 2015). Comme pour les AINS, l'utilisation de glucocorticoïdes est associée à une variété d'effets secondaires. Le risque d'apparition de ces effets indésirables s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement et augmentation de la posologie. Divers troubles peuvent être observés. Ces troubles peuvent être aigus tels que l'hypertension artérielle, la dérégulation de la synthèse naturelle des glucocorticoïdes sous traitement, l'euphorie accompagnée d'insomnie conduisant à la psychose et apparition d'ulcères gastroduodénaux. Les troubles chroniques peuvent également se manifester par des cataractes et une prise de poids. (Henzen, 2003).

Tableau 5 : Principaux glucocorticoïdes(GC). (Henzen, 2003).

Glucocorticoïde	Nom commercial
Cortisol (Hydrocortisone)	Hydrocortone, Solu-Cortef
Cortisone	Cortison CIBA
Prednisone	PrednisoneStreuli
Prednisolone	Spiricort, Ultracorten
Methylprednisolone	Urbason, Solu-Medrol
Triamcinolone	Kenacort, Ledercort
Bétaméthasone	Celestene, Diprostene
Dexaméthasone	Fortecortin, Decadron

I. 2.1.1 Mécanisme d'action

Le complexe récepteur-ligand formé, pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. Ainsi, le récepteur est attaché à la molécule d'ADN, qui interagit avec des facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes cibles spécifiques. Ce processus est appelé métabolisme et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes (Figure 7). La transcription de l'ADN en ARNm, permet la synthèse de protéines spécifique dont la lipocortine qui a une action inhibitrice sur la phospholipase A2 membranaire, bloque la formation d'acide arachidonique. Le mécanisme opposé est appelé trans répression, où le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles (Adepo Apie, 2018).

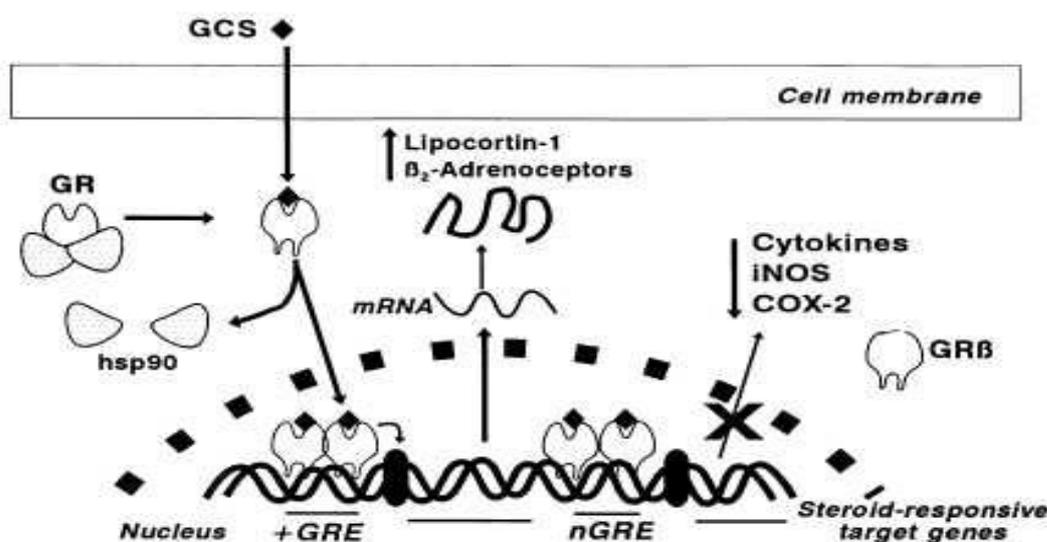


Figure7 : mécanisme d'action des glucocorticoïdes. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Barnes, 1998).

- Les glucocorticoïdes sont capables d'empêcher la transcription de tous les gènes immuns, incluant celui codant interleukine 2 (IL-2). (Barnes, 1998).
- Les glucocorticoïdes ordinaires ne font pas de différence entre la transactivation et la transrépression, et influencent à la fois les gènes immuns "voulus" et ceux "non voulus" régulant les fonctions métaboliques et cardiovasculaires. Actuellement, les efforts de recherche visent à découvrir des glucocorticoïdes qui agissent sélectivement sans réprimer le système immunitaire. (Henzen, 2003).

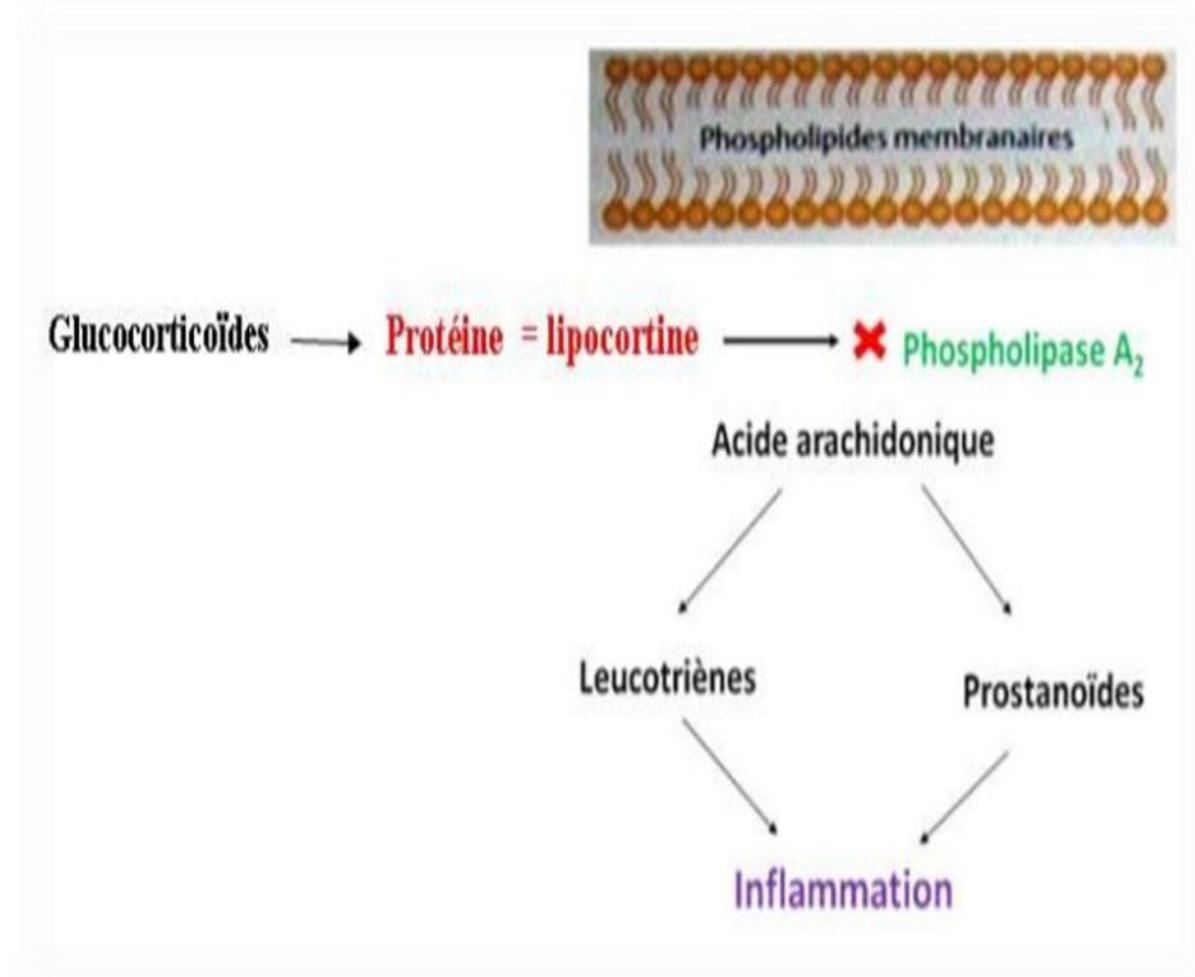


Figure 8 : mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Adepo Apie, 2018).

I. 2.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde (Meziti, 2012). Ce sont des médicaments aux propriétés, anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques .qui regroupent plusieurs familles chimiques. Ils ont en commun inhibition de la synthèse des médiateurs lipidiques responsables d'effets délétères. Les AINS ne se distribuent pas uniformément dans l'organisme, mais privilégient leurs tissus cibles, foyer inflammatoire et système nerveux central notamment. (Ziane et tiab ,2013).

I 2.2.1.Mécanisme d'action

Les AINS dits « classiques » inhibent les deux iso enzymes : la cyclooxygénase COX1, constitutionnelle et la COX2, inductible. Le rapport d'inhibition COX1/COX2 détermine la probabilité d'effets indésirables. L'aspirine et l'indométacine, qui ont un rapport d'inhibition COX1/COX2 élevé, exposent à plus d'effets indésirables que l'ibuprofène, dont le rapport d'inhibition COX1/COX2 est bas (**Chiolero et al, 2000**). On a :

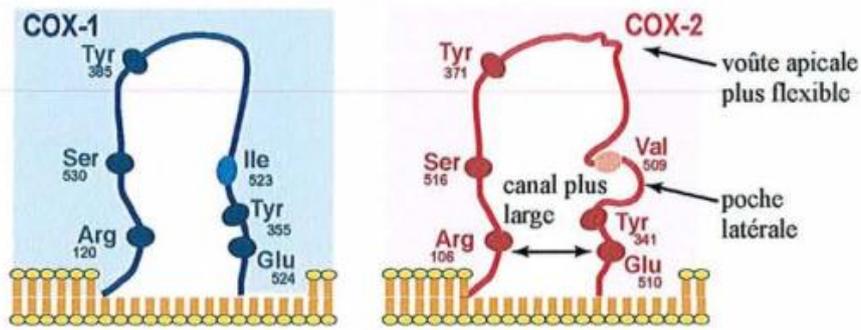
1- Inhibition réversible des cyclo-oxygénases. Mécanisme d'action commun à la plupart des AINS, on peut cependant distinguer :

1.1. Des inhibiteurs compétitifs (kétoprofène par exemple) entrant en compétition avec l'acide arachidonique, et formant un complexe enzyme-inhibiteur rapidement dissociable. Leur action sur les deux iso enzymes est indépendante du temps.

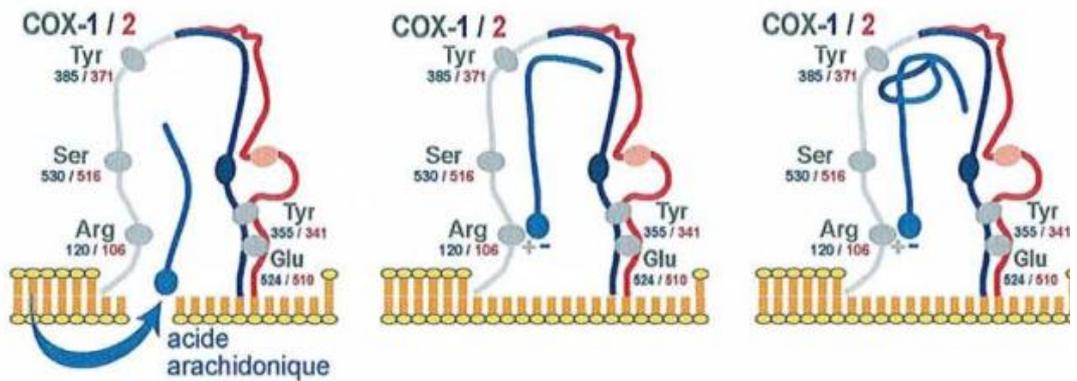
1.2. Des inhibiteurs d'interaction lente ou "slow tight-bindinginhibitor" (indométacine par exemple), dont l'action sur les cyclo-oxygénases dépend du temps. Ils forment avec l'enzyme un complexe intermédiaire rapidement dissociable qui évolue secondairement vers un complexe lentement dissociable. Des études récentes ont montré que le type d'inhibition de la cyclo-oxygénase par un AINS peut être différent selon l'isoforme considérée, ce qui pourrait expliquer la "sélectivité" de certaines molécules pour une iso enzyme (**Mikaël, 2004**).

2-Inhibition irréversible des cyclo-oxygénases temps-dépendante: l'aspirine forme un dérivé acétylé covalent de l'enzyme, entraînant l'inactivation irréversible de la COX. Une fois l'enzyme inactivée, l'élimination de l'aspirine ne permettra pas la synthèse de PG, jusqu'à ce que la COX soit de nouveau synthétisé d'autres AINS comme l'indométacine, l'acide méfénamique, le flurbiprofène, inhibent la COX de temps-dépendantes, mais ils diminuent son activité sans la supprimer complètement (**Brandstatter et al, 2010**).

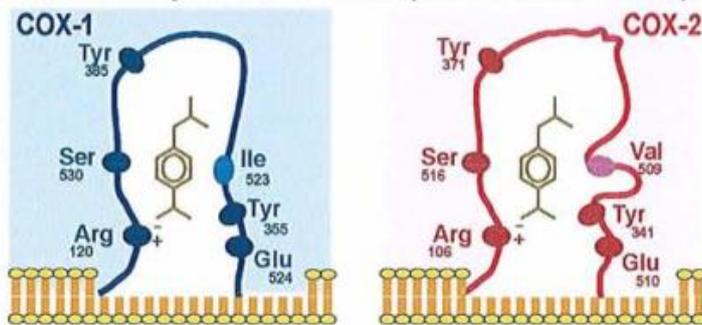
a. Principales différences structurales entre COX-1 et COX-2



b. Bioynthèse des endoperoxydes cycliques



c. Inhibition des isoenzymes de la COX par un AINS classique (ibuprofène)



d. Inhibition des isoenzymes de la COX par un inhibiteur sélectif de COX-2 (rofécoxib)

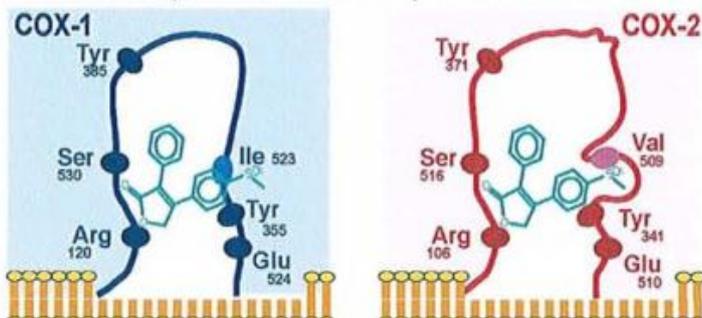


Figure 9 : Mécanismes d'inhibition des COXs par les AINS (Mikaël, 2004)

-le diclofénac : est un AINS appartenant à la famille des acides aryl-alcanoques .C'est un dérivé de l'acide phényl-acétique. Sous forme alcool, il s'agit du [2(2,6-Dichlorophenyl) amino]phényl]-méthanol (Clement, 2003).

Exemple de mode d'action du diclofénac : Il possède un effet antalgique direct et un effet anti-inflammatoire sur la phase initiale et la phase tardive de l'inflammation. Ce médicament est utilisé dans le traitement de l'arthrose, des rhumatismes inflammatoires, dans le traitement des rhumatismes extra-articulaires. Le diclofénac est un puissant AINS, il bloque de façon réversible et non spécifique l'activité de la cyclo-oxygénase 1 et 2, empêchant ainsi la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines ainsi que la production de thromboxanes et de radicaux libres d'oxygène .De plus, le diclofénac bloque la voie de la lipoxygénase, inhibant ainsi la formation de leucotriènes B4 (LTB4). Les LTB4 sont des médiateurs de la douleur connus pour stimuler les nocirécepteurs au niveau des nerfs périphériques (Ziane et SidAli, 2013).

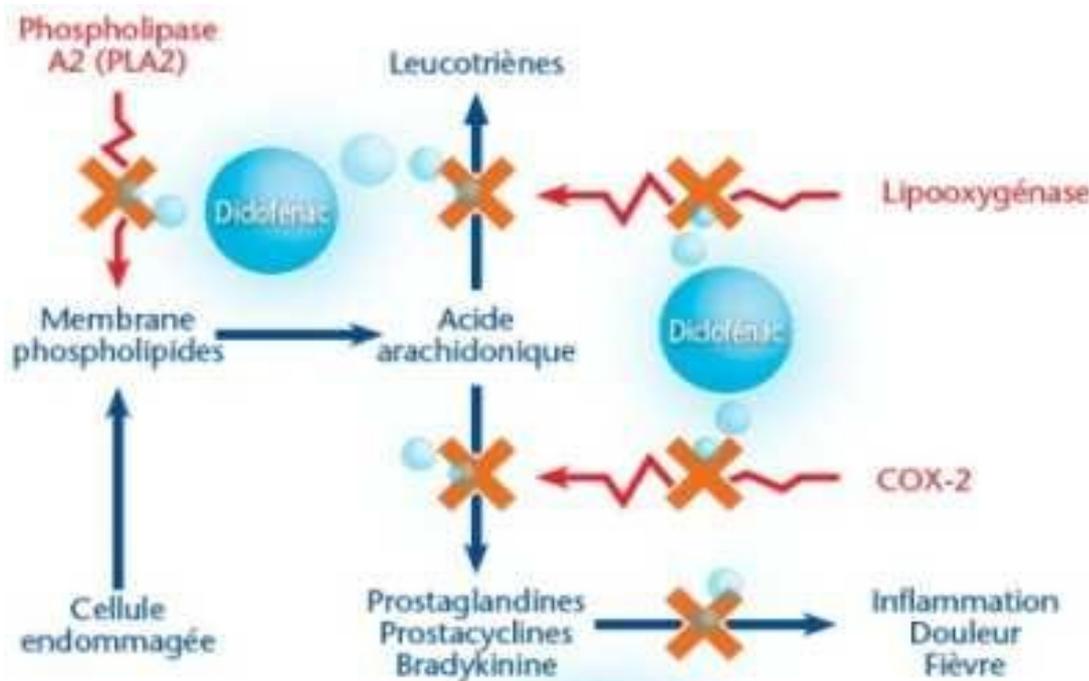


Figure 10 : Mécanisme d'action du Diclofénac (Duteil ,2007).

I. 2.3. Les anti-inflammatoire d'origine végétales

L'activité anti-inflammatoire des plantes est attribuée à leur contenu en métabolites secondaires biologiquement actifs, tels que les polyphénols, les stérols, les alcaloïdes, les saponines, les coumarines, les terpènes, etc. Ces substances actives peuvent agir sur plusieurs stades de la réponse inflammatoire en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique, participant au mécanisme de transduction du signal de l'activation des cellules inflammatoires, la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, expression d'adhésion et activation du facteur nucléaire. Kappa. - B et production d'oxygène actif (Duwiejua et Zeitlin, 1993. Kherbache, 2018).

Plantes médicinales et inflammation



I.2.Plantes médicinales et Inflammation

2.1. La phytothérapie

La phytothérapie est l'art d'utiliser les plantes pour se soigner. Elle est considérée comme médecine alternative, selon l'O.M.S (organisation mondiale de la santé) (**Unesco, 1960**). Etymologiquement, le terme « phytothérapie » se décompose en deux termes distincts qui sont « phuton » et « therapeia » et qui signifient respectivement « plante » et « traitement » grâce à leur racine grecque (**Limonier, 2018**).

La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes, qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe (**Wichtl et Anton, 2003**).

2.1.1. Les avantages de phytothérapie

La phytothérapie a de nombreux avantages qui expliqueront son utilisation : (**Grenez, 2019**).

Au niveau de la santé publique : la phytothérapie évite la iatrogénie de façon générale, ne génère pas de dépendance médicamenteuse nécessitant un sevrage à l'arrêt du traitement.

Au niveau écologique et environnemental : les plantes appartiennent à la nature et y retournent après métabolisme dans l'environnement. Contrairement aux médicaments de l'industrie chimique, les médicaments sont potentiellement toxiques dans l'environnement.

Au niveau économique :

les médicaments à base de plantes sont généralement beaucoup moins que les médicaments traditionnels. à noter toutefois qu'ils ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. (**Grenez, 2019**).

2.1.2. Les différents types de phytothérapie

On peut distinguer différents types de thérapies par les plantes: (**Zaibet, 2016**).

- 1- **La gemmothérapie:** l'utilisation des bourgeons de la plante.
- 2- **La phytothérapie:** l'utilisation des différentes parties des plantes (racine, feuilles, fleurs...ou la plante entière) sous différentes formes galéniques.
- 3- **L'aromathérapie:** utilisation d'huiles essentielles obtenues par divers procédés d'extraction (**Vernex, 2011**).
- 4- **Phytothérapie pharmaceutique:** utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes ou de gélules (**Strang, 2006**).

2.1.3. LES MODES DE PREPARATION EN PHYTOTHERAPIE

Nous aborderons ici les principales formes galéniques disponibles, et les origines de leur fabrication.

A- Les tisanes : Utilisation des plantes sèches ou fraîches: Les tisanes sont obtenues par macération, digestion, infusion ou décoction en utilisant de l'eau (**Benghanou, 2009-2012**).

Tableau 6 : les formes galéniques des tisanes

La décoction	L'infusion	La macération	La digestion
<p>Cette méthode est principalement appliquée aux parties souterraines et de l'écorce de la plante, qui ont du mal à libérer leurs composants actifs lors de l'infusion. Elle consiste à extraire les propriétés des plantes en les laissant tremper dans de l'eau bouillante pendant une durée de 15 à 30 minutes, puis de les laisser refroidir puis de les filtrer. (Adouane, 2016).</p>	<p>C'est la forme de préparation la plus simple, réalisée en versant de l'eau bouillante sur des parties de plantes fraîches ou séchées et en les faisant bien tremper pour en extraire leurs principes actifs. En laissant le mélange pendant 5 à 10 minutes. (Baba et Aïssa, 1999). Elle convient aux plantes fragiles (fleurs et feuilles).</p>	<p>La macération consiste à maintenir la plante en contact avec un solvant à température ambiante pendant 30 minutes à 48 heures. Ce procédé permet l'extraction des principes actifs, notamment lorsqu'ils sont thermoplastiques. (Chabrier, 2010).</p>	<p>La plante reste en contact avec l'eau (température inférieure au point d'ébullition, mais supérieure à la température ambiante) pendant 1 à 5 heures. (Benghanou, 2009-2012).</p>

B- Les Poudres : Les plantes préparées peuvent être utilisées sous forme de poudre obtenue par pulvérisation suivie d'un tamisage, en suspension ou en broyeur, pour les soins intérieurs ou extérieurs. (**Delille, 2007 . Adouane, 2016**).

C- Huiles essentielles (HE) : Les huiles sont des liquides gras, visqueux, d'origine animale, végétale, minérale ou synthétique. Obtenues par divers procédés d'extraction, dont la distillation, en raison de leur très faible concentration dans le produit de base. (**Bouaita et Djermouli, 2017**).

Elles se présentent sous deux formes :

- 1) les HE solides, aussi appelées «camphres d'essence».
- 2) les HE liquides naturelles ou après dissolution (ex.: HE de rose).

Ils sont classés selon leur couleur ou leur composition chimique. (**Benghanou, 2009-2012**).

D- Les Extraits : Les extraits sont obtenus en traitant la plante dans une solution Pulvérisable (éther, eau, alcool, ...) par divers procédés d'extraction, Ces solutions sont

ensuite évaporées jusqu'à l'obtention d'une consistance liquide, lisse ou sèche. Ils sont donc classés en fonction de leur consistance. **(Benghanou, 2009-2012)**.

2.2. Plantes Médicinales et principes actifs

2.2.1. Définition d'une plante médicinale

Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. **(Boulfous et al, 2012)**. Ils renferment un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies. **(Benghanem et Amara, 2012)**. De façon plus large, une plante médicinale est un végétal doué d'un effet thérapeutique sur l'organisme sans être toxique à dose normale. Environ 3 500 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisée par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne. **(Boulfous et al, 2012)**.

Ces plantes médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques. **(Jean-Y, 2010)**

2.2.2. Définition de Principe actif

Le ou les principes actifs d'une plante médicinale sont les composants naturellement présents dans cette plante ; ils lui confèrent son activité thérapeutique **(Aouadhi, 2010)**. Ces composants sont souvent en très petites quantités dans la plante : ils ne représentent qu'un faible pourcentage du poids total de la plante. Les ingrédients actifs se trouvent dans toutes les parties de la plante, mais de manière inégale. Et tous les composants actifs d'une même plante n'ont pas les mêmes propriétés. **(Mouzaoui et Tamindjoute, 2012)**.

2.2.3. Formes galéniques des plantes médicinales

Les formes galéniques ont pour but de faciliter l'administration de l'ensemble des principes actifs des plantes médicinales. **(Mansour, 2015)**. Les produits phytothérapeutiques sont élaborés à partir de plantes fraîches, de plantes sèches, ou d'extraits de plantes. **(Figure 11)**

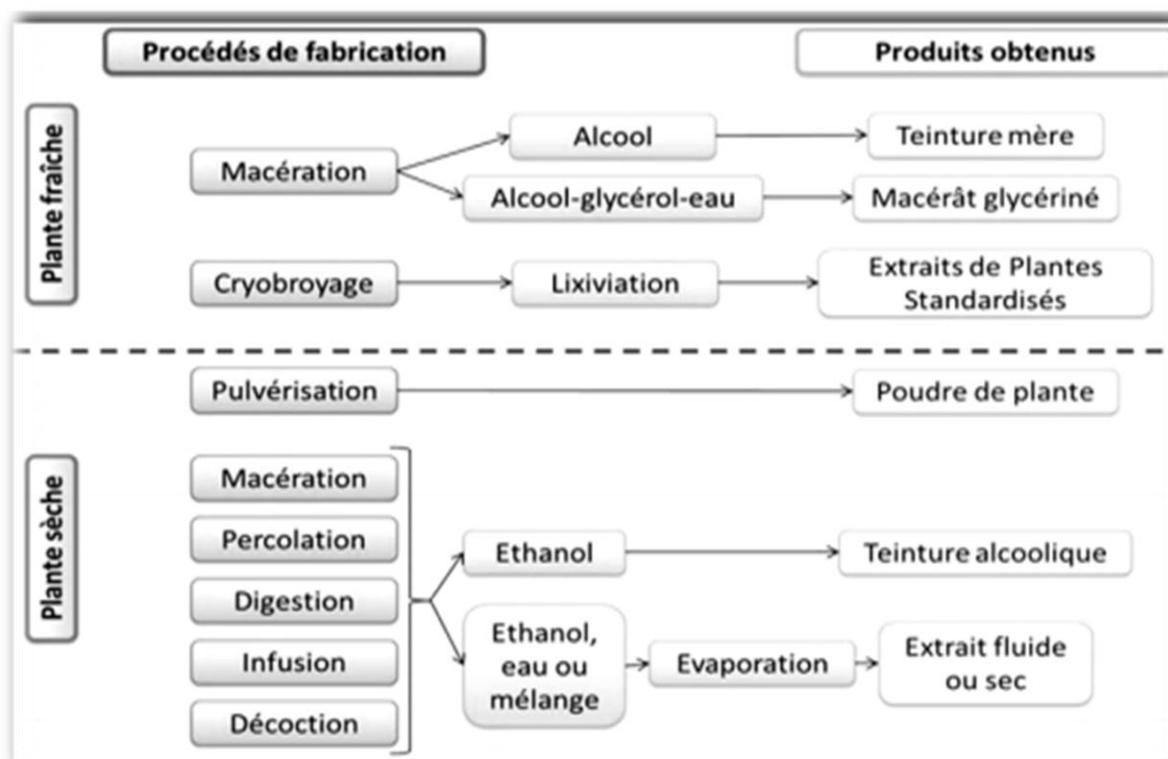


Figure 11 : Procédés de transformation des plantes médicinales (Gibellin, 2003.Mansour, 2015).

2.3. Les produits naturels des plantes et leurs activités biologiques

Les plantes produisent un grand nombre de composés qui ont plusieurs usages dans l'industrie : en alimentaire, en cosmétique et en dermatologie. Ces plantes se distinguent en traitement et dépassent actuellement les 100 000 substances identifiées. (Haioun et Hamoudi, 2015).

Les produits végétaux naturels sont classés en deux catégories : métabolites primaires et métabolites secondaires.

3.1. Les métabolites primaires

Les métabolites primaires sont des molécules organiques qui se trouvent dans toutes les cellules de l'organisme d'une plante pour y assurer sa survie. (Donatien, 2009). Ce sont des molécules constitutives ou permanentes : directement impliqué dans les principales voies du métabolisme basal de la cellule, c'est-à-dire indispensables à la survie cellulaire. (Elkolly, 2017).

Ils sont classés en quatre grandes catégories :

- les acides nucléiques.
- les glucides, source d'énergie, paroi cellulaire.
- les lipides, source d'énergie, membranes cellulaires.
- les acides aminés, source primaire de construction des protéines.

3.2. Les métabolites secondaires

La plante est le siège d'une intense activité métabolique qui conduit à la synthèse des principes actifs les plus divers. Ce métabolisme est lié aux conditions de vie de la plante : la plante doit faire face à de multiples agressions de l'environnement dans lequel elle vit, il est donc possible pour la plante de développer un métabolisme spécifique qui lui permet de synthétiser les substances les plus polyvalentes pour son auto-défense : métabolites secondaires. (Zergh, 2017).

3.2.1. Définition

Les métabolites secondaires sont des molécules ayant une répartition limitée dans l'organisme de la plante. Ils y jouent différents rôles, dont celui de moyen de défense contre les agressions externes. Cependant, ils ne sont pas toujours nécessaires à la survie de la plante. (Donatien, 2009). Ils sont souvent synthétisés dans une partie de la plante et stockés dans une autre (Thi Dao, 2008). Ces composés ne sont pas produits directement lors de la photosynthèse, mais résultent de réactions chimiques ultérieures. (Aiche, 2016).

Le rôle des métabolites secondaires est également montré dans l'adaptation des plantes. Ils sont impliqués dans le phénomène d'allélopathie. Ce phénomène est défini comme l'effet positif ou négatif, direct ou indirect d'une plante sur une autre par des composés rejetés dans l'environnement. Leur composition est également associée à différents stades de développement. (Friedjung et al, 2013).

3.2.2. Classification des métabolites secondaires

Les métabolites secondaires peuvent être classés de différentes manières selon leurs propriétés chimiques, leur origine végétale ou origine biosynthétique du composé. Il existe plus de 200000 métabolites secondaires connus. (Thi Dao, 2008).

Tableau7: Nombre de métabolites secondaires connus recensés dans « Dictionary of natural products » (d'après Verpoorte et Alfermann, 2000. repris de Chapman et Hall, 1998).

Nom des MII	Nombre des MII	Nom des MII	Nombre des MII
Aliphatics	5200	Lignans	1565
Alcaloïdes	15765	Oxygenheterocycles	1348
Amino acids, peptides	3921	Polycyclicaromatics	2448
Benzofuranoids	387	Polyketides	2442
Benzopyranoids	2694	Simple aromatics	4527
Carbohydrates	3210	Tanins	750
Flavonoïdes	8128	Terpenoids	27463

Les métabolites secondaires sont classés en :

A) Les Terpénoïdes

Les Terpénoïdes regroupent un groupe de molécules très différentes tant d'un point de vue structurel que fonctionnel. Les Terpénoïdes sont également connus sous le nom d'isoprénoïdes car leur dégradation thermique libère un gaz, l'isoprène. (Guillaume, 2015).

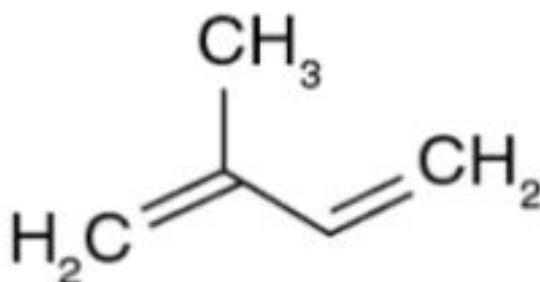


Figure 12 : structure de l'isoprène (Morot-Gaudry, 2016)

Les terpènes possèdent d'importantes propriétés thérapeutiques, notamment en cancérologie, le traitement de l'inflammation ou encore des infections bactériennes. (Benyahia, 2017).

B) Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont parmi les ingrédients actifs les plus importants en pharmacologie et en médecine. (Adouane, 2016). Ce sont des produits azotés basiques, origine naturelle avec une structure complexe dont l'atome azote est inclus dans un système hétérocyclique et dont l'activité pharmacologique est significative. (Krief, 2003). Les alcaloïdes sont utilisés comme médicaments anticancéreux, sédatifs et pour leur effet sur les troubles neurologiques (maladie de Parkinson). (Adouane, 2016).

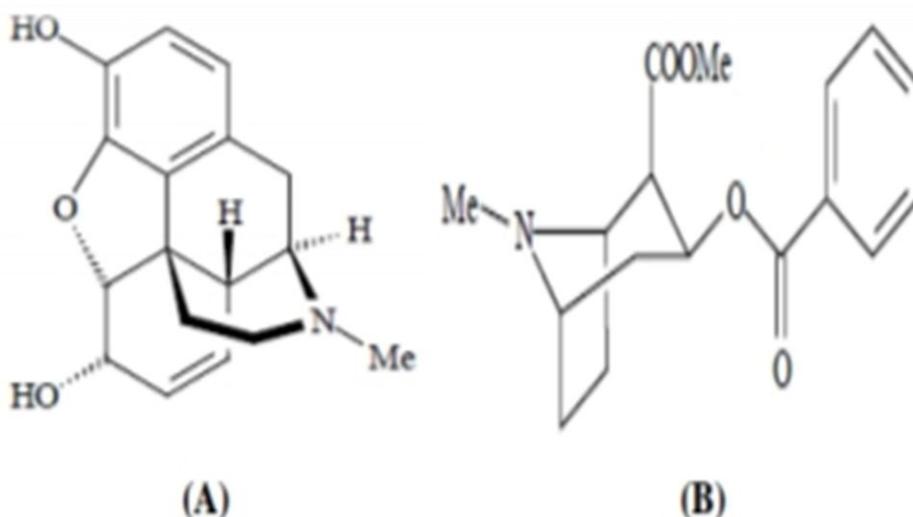


Figure 13 : Structure de la Cocaïne (A) et la morphine (B) (Hopkins, 2003).

C) Lessaponines

Le nom saponine dérive du mot latin « sapo », qui signifie savon, parce que ces composés moussent une fois agités avec d'eau. Ils se composent d'aglycones non polaires liés à un ou à plusieurs sucres. (Donatien, 2009).

D) Les composés phénoliques

Le terme « composé phénoliques » comprend plusieurs milliers de molécules qui répondent difficilement à une définition simple. un point de vue chimique, il est déterminé par un cycle benzénique porteur d'au moins un groupe hydroxyle libre ou impliqué dans une autre fonction (éther, ester...). (Wichtl et Anton, 2003).

La plupart de ces composés ont une solubilité variable, en fonction de leur degré de polarité et de leur structure, tels que le degré d'hydroxyle, de glycosylation ou d'acylation. (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

Sont divisés en :

1- Les acides phénoliques

Les acides phénoliques sont présents dans un certain nombre de plantes agricoles et médicinales. (Mayouf, 2019). Sont des composés simples formés par un seul noyau phénolique et au moins un groupement dont un parmi eux se termine par une fonction acide. Le nombre de carbones dans la chaîne renfermant la fonction acide définit le type d'acide phénolique. (Guillouty, 2016).

2- Les flavonoïdes

Les flavonoïdes appartiennent à la grande famille des polyphénols, molécules connues pour leurs multiples activités biologiques. (Harborne, 1993). Ils sont largement répandus dans les plantes, et plus abondants dans les feuilles, les graines, l'écorce et les fleurs des plantes, abondants dans les légumes à feuilles et trouvés dans les aliments et les boissons à base de plantes. Cette présence est largement influencée par des facteurs généraux et les conditions environnementales. (Hadj Salem, 2009).

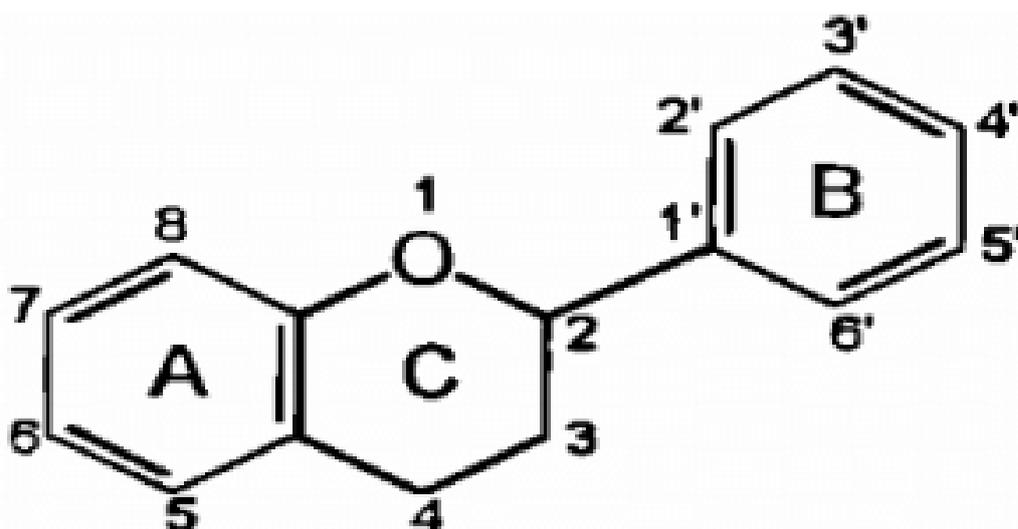


Figure 14 : Structure de base des flavonoïdes (Collin et Crouzet, 2011).

Les flavonoïdes peuvent-êtr subdivisés en différents sous-groupes (**Figure 15**).

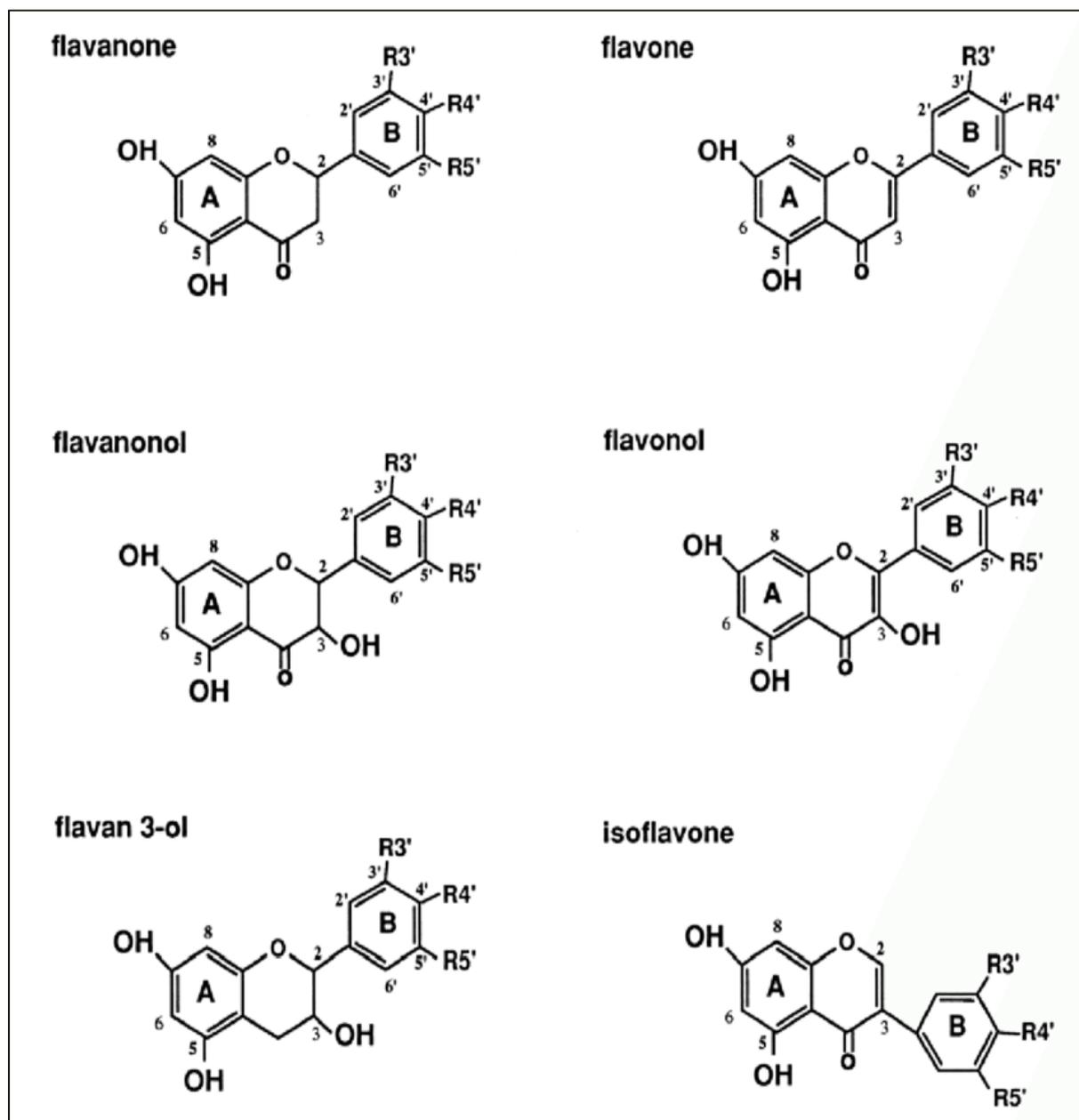
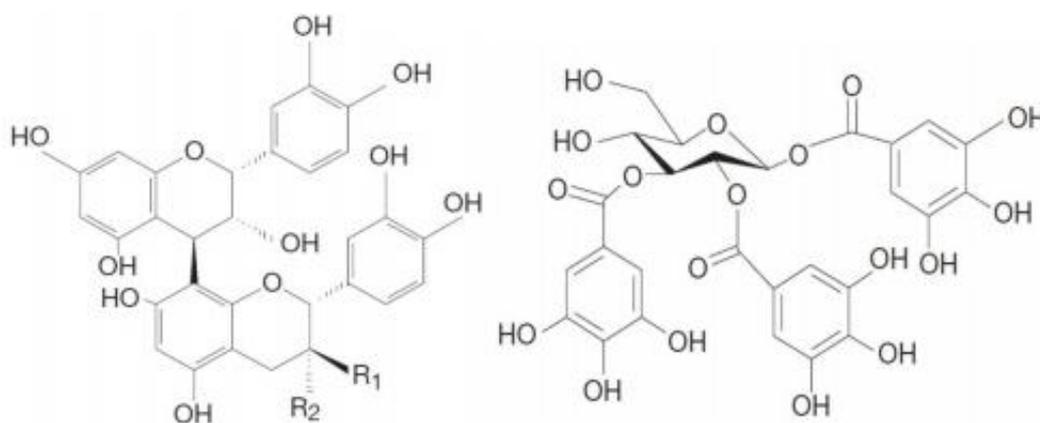


Figure 15 : Structure des différentes familles des flavonoïdes (**Saidi, 2019**).

3- Les tanins

Les tanins sont des métabolites poly phénoliques qui ont la particularité de former des complexes avec les protéines. (**Sharm et al, 1999**). Les tanins du châtaignier (*Castanea Sp*), du chêne ou d'Anacardiaceae ont longtemps été utilisés pour rendre la peau animale fraîche imputrescible et résistante à l'eau, la chaleur et l'abrasion. Ces propriétés sont dues à l'aptitude des tanins à se combiner aux macromolécules (et donc aux fibres de collagène de la peau) (**Krief, 2003**).

On a deux types de tanins : les tanins hydrolysables et les tanins condensés.



Tanins condensés

Tanins hydrolysables

Figure 16 : Structures chimiques typiques des tanins (Saidi, 2019).

4- Les Coumarines :

Ce sont des hétérocycles oxygénés ayant en commun une structure de base le benzo-2-pyrone. Ces composés sont connus pour leurs propriétés anticoagulantes, antivirales, immunostimulantes et vasodilatatrices. (Donatien, 2009).

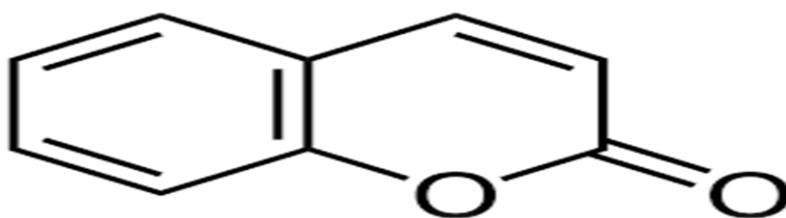


Figure 17 : Structure des coumarines (Crozier et al, 2006)

5- Les Quinones

Les quinones résultent de l'oxydation de dérivés aromatiques caractérisés par un motif 1,4-dicétyclohexa-2,5-diène (para-quinone) ou un motif 1,2-dicétyclohexa-3,5-diène (ortho-quinone). Les diènes peuvent être rattachées aux doubles liaisons du cycle benzénique (benzoquinone) ou à celles du système aromatique polycyclique condensé : naphthalène (naphtoquinone), anthracène (antraquinone), naphthodianthrène (naphthodianthrone)... (Krief, 2003).

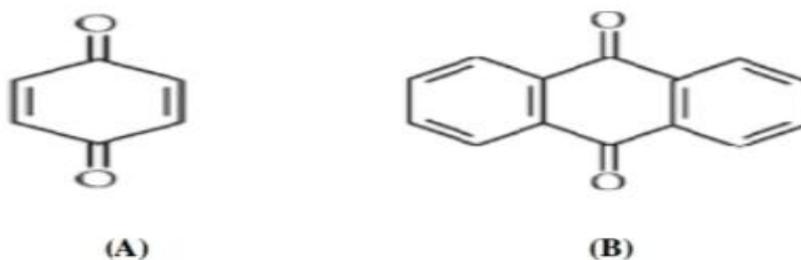


Figure 18 : Structure de 1,4-benzoquinone (A) et 9,10-antraquinone (B). (Socaciu, 2007).

6- Les Anthocyanes

Les anthocyanes sont les pigments hydrosolubles responsables de la couleur rouge à violette des plantes. Ils sont utilisés comme diurétiques, antiseptiques et pour les troubles de la fragilité capillaire. (Bagchi et al, 2004).

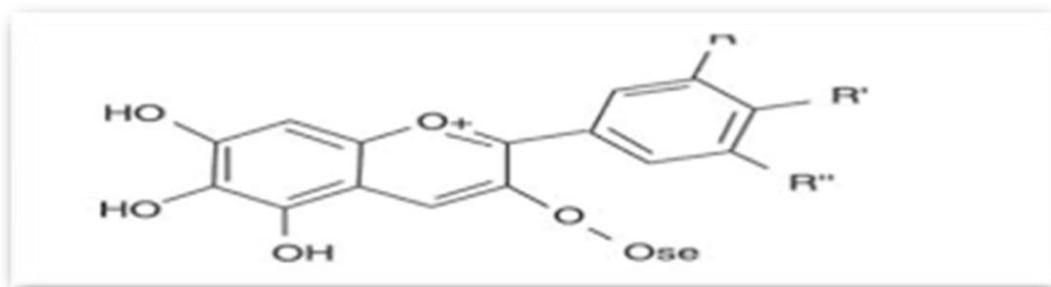


Figure 19 : Structure de base d'un anthocyane (Samouelian et al. 2009).

III.1.Présentation des plantes étudiées

III.1.1. *Lavandula stoechas*

1. Définition

La *lavande* est une plante tendre, aromatique et médicinale originaire d'Eurasie. Aux fleurs de couleur généralement bleue-mauve disposées en épis très odorants, cultivée à des fins ornementales ainsi que pour ses applications en parfumerie, cosmétique, phytothérapie et aromathérapie (djaout, 2015).



Figure 20: photo originale de la *Lavandula Stoechas*.

2. Classification botanique de *L. Stoechas*

La lavande est classée comme suit (Wang et al. 2005) :(Tableau8)

Règne	Pantae
Embranchement	Spermaphyta
Sous_embranchement	Angiosperma
Classe	Dicotyledona
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Sous_famille	Nepetoideae
Genre	Lavandula
Espèce	<i>Lavandula stoechas</i>

3. Origine et répartition géographique :(Tableau9)

Origine	Bassin méditerranéen. <i>L. stoechas</i> (syn. <i>Stoechas officinarium</i> Moench) est communément appelée ‘ <i>lavande française</i> ’, ‘ <i>lavande italienne</i> ’, ‘ <i>lavande espagnole</i> ’, ‘ <i>lavande des stoechades</i> ’, ‘ <i>lavande maritime</i> ’, ‘ <i>lavande papillon</i> ’ ou ‘ <i>lavande à toupet</i> ’. (Kodifa ,2017)
Habitat	Garrigues, maquis et forêts de pins sur sols siliceux. (Kodifa ,2017)
Répartition géographique	Bassin méditerranéen. Maroc, Espagne, Algérie, Tunisie, Liban, Grèce, Sardaigne, Turquie, France, Portugal. (Kodifa ,2017)
Répartition géographique en Algérie	En Algérie, elle fut localisée en 1894 par De beaux dans les collines sèches et pierreuses, les maquis des contre forts; partout à Fort National, Tizi-Ouzou, Drâa el-Mizan, vallée de l'Oued Sahel, Bordj-Bouira, Beni Mansour, col de Tirourda, rochers du littoral, de Dellysà Bougie. Contrairement à beaucoup d'autres lavandes, cette lavande préfère les sols siliceux et les terrainsacides. Elle supporte la miombre et tolère le froid jusqu'à – 5 °C. La floraison, plus précoce que chez les autres lavandes, se déroule d'avril à mai puis en automne (Mammar, 2015).

4. composition chimique

L. stoechas est composée d'acide phénolique (acide rosmarinique et l'acide caféique), des coumarines, les flavonoïdes et les huiles essentielles.

Elle est aussi composée de l'eau, de sels minéraux, de lignine, de cellulose et d'hémicellulose (Djaout, 2015).

5-Usage thérapeutique

L'HE et l'infusion des feuilles sont utilisées par des thérapeutes traditionnels comme spasmolytiques, contre le diabète, les douleurs menstruelles féminines, les calculs rénaux, l'anthrax, l'otite, l'hypertension et la matière végétale brute est également utilisée comme insectifuge. La plante est également utilisée dans la médecine populaire comme antispasmodique dans les douleurs des coliques, expectorant, stimulant, et pour les différentes maladies du système nerveux central, comme l'épilepsie et la migraine. Elle est appelée 'le balai du cerveau. Elle est d'ailleurs utilisée sous forme de fumigation pour soigner "le mal des sinus». Cette lavande a aussi des effets positifs sur les plaies, les infections urinaires, les maladies cardiaques et l'eczéma. Finalement, elle possède également des vertus analgésiques, sédatives, antiseptiques (Banabdlakadr, 2012)

III .1. 2. *Cistus Sp***1. Présentation de la famille des Cistaceae**

Les plantes de la famille *Cistaceae* sont en général des arbustes, sous-arbrisseaux et plus rarement des plantes herbacées. Elles peuvent être vivaces ou annuelles et sont caractéristiques des milieux secs et ensoleillés. Selon Beatriz Guzman, cette famille compte environ 200 espèces réparties en 8 genres que sont: *Cistus*, *Fumana*, *Halimium*, *Helianthemum*, *Tuberaria*, *Crocantemum*, *Hudsonia* et *Lechea* (Barrajón-Catalán et al. 2010).

2. Genre *Cistus Sp*

Le genre *Cistus* comporte plusieurs espèces sous forme d'arbustes éternels. Ces arbustes sauvages se développent dans les bords marocains et méditerranéens, avec 11 espèces de *Cistus* en Algérie: *C. Ladaniferus L.*, *C. Sericeus*, *C.Salvifolius L.*, *C. Libanotis L.*, *C. Polymorphus*, *C. Villosus L.*, *C. Incanus*, *C. Corsicus*, *C. Crispus L.*, *C. Albidus L.*, *C. Monspeliensis L* (Chaita et al. 2019).

Tableau 10. Distribution géographique des huit taxons des Cistaceae (Laraoui, 2016).

Taxon	Nombre d'espèces	Localisation	Images
<i>Helianthemum</i>	110	Europe centrale et méridionale, Russie, Asie centrale, Afrique du Nord (Algérie, Maroc, Tunisie, Lybie,...), Amérique .	
<i>Cistus</i>	21	Régions méditerranéennes, Afrique du Nord.	
<i>Crocanthemum</i>	20	Côtes atlantiques d'Amérique (Californie et Mexique).	
<i>Lechea</i>	17	Amérique du Nord .	
<i>Tuberaria= Xolantha</i>	12	Régions méditerranéennes occidentales et méridionales du Nord .	
<i>Fumana</i>	9	Europe méridionale, régions méditerranéennes .	
<i>Halimium</i>	8	Europe méridionale, Afrique du Nord, région méditerranéenne occidentale.	
<i>Hudsonia</i>	2	Amérique du Nord.	

3. Classification botanique

Tableau 11. Classification systématique de *Cistus* (Chaita et al 2019).

Régne	Plante
Sous_régne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Tracheobionta ou Angiospernes</i>
Class	<i>Magnoliopsida ou Dicotylédone</i>
Sous_class	<i>Dilleniide</i>
Ordre	<i>Malvales</i>
Familles	<i>Cistaceae</i>
Genre	<i>Cistus</i>

4. Répartition géographique

Les Cistacées sont une famille indigène méditerranéenne de près de 200 espèces d'arbustes. Certaines de ces plantes sont autochtones et répandues dans le sud-est de la "péninsule ibérique", nord-ouest Afrique, Grèce et Portugal. La plupart des membres de cette famille sont très parfumés et doux-odorant, étant très appréciés dans l'industrie de la parfumerie et à des fins ornementales. Parmi la famille des Cistacées, *Cistus ladanifer* ("arbuste gluant") et *Cistus Populifolius* présente l'une des plus grandes productivités de biomasse à la nature sauvage et les parcs naturels du sud de l'Espagne. (Barrajón-Catalán et al., 2010). *Cistus* ce sont les cistes arbrisseaux méditerranéens, et En Algérie, le ciste est réparti partout sur le tell et le littoral, dans les forêts, broussailles, coteaux secs, terrains siliceux, rocaillieux et calcaires. (Ould et Boubekki, 2018)

Partie 2

Etude expérimentale



Chapitre III
Matériel et méthodes

IV.1.1. Matériel animal

Les rats qui ont été utilisés pour l'étude de l'activité anti-inflammatoires sont des rats mâles à l'espèce *Wistar albinos*, qui présentent entre 150 g et 300 g. Les animaux sont placés dans des cages (50 x 60 x 53cm³). L'élevage effectue au niveau de l'animalerie de l'université de frères Mentouri Constantine, sous des conditions naturelles de température égale à 24 et d'humidité 72%. La photopériode est de 12/24 heures. Les animaux reçoivent la nourriture et l'eau à volonté.



Figure 22 : photo de rats mâle à l'espèce *Wistar Albinors*(Original)

IV.1.2. Matériel végétal

L'espèce sélectionnée «*Lavandula stoechas*» a été récoltée dans les frontières de Guelma et «*cistus sp*» provient de la Wilaya de kenchela en avril 2021, Le matériel végétal utilisé est la partie aérienne (tiges, feuilles et fleurs) de les plantes (*cistus sp* et *Lavandula stoechas*) ont été nettoyées et séchées à température ambiante. Les plantes sèches ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique et récupérées pour qu'elle soit prête à l'utilisation.



Figure 23: matériel végétal utilisé(Original).

IV.1.3.Réactifs chimique

Méthanol, eau distillée, chloroforme, trichlorure d'aluminium AlCl₃, la quercétine, le Folin-Ciocalteu (FC), carbonate de sodium (Na₂CO₃), l'acide gallique, la quercétine, PBS Salin, Diclofenac sodium (**SAIDAL**), Tampon Tris-HCl, BSA (sérum bovine albumine), Chlorure de sodium (NaCl).

Tableau 12 : Différents appareillages utilisés.

Verrerie	<p>Béchers</p> <p>Tubes à essai</p> <p>Erlenmeyer Cloche</p>	<p>Fioles</p> <p>Eprouvettes</p> <p>Entonnoir</p>
Autres	<p>Papier Whatman</p> <p>Barreaux magnétiques</p> <p>Seringue 5ml</p> <p>cuvette de dissection</p>	<p>Micropipette réglable</p> <p>Spatule, pissette, portoirs</p> <p>Tubes hépariné</p>
Appareillage	Marques	
<p>Agitateur magnétique</p> <p>Balance de précision</p> <p>Centrifugeuse réfrigérée</p> <p>pH mètre</p> <p>Bain marie</p> <p>Spectrophotomètre UV-visible</p> <p>Vortex</p> <p>Etuve universelle de 5 à 220 °C</p>	<p>IKA RCT basic</p> <p>OHAUS,</p> <p>Sigma 3K30</p> <p>MeterLab</p> <p>MEMMERT</p> <p>UV-9200 (Royaume unie)</p> <p>MEMMERT</p>	

IV.2.Méthode

Notre travail a été effectué au niveau des laboratoires pédagogiques du département de science de la nature et de la vie et au niveau de l'animalerie de Chaaba l'université de frères Mentouri.

IV.2.1.Préparation des extraits

IV.2.1.1Séchage et broyage

Après un séchage à l'air libre et à l'obscurité, les feuilles de cistus et *Lavande* papillon sont broyées à l'aide d'un broyeur électrique jusqu'à obtention d'un poudre fine.

Figure 24 : Forme séchée et broyée de *Cistus sp* - *Lavandula Stoechas* (Original)



IV.2.1.2Extraction :L'extrait aqueux *Cistus-lavande* est obtenu à partir de 50 g de poudre d'écorces de tige que nous faisons infuser dans 1 litre d'eau distillée pour lavande et 800 ml pour *Cistus* les deux chauffées à 100 °C. Ce mélange est agité par un agitateur magnétique. Ensuite la solution est filtrée sur du coton hydrophile et sur papier Wattman (3 mm) 3fois (Soro et al, 2009. Nene-Bi et al, 2009).Puis à l'aide d'une étuve (40°C). L'extrait sec obtenu a été conservé au congélateur jusqu'à son utilisation.

RONDEMENT :

Le rendement de la plante en extraits est le rapport entre le poids de l'extrait et le poids de la plante à traiter (Carré, 1953). Le rendement qui est exprimé en pourcentage a été calculé par la formule suivante: $R = \frac{P_E}{P_A} \times 100$. R= Rendement de l'extrait en pourcentage:

P_E = Poids de l'extrait en gramme;

P_A = Poids de la plante en gramme.

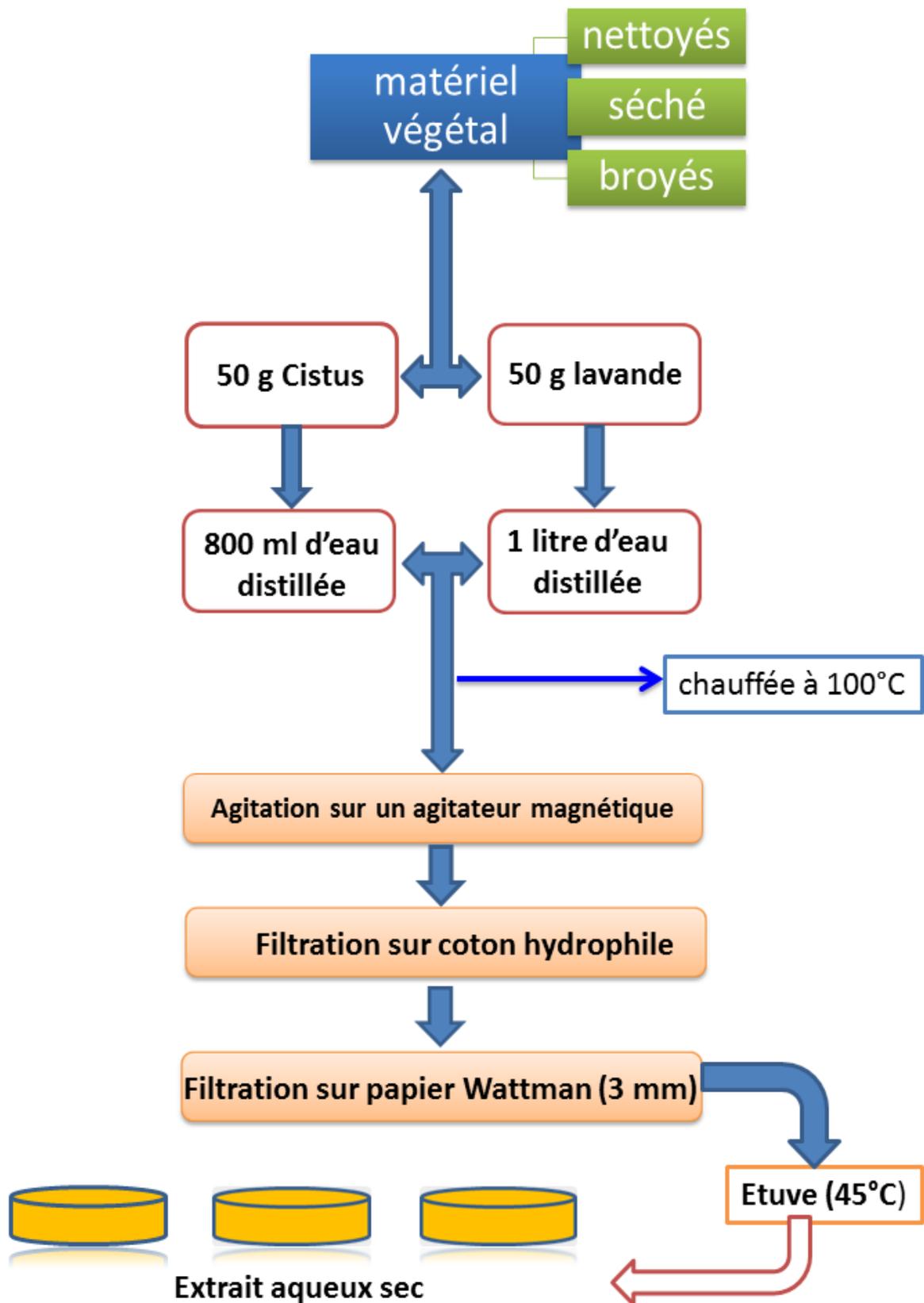


Figure 25 : Protocole de préparation de l'extrait aqueux.

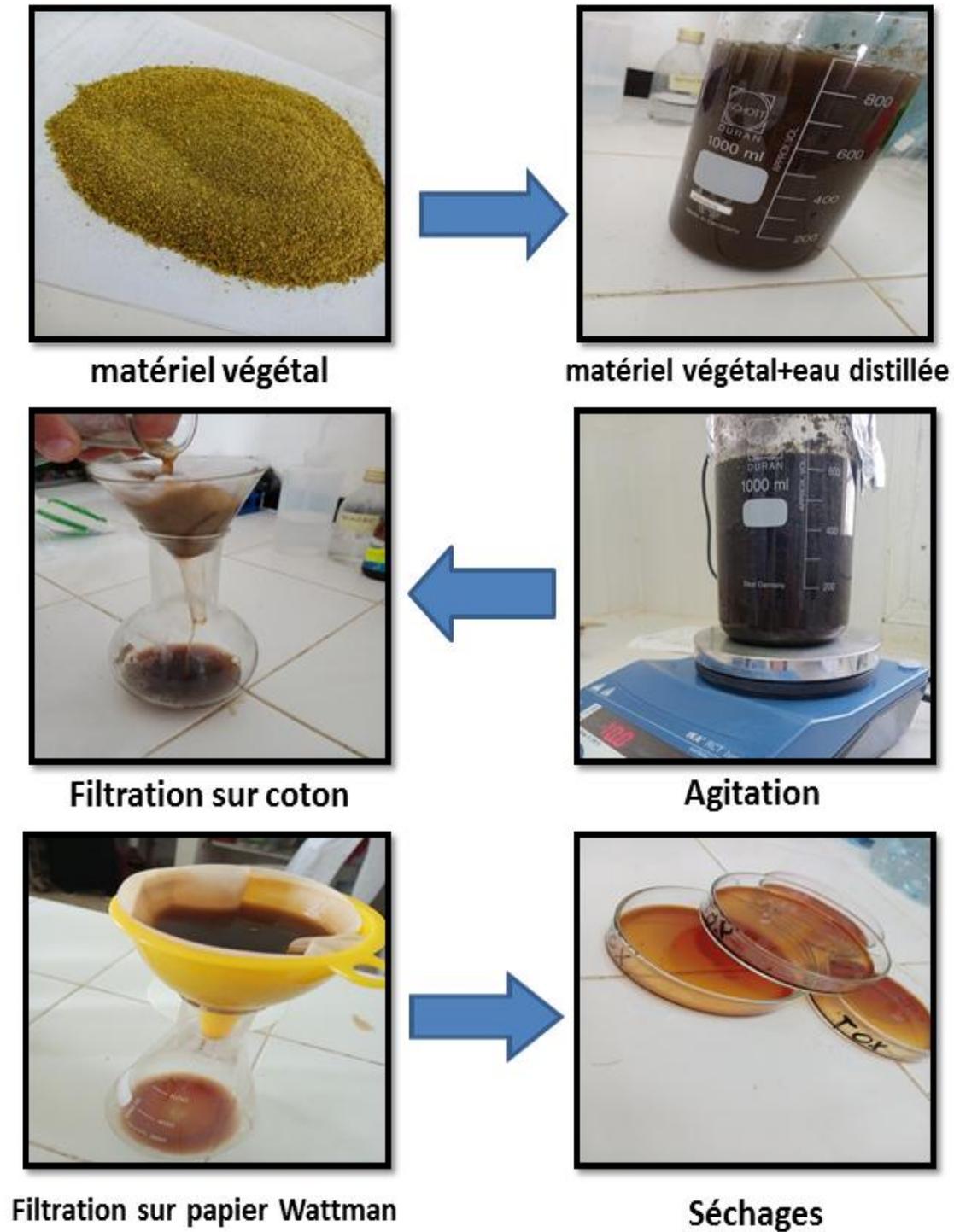


Figure 26:préparation de l'extrait aqueux (photos original).

IV.2.2.Dosage des métabolites des extraits

IV.2.2.1. dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux effectué selon la réaction colorimétrique au Folin-Ciocalteu mise au point par (Singleton, 1965) a été réalisé. Qui en milieu alcalin se réduit en oxyde de tungstène et de molybdène donnant une couleur bleu en présence des phénols.

La réaction FCR, constituer par un mélange d'acide phosphotungstique, est réduit lors de l'oxydation des phénols ,en mélange d'oxyde de tungstène et de molybdène, la coloration bleu produite est proportionnelle à la teneur en polyphénols totaux et possède une absorption maximum aux environ 750_765 nm(Singleton et Rossi, 1965).

IV.2.2.1.1.Preparation des solutions

Carbonate de Sodium 2%	un volume de d'eau distillée bouillant ou chaude agiter puis rajouter cristaux de NaCO ₃ une fois que la solution devient homogène, compléter jusqu'à 100ml l'eau distillée, filtrer la solution
Préparation des extraits	1mg /ml de l'acide gallique dans le méthanol ou DMSO10%

IV.2.2.1.2.Mode Opérateur

Dans des Tubes à essai 125UL de chaque extrait ou standard dissous dans le méthanol sont mélange avec 500UL D'eau distilles et 125UL de réactif de Folin-Ciocalteu Après 5 min ,125 µL Na₂CO₃ 2 % et 1000 µL eau distillée sont ajoutés à la solution précédente, mélangés et incubés à une température ambiante et à l'obscurité pendant 90 min. lecture de la D.O. à 760nm.

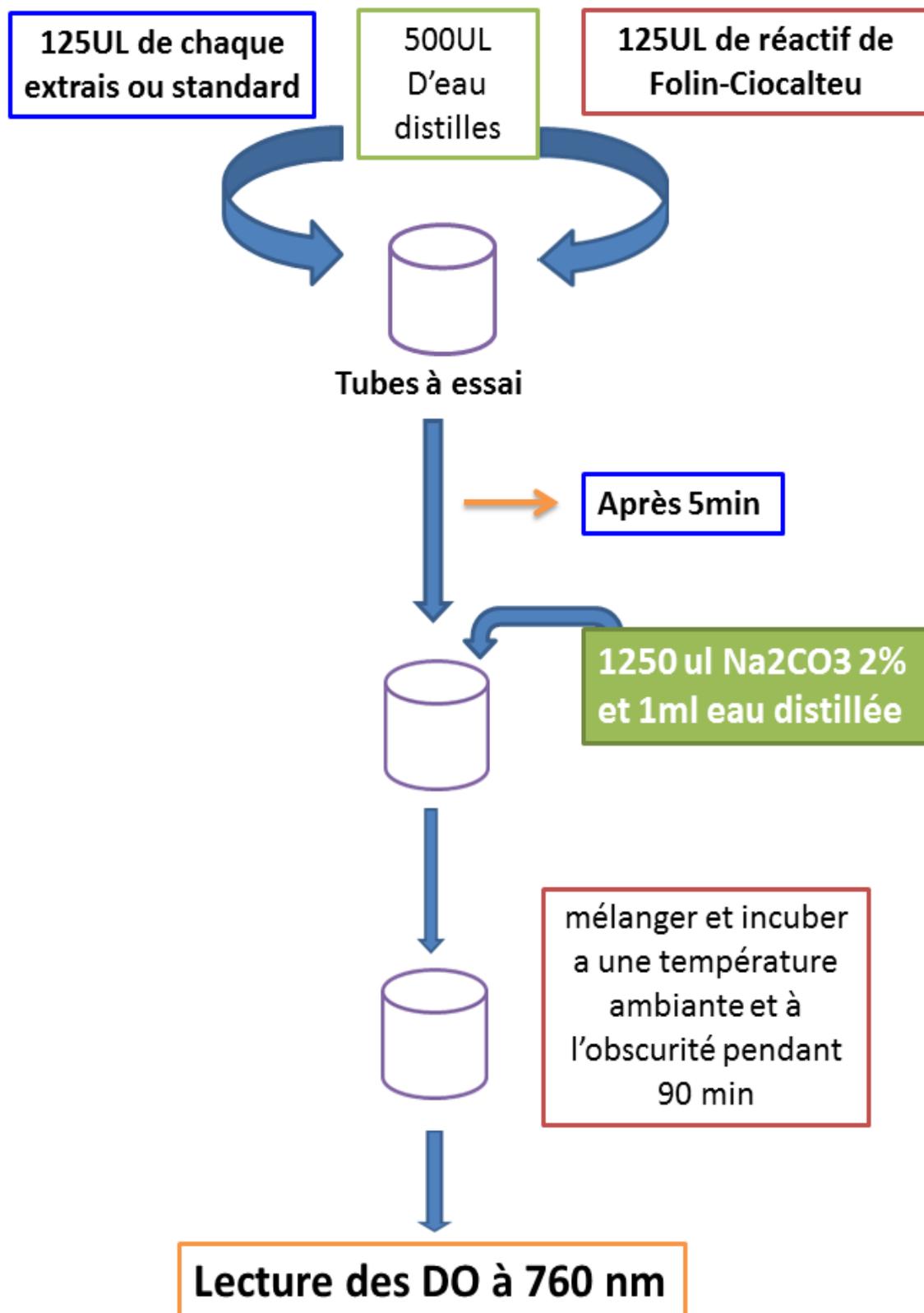


Figure 27 : Schéma récapitulatif du protocole de dosage des polyphénols totaux.

IV.2.2.2. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes est effectué selon la méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl_3) (Bahorum et al, 1996). 1 ml de chaque extrait (préparer avec des dilutions convenables dans le méthanol ou l'eau distillée) a été ajouté à un volume égal d'une solution d' AlCl_3 (2 % dans le méthanol). Après 60 minutes d'incubation, l'absorbance est effectuée à 430 nm.

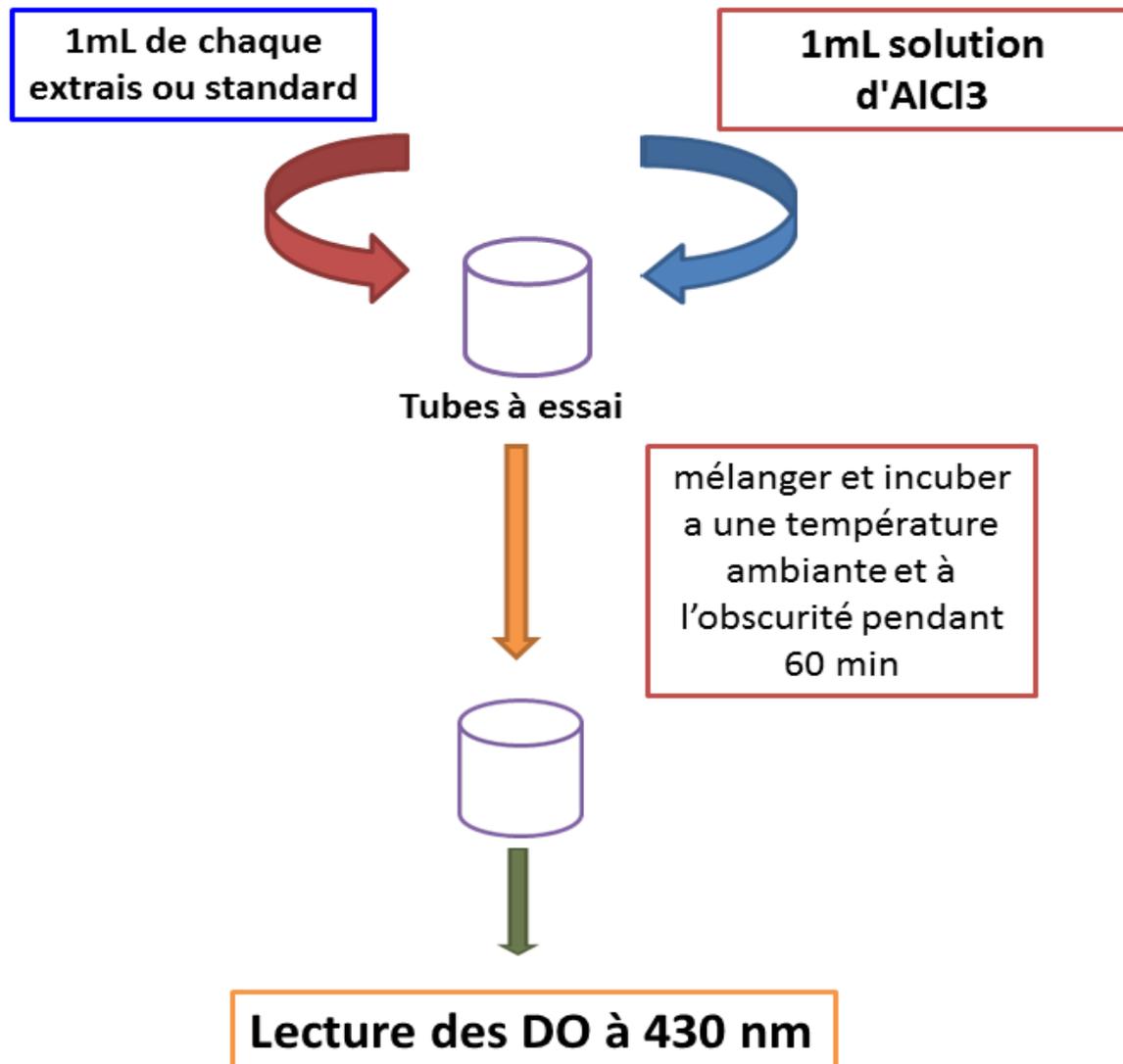


Figure 28 : Schéma récapitulatif du protocole de dosage des flavonoïdes.

IV.2. 3. Etude de la toxicité

L'étude de toxicité orale aiguë a été réalisée selon l'OCDE directives (**Directives de l'OCDE 2001, Ganesh Gadamsetty et al. 2013**). Les Rats Wistar ont été utilisés pour étude. Regroupez les animaux de manière que chaque groupe contienne trois animaux ($n=3$). Les Rats gardent toute la nuit avec accès à l'eau, mais pas à la nourriture, après que les extraits de plantes ont été administrés par voie orale à une dose de **500, 1000 et 2000 mg / kg** de poids corporel.

Les animaux étaient en continu pour ses changements de comportement pour quatre heures et pour la mortalité au bout de 24h. Les animaux étaient observés quotidiennement jusqu'au 10^{ème} jour pour tout comportement changement ou mortalité. Cinquante pour cent de la mortalité des animaux indique la concentration toxique de la substance. Observer les paramètres tels que la peau et la fourrure, les yeux, les muqueuses, les tremblements, les convulsions, la salivation, la diarrhée, la léthargie, le sommeil et le coma ainsi que les systèmes nerveux respiratoire, circulatoire, autonome et central et l'activité somatomotrice et le comportement.



Figure 29 : Rat recevant de l'extrait par gavage (photo original).

IV.2. 4.Évaluation de l'activité anti-inflammatoire in-vitro

IV.2. 4.1 Test de la dénaturation thermique des protéines

Nous avons appliqué le test d'inhibition de la dénaturation du BSA provoquée par la chaleur (72°C).selon (Karthik et al. 2013) avec de légères modifications.

Préparations des solutions

- **Préparation du Tris-HCl 0.05 M pH : 6,6**

1g est dissous dans 200 ml de l'eau distillée .Le pH est par la suite ajusté à 6,6 avec l'HCL.

- **Préparation des blancs**

a- Pour chaque concentration d'extrait de plante un blanc extrait est préparé dans le quel 0,1ml d'extrait est ajouté à 1 ml de Tris-HCL (Ce blanc a pour but de soustraire l'absorbance de l'extrait des résultats obtenus).

b- un blanc BSA contenant 1 ml de la solution de BSA ajouté à 1 ml du solvant utilisé pour les extraits (le résultat obtenu correspond à la dénaturation totale du BSA en absence de substance inhibitrice)

- **Préparation de la solution BSA 0,2%**

0,2 g de BSA est dissoute dans 100 ml de tampon Tris-HCL

- **Préparation des extraits**

Préparer une solution mère de 10 mg/ml de chaque extrait

- **Préparation du standard**

Préparer une solution mère de 0,5 mg/ml de Diclofénac sodique

Mode opératoire

1 ml de chaque concentration d'extrait ou du standard a été ajouté à 1 ml de solution de BSA 0.2 % préparé dans le Tris HCL pH : 6,6 Le mélange est ensuite incubé à 37 C° pendant 15 min. Puis dans un bain marie à 72 °C pendant 5 min. À la fin de l'incubation, le mélange est refroidi rapidement, puis son absorbance est mesurée à 660 nm dans un spectrophotomètre à cuve. Dans ce test, Diclofénac sodique a été utilisée comme anti-inflammatoire de référence.

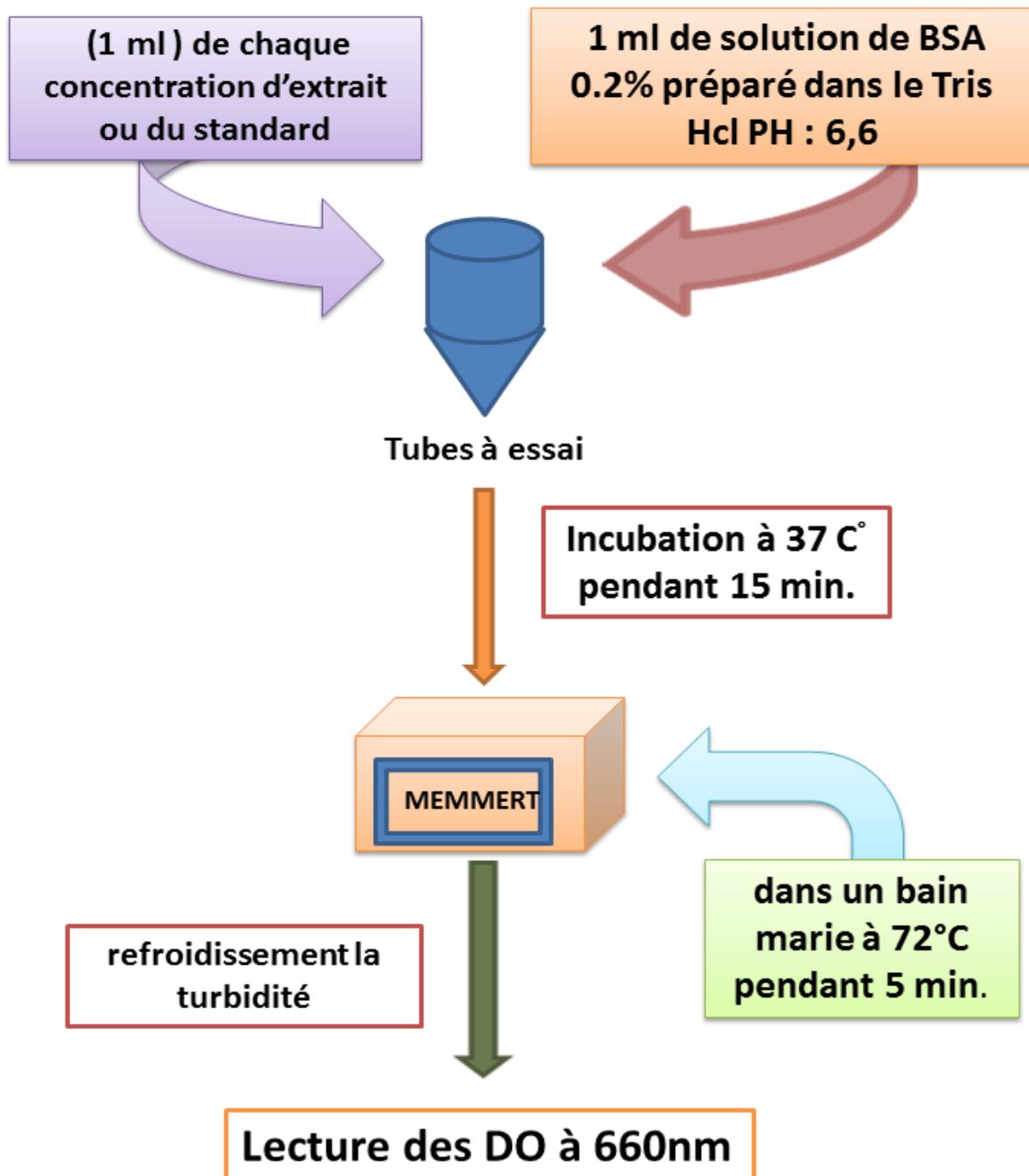
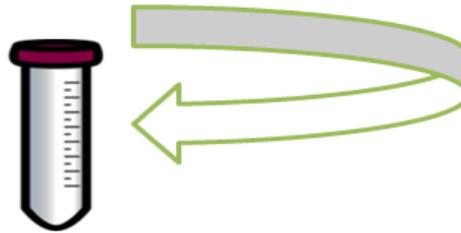


Figure 30: Protocole récapitulatif du test de la dénaturation thermique des protéines.

IV.2. 4.2 .Test de l'innocuité « hémolyse » (Shobana et Vidhya, 2016).

2 .1. Préparation de la suspension des GR

recupérer le sang dans les tubes **hépariné**



Centrifuger à 3000 T/min pendant 10min



recupérer le culot



Laver le culot 3 fois par eau physiologie jusqu'à l'obtention d'un surnageant claire « contri à chaque fois 5min a 3000 T/min »



Préparer les suspensions 10% et 40% par tampon sodium phosphate salin

2 .2 Mode opératoire

0,4 ml de l'extrait aqueux ou acide gallique a été préparée dans le PBS salin **ph=7,4**avec **0,4 ml** suspension des (GR) de 10%. Le mélange a été incubé pendant 10min à température ambiante, ou 30 min à 37° Dans cette partie, **eau distillée** a été utilisée comme référence (témoin positif induisant 100 % d'hémolyse), et un tube de **pbs salin** comme (témoin négatif), puis centrifugé à 2000 T/m pour enfin lire l'absorbance du surnageant à 540 nm. Les pourcentages d'hémolyses de chacune des concentrations utilisées sont calculés :

$$\text{Pourcentage d'hémolyse (\%)} = [\text{Do}_E - \text{Do}_{c-} / \text{Do}_{c+}] \times 100$$

Do_E: Densité optique de l'échantillon

Do_{c-} : Densité du contrôle négatif

Do_{c+} : Densité du contrôle positif.

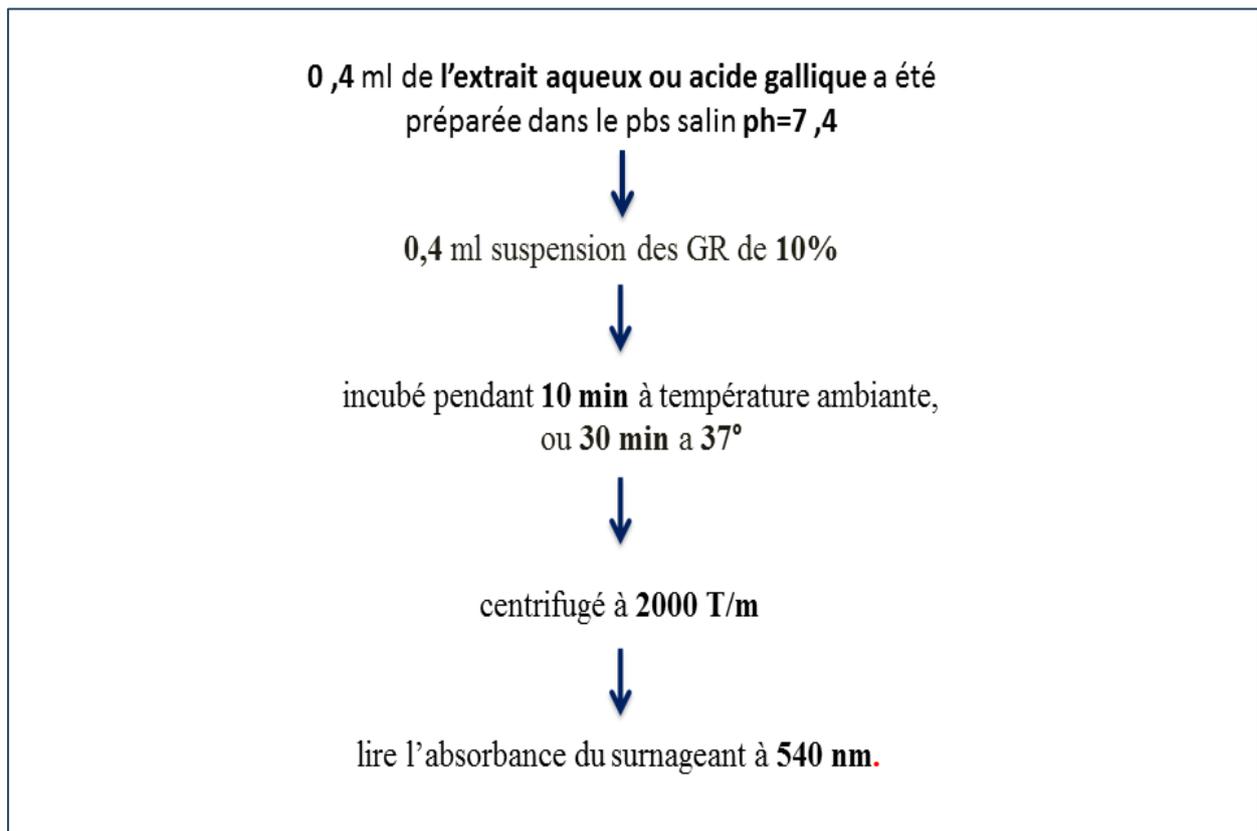


Figure 31:Schéma récapitulatif du protocole de **Test de l'innocuité « hémolyse »**.

IV.2.4.3.stabilisation de la membrane des globules rouges

Le test se base sur l'effet d'extraits aqueux des plantes étudiées sur la stabilisation des érythrocytes, après induction de l'hémolyse par une solution hypotonique associée à une température élevée, selon le protocole de (Ganesh Gadamsetty et al ,2013).

3.1. Mode opératoire

Dans des tubes à essais, 0.5 ml d'extraits aqueux des plantes (dissous dans NaCl 0,9 %), 1.5 ml du tampon phosphate (0.15 M, pH 7.4) et 2 ml de la solution hyposaline (NaCl à 0.36 %) ont été mélangés et incubés, à 37 °C pendant 20 min. Par la suite, un volume de 0.5 ml de la suspension des érythrocytes (10 %) a été rajouté pour chaque tube, enchainé d'une incubation, à 56 °C pendant 30 min. Les tubes ont été mis dans de l'eau froide pendant 20 min, afin d'arrêter la réaction ensuite centrifugé, à 3000 rpm pendant 5 min. La lecture d'absorbance du surnageant est faite à 560 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre, Le contrôle consiste en un mélange de 2 ml de la solution hyposaline, 2 ml du tampon PBS, 0.5 ml de la suspension de globules rouges et 0.5 ml d'eau physiologique. L'acide gallique est utilisé comme molécule de traitement anti-inflammatoire, avec les mêmes concentrations que l'extrait (0-7.2mg/ml) .**Figure32**

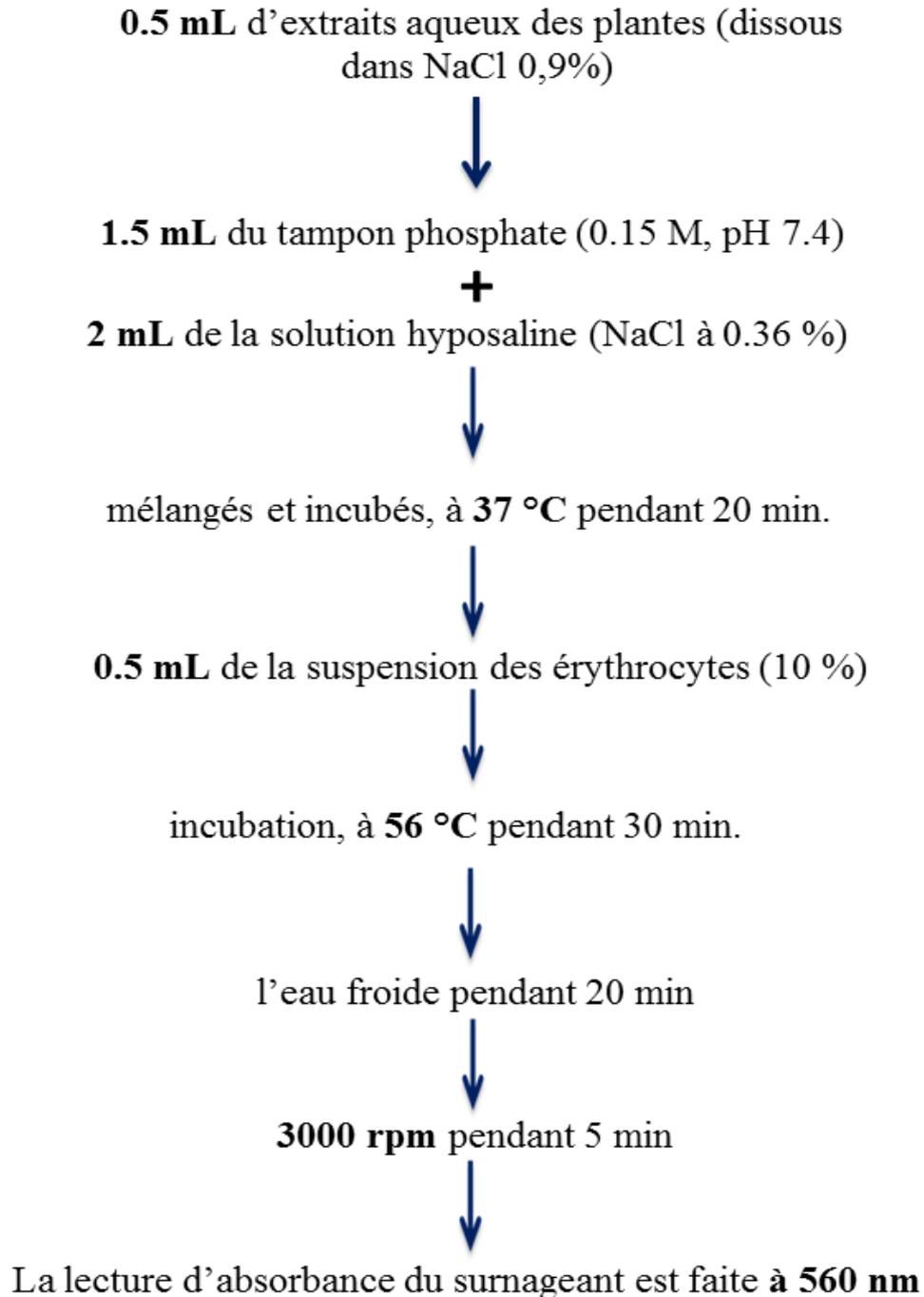
Chaque expérience a été réalisée en deux exemplaires.

Le pourcentage d'hémolyse a été calculé selon l'équation suivante :

$$\text{D'inhibition de l'hémolyse\%} = [(Ac - At) / Ac] * 100$$

Ac : absorbance de control **At** : absorbance de l'échantillon (test).

Figure32: Schéma récapitulatif du protocole destabilisation de la membrane des globules rouges



IV.2. 5.Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in-vivo

IV.2.5.1.Etude du Pourcentage d'inhibition de l'œdème

L'objectif de notre étude était de déterminer l'activité anti-inflammatoire des Extraits aqueux des plantes *Cistus* et *Lavande* sur l'œdème inflammatoire aigue de la patte de rat induit par le Formol à 1%.

Les Rats *Wistar* ont été utilisés pour cette étude. Ils ont été regroupés de manière que chaque groupe contienne (n=6) Ces rats ont été mises à jeun, 17 heures avant l'essai. L'œdème est provoqué par l'injection dans l'aponévrose de la plante du pied d'une solution 0,1ml de formol à 1% (Sen et Nag, 1991).

Lot témoin : Les rats de ce lot reçoivent la solution véhicule (eau physiologique) par voie intrapéritonéale (IP), 30 mn avant l'injection de formol à 1% dans la voûte plantaire de la patte du rat.

Lot référence : Les rats de ce lot ont été traités par voie (IP) avec un anti-inflammatoire utilisé (Diclofenac 10 mg /kg), 30 mn avant l'injection de la formole.

Lot essai : L'extrait *Cistus* et *Lavande* à tester est administré aux rats par voie (IP) à raison de 200mg/kg ; 30 mn avant l'injection de formol. Le suivi de l'évolution de l'œdème se fait par mesure des deux pattes et ceci à 0, 30, 60, 120, 180 mn après injection du formol (RAHMANI, 2016).

L'activité anti-inflammatoire des produits testés et son évolution ont été estimés par la détermination des pourcentages moyens d'inhibition de l'œdème, calculés suivant la formule :

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{(V_t - V_0)_{\text{témoin}} - (V_t - V_0)_{\text{traité}}}{(V_t - V_0)_{\text{témoin}}} \times 100$$

- V_0 représente le volume de la patte à $t=0$ (avant injection du formol),

- V_t représente le volume de la patte à un temps t quelconque. (RAHMANI, 2016).



Figure 33: L'administration de l'extrait aqueux de *Cistus* ou *Lavande*



Figure34 : injection sous-plantaire dans la patte arrière de rat

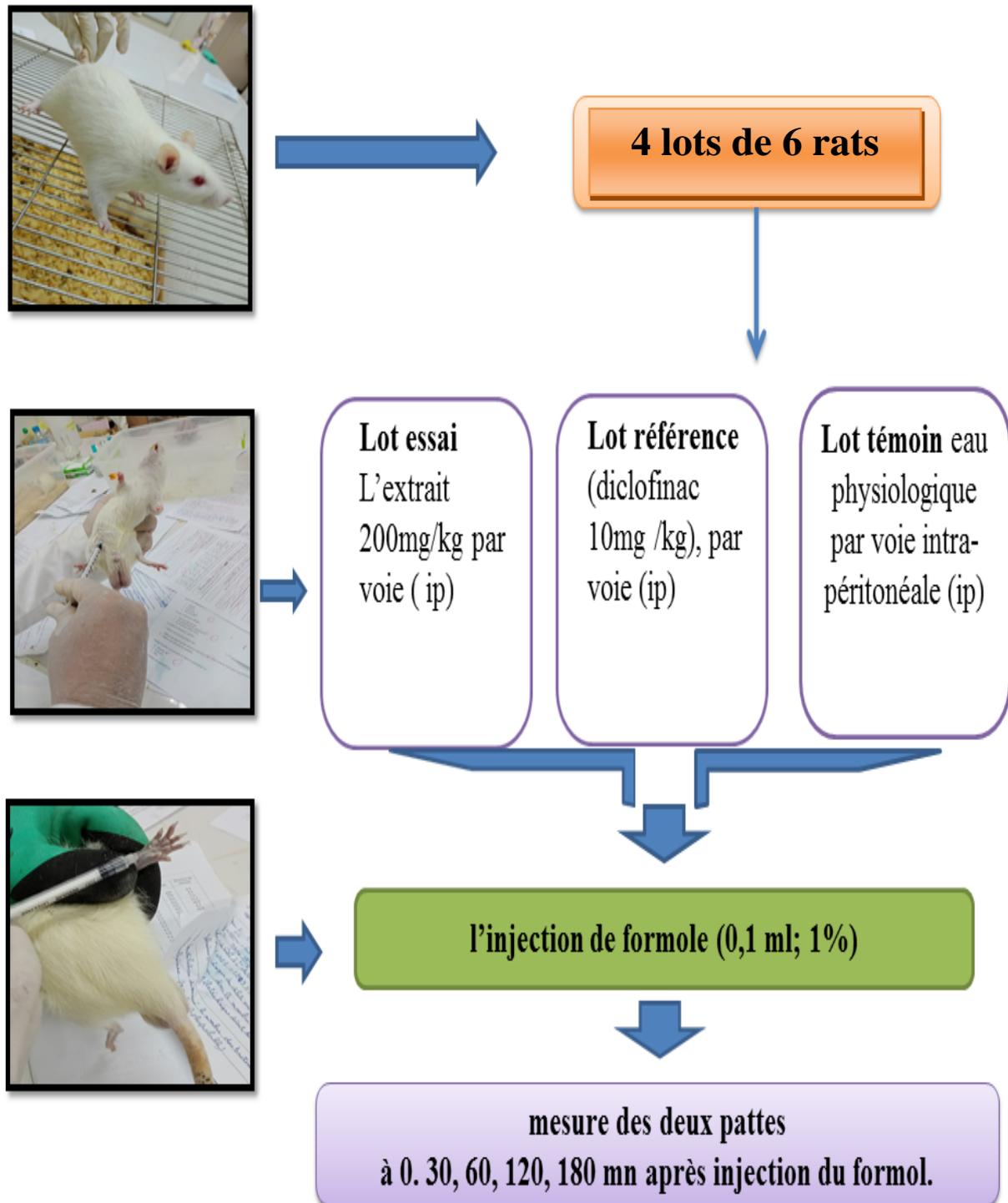


Figure35: Schéma récapitulatif les étapes de l'activité anti-inflammatoire in vivo de l'extrait aqueux.

Chapitre IV

Résultats et discussion

IV.1.Résultats

IV.1.1. Rendement d'extraction

L'extraction des feuilles et des tiges du matériel végétal utilisé par l'eau distillée a donné un rendement de 16,6% pour *Cistus* et 19,16 % pour *la lavande* comme illustré dans le **tableau 13**.

Tableau 13 : Rendements des différents extraits

L'extrait	Couleur	Poids sec en gramme.	Rendement
<i>Cistus</i>	Marron clair	8,3	16,6
<i>Lavandula stoechas</i>	Marron foncé	11,1	19,16

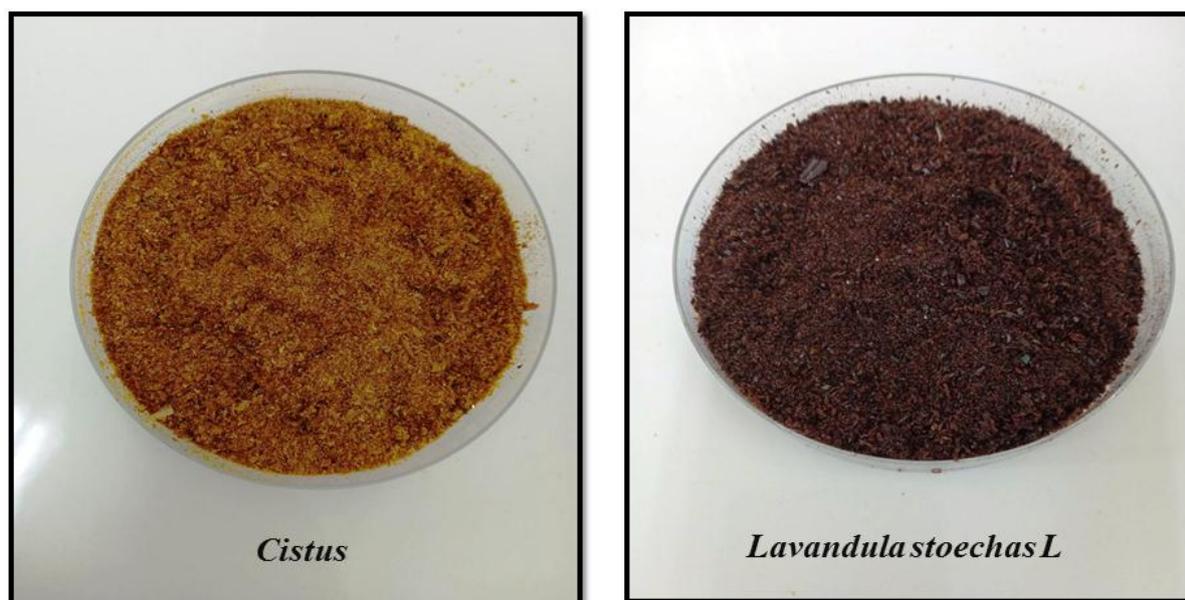


Figure36 : Extrait aqueux de *Cistus et lavande*.

IV.1.2.Etude de la toxicité

Les résultats obtenus par le test de toxicité montrent que La dose initiale de **500 mg/kg** d'extraits par la voie orale avec une répétition d'essai n'a induit aucun cas de décès et ne provoque aucun trouble pendant les deux premières heures d'observation, jusqu'à 24 heures. Selon les règles dictées par l'**OCDE 423**, la dose d'essai a été augmentée à **2 000 mg/kg**. Avec un test confirmatif par la voie orale avec une répétition d'essai n'a induit, aucune toxicité remarquable au niveau de la peau, les yeux, les muqueuses, pas de signe de tremblements ni de même avec l'utilisation de la plus haute dose. **Tableau 14**

Tableau 14 : Rat après le test de toxicité

Observation	30min	4h	24h	48h	7j	14jrs
Respiration	absent	absent	absent	absent	absent	absent
tremblements	présent	absent	absent	absent	absent	absent
Douleurs	présent	absent	absent	absent	absent	absent
convulsions	absent	absent	absent	absent	absent	absent
Changement de la peau	absent	absent	absent	absent	absent	absent
Coma	absent	absent	absent	absent	absent	absent
Vivant/mort	absent	absent	absent	absent	absent	absent

IV.1.3. Teneur des extraits en polyphénols, flavonoïdes

3.1. Polyphénols totaux (PPT)

La teneur en PPT de l'extrait aqueux de *Cistus* et *Lavandula stoechas L* est effectuée selon la réaction colorimétrique de Folin-Ciocalteu (FCR) mise au point par (SINGLETON, 1965).

La réaction FCR, est constituée par un mélange d'acide phosphotungstique, qui sera réduit lors de l'oxydation des phénols, en un mélange d'oxydes de tungstène et de molybdène de couleur bleue (RIBEREAU-GAYON, 1968).

La teneur en PPT de l'extrait aqueux est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 760 nm.

La teneur en PPT a été déterminée à partir d'une gamme étalon établie avec différentes concentrations d'acide gallique (l'équation de la courbe : $y = 0,0035x - 0,0387$; $R_2 = 0,9909$) (figure 37). La quantité des PPT dans les extraits est exprimée en mg équivalent d'acide gallique par g de l'extrait sec (mg EAG/1g EXT).

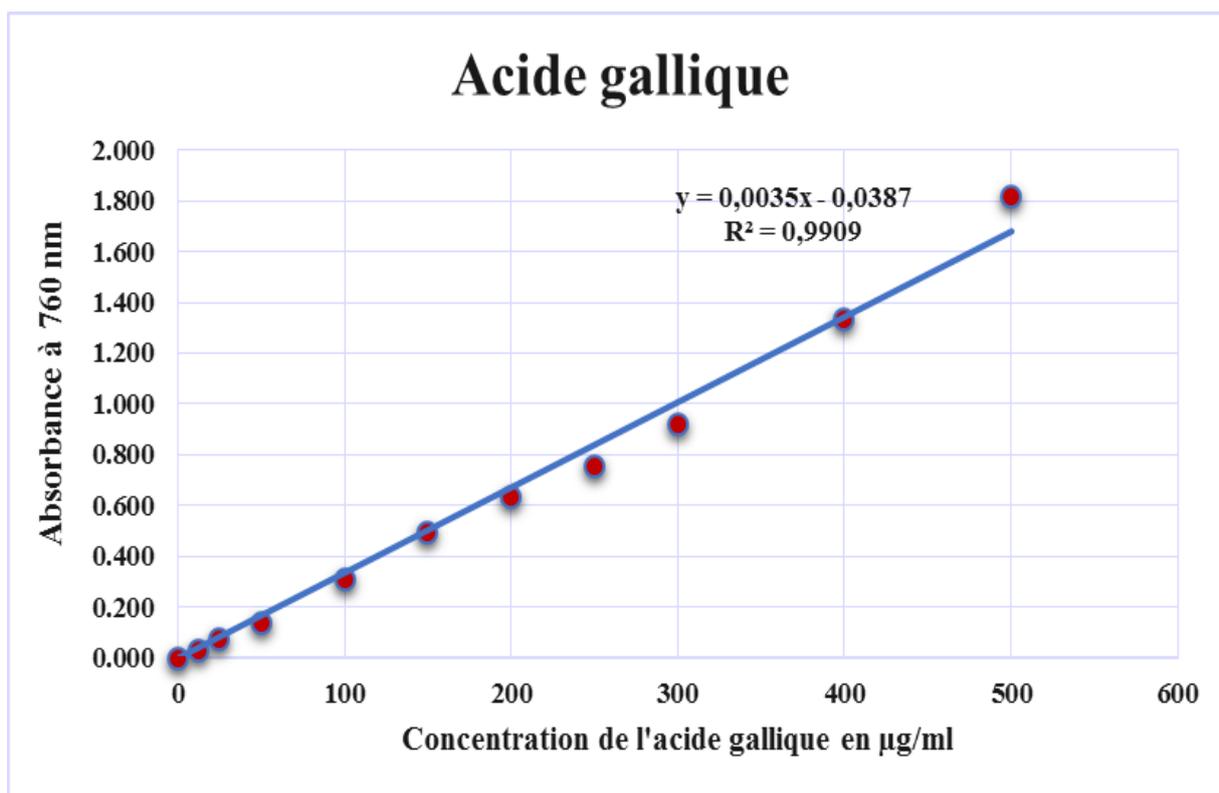


Figure37: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.

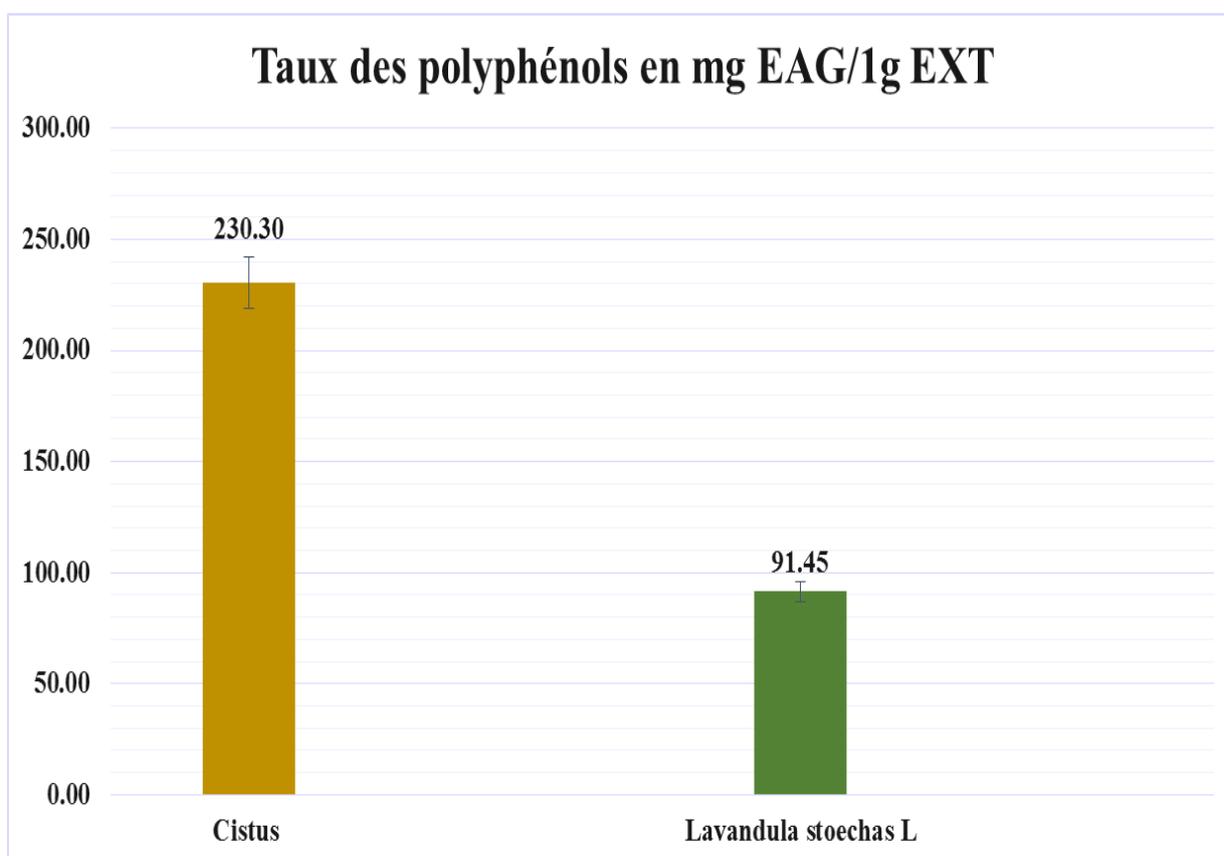


Figure38: Teneur des extraits en polyphénols.

3.2. Flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes a été déterminée par la méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl₃) (Bahorum et al, 1996) possèdent un groupement hydroxyle libre susceptible de donner, en présence de chlorure d'aluminium, un complexe flavonoïde-aluminium.

La coloration jaune produite est proportionnelle à la quantité de flavonoïdes présente dans l'extrait (Basli et al, 2012).

La quercétine a été utilisée comme standard de référence pour l'établissement de la courbe d'étalonnage (l'équation de la courbe : $y = 0,0254x + 0,0932$; $R^2 = 0,973$) (figure 39).

La quantification des teneurs en flavonoïdes totaux est exprimée en milligramme d'équivalent de quercétine par gramme d'extrait (mg EQU/g d'extrait).

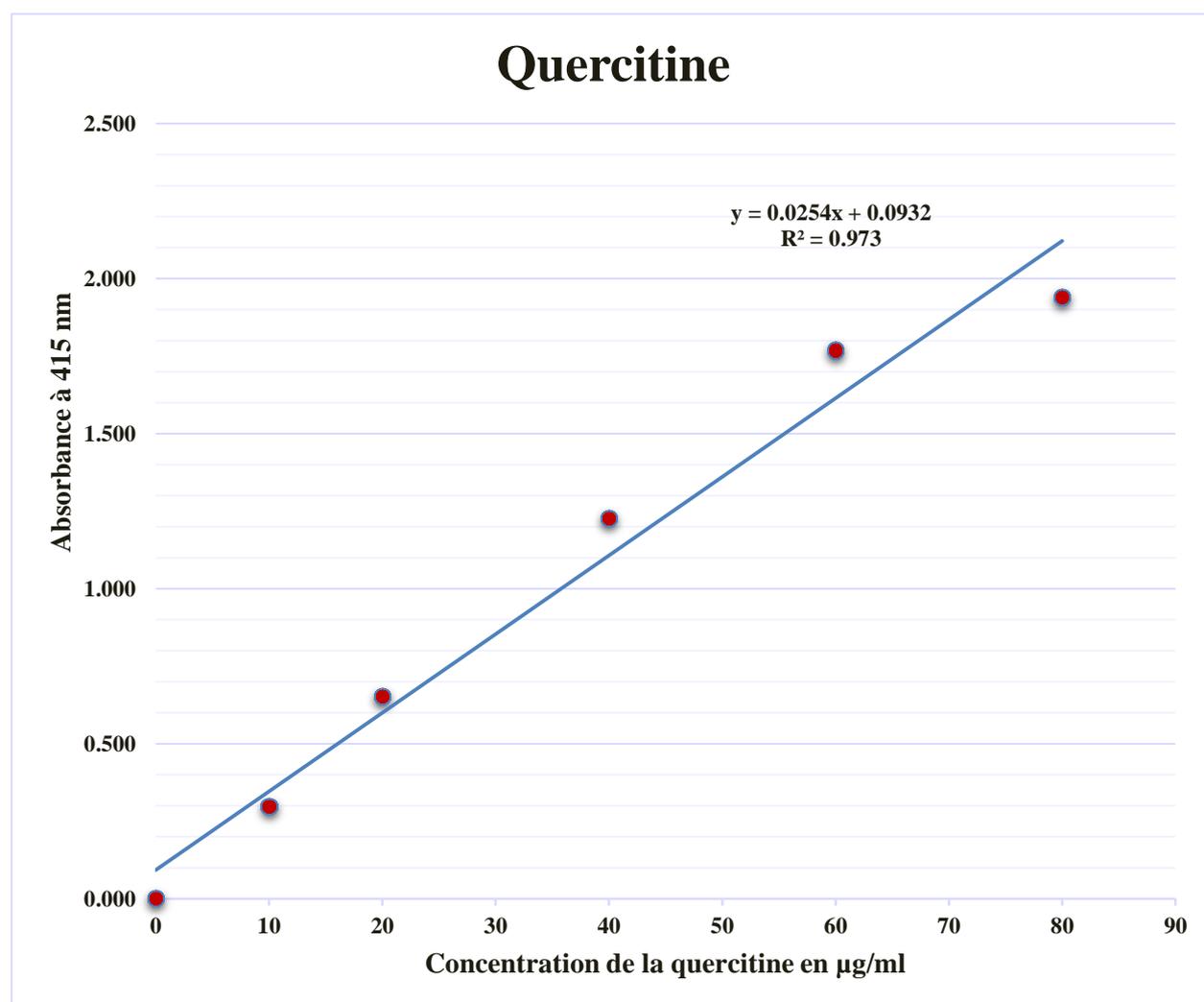


Figure39: Courbe d'étalonnage de la quercétine.

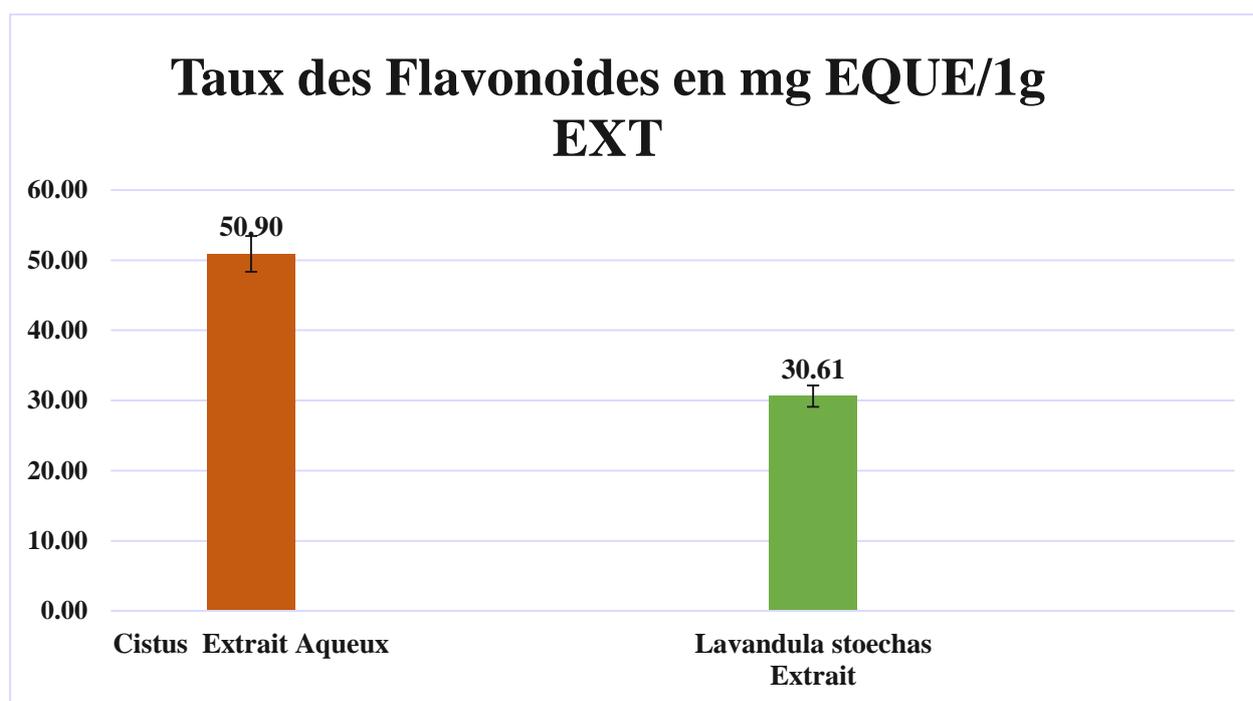


Figure40: Teneur des extraits en flavonoïdes.

Les résultats ont montré que les extraits des plantes possèdent des quantités différentes en polyphénols et en flavonoïdes.

D'après les résultats présentés dans le **tableau 15**, *Cistus* est la plus riche en polyphénols (230.30 ± 2.16 mg EAG/1g Ext) presque 3 fois supérieure à celles trouvées dans *Lavandula stoechas* (91.45 ± 0.33 mg EAG/1 g Ext). La détermination des taux des flavonoïdes par la méthode de trichlorure d'aluminium révèle que l'extrait aqueux de *Cistus sp* est riche en flavonoïdes avec une teneur (50.90 ± 17.73 mg EQU/1 g Ext) par contre celui de *Lavandula stoechas* contient presque la moitié de cette quantité de flavonoïdes (30.61 ± 0.27 mg EQU/1g Ext).

Tableau 15: Les extraits de *Cistus- Lavandula stoechas* et ses teneurs en polyphénols totaux et en flavonoïdes. Les valeurs représentent la moyenne de 3 essais \pm Ecartype.

Les extraits	Polyphénols totaux	Flavonoïdes
	(mgEAG/1g Ext)	(mgEQUE/1g Ext)
<i>Cistus sp</i> extrait aqueux	230.30 ± 2.16	50.90 ± 17.73
<i>Lavandula stoechas</i>	91.45 ± 0.33	30.61 ± 0.27

IV.1.4. La dénaturation thermique des protéines

Nous avons appliqué le test d'inhibition de la dénaturation du BSA provoquée par la chaleur (72°C) par les extraits, selon la méthode décrit par (KARTHIK *et al*, 2013).

La **figure 41** représente la variation du pourcentage de protection vis-à-vis de la dénaturation thermique de l'ovalbumine en fonction des différentes concentrations d'extraits. Ces résultats sont comparés à ceux enregistrés pour le diclofénac (considérée dans ce test comme molécule de référence).

Les résultats que nous avons enregistrés montrent que le diclofénac exprime des pourcentages de protection allant de 27.58 à 100 % à des concentrations variant de 0.125 à 0.250 µg/ml.

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines par l'extrait de *Lavandula stoechas* est de 79.76 % et de 29.63 % pour l'extrait aqueux de *Cistus sp* à de concentration de 0.250 µg/ml. Lorsqu'on compare les pourcentages d'inhibition d'extraits par le diclofénac (un médicament anti-inflammatoire utilisé comme standard) à la même concentration on trouve que l'extrait de *Lavandula stoechas* présente une protection relativement supérieure.

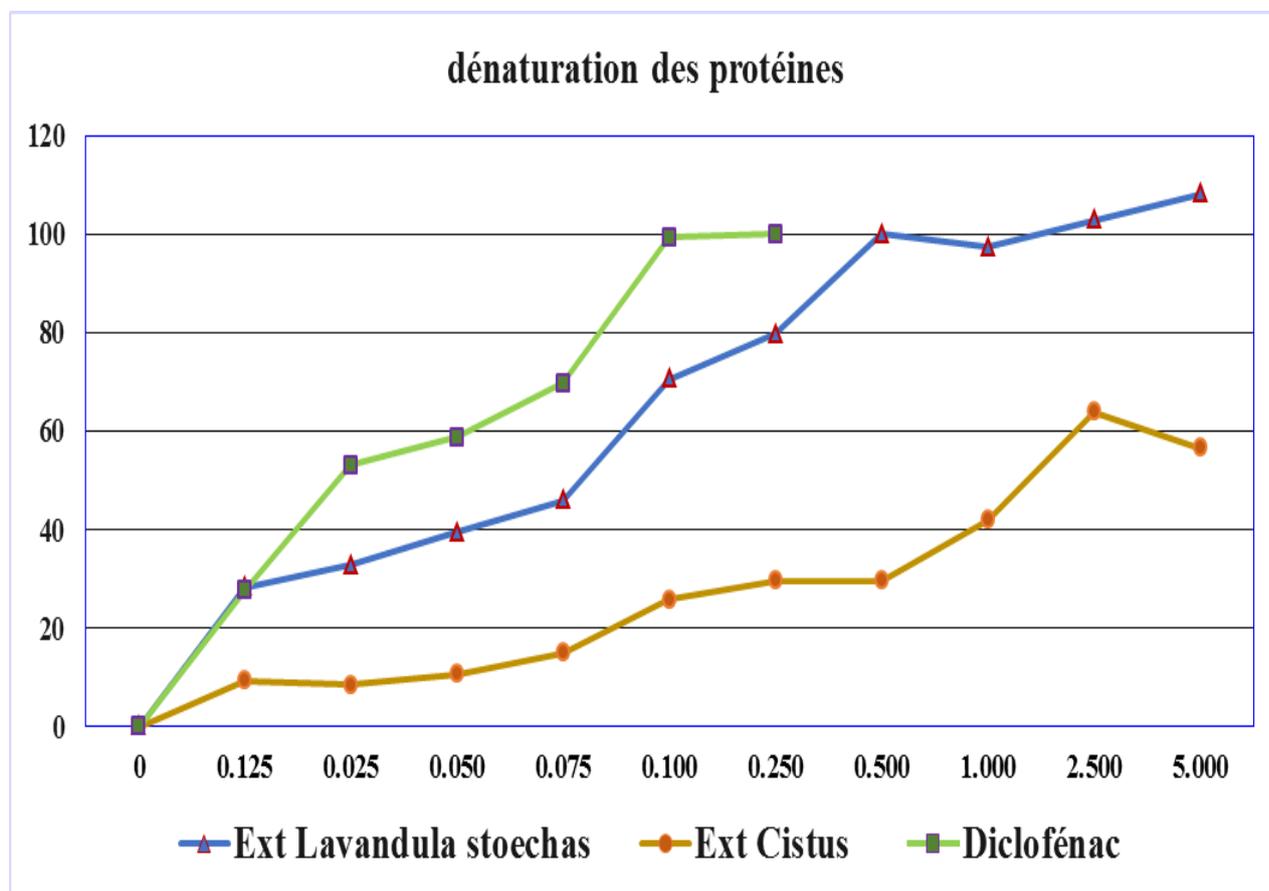


Figure41: Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation protéique par l'extrait de *L.stoechas*, *Cistus sp* et Diclofénac.

IV.1.5. Test d'innocuité « hémolyse »

Le pourcentage d'hémolyse obtenue après incubation de la suspension des GR de 10 % avec l'extrait aqueux à température ambiante, sont calculés en référence à un témoin positif induisant 100 % d'hémolyse (eau distillée) et à un témoin négatif (PBS tampon).

L'absorbance est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 660 nm.

Dans ce test, le Diclofénac sodique a été utilisée comme anti-inflammatoire de référence

D'après les résultats obtenus dans l'histogramme de pourcentage d'hémolyse **Figure42**, l'extrait aqueux *Cistus sp* exprime des pourcentages 4.90 %, 3.40 %, 3.54 %, 3.21 %, 0.35 %, 0.35 %, d'hémolyse aux mêmes concentrations de (0.05, 0.25, 0.5, 2.5, 5,10) mg/ml

l'extrait *L.stoechas* a donné des pourcentage d'hémolyse de 12.13% , 16.14% , 24.99% , 80.62 % , 71.79 % , 42.64 % aux mêmes doses.

Lorsqu'on compare les pourcentages d'hémolyse d'extraits par le diclofénac de 4.11 % 6.15 %, 27.31 % , 98.21 % , 98.02 % , 84.03 % , aux mêmes concentrations on trouve que l'extrait de *Lavandula stoechas* présente des pourcentage d'hémolyse supérieur.

À la concentration de 0.1 mg/ml on trouve le pourcentage d'hémolyse d'extrait *Cistus sp* 6.65 % et l'extrait de *L.stoechas* 6.24 %.

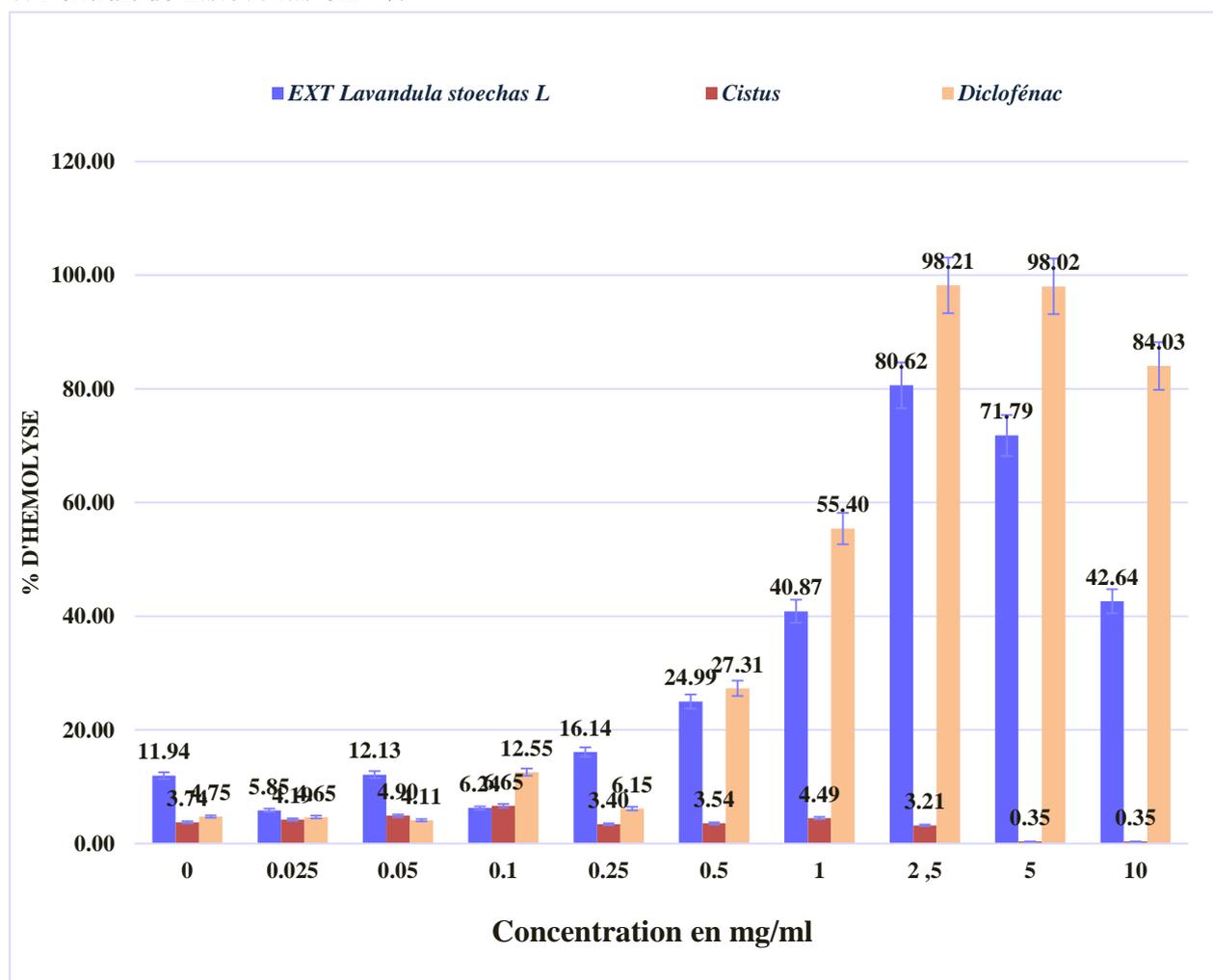


Figure42 : histogramme de pourcentage d'hémolyse de différentes concentrations

IV.1.6. Stabilisation de la membrane des globules rouges

Le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse obtenue après incubation avec un volume d'extraits aqueux des plantes (dissous dans NaCl 0,9 %), tampon phosphate (0.15 M, pH 7.4), solution hyposaline (NaCl à 0.36 %) à 37 °C avec un volume de la suspension des érythrocytes (10 %) enchainé d'une incubation, à 56 °C. Le test se base sur l'effet d'extraits aqueux des plantes sur la stabilisation des érythrocytes, après induction de l'hémolyse par une solution hypotonique associée à une température élevée, selon le protocole de (Ganesh Gadamsetty et al, 2013). La lecture d'absorbance du surnageant est faite à 560 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre. L'acide gallique est utilisé comme molécule de traitement anti-inflammatoire, avec les mêmes concentrations de l'extrait.

À partir des résultats obtenus dans l'histogramme d'inhibition de l'hémolyse (figure 43) on remarque que le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse le plus élevé est observé avec l'extrait *Cistus* à la concentration de 400 µg/ml et le plus faible observé aussi à la concentration de 25 µg/ml

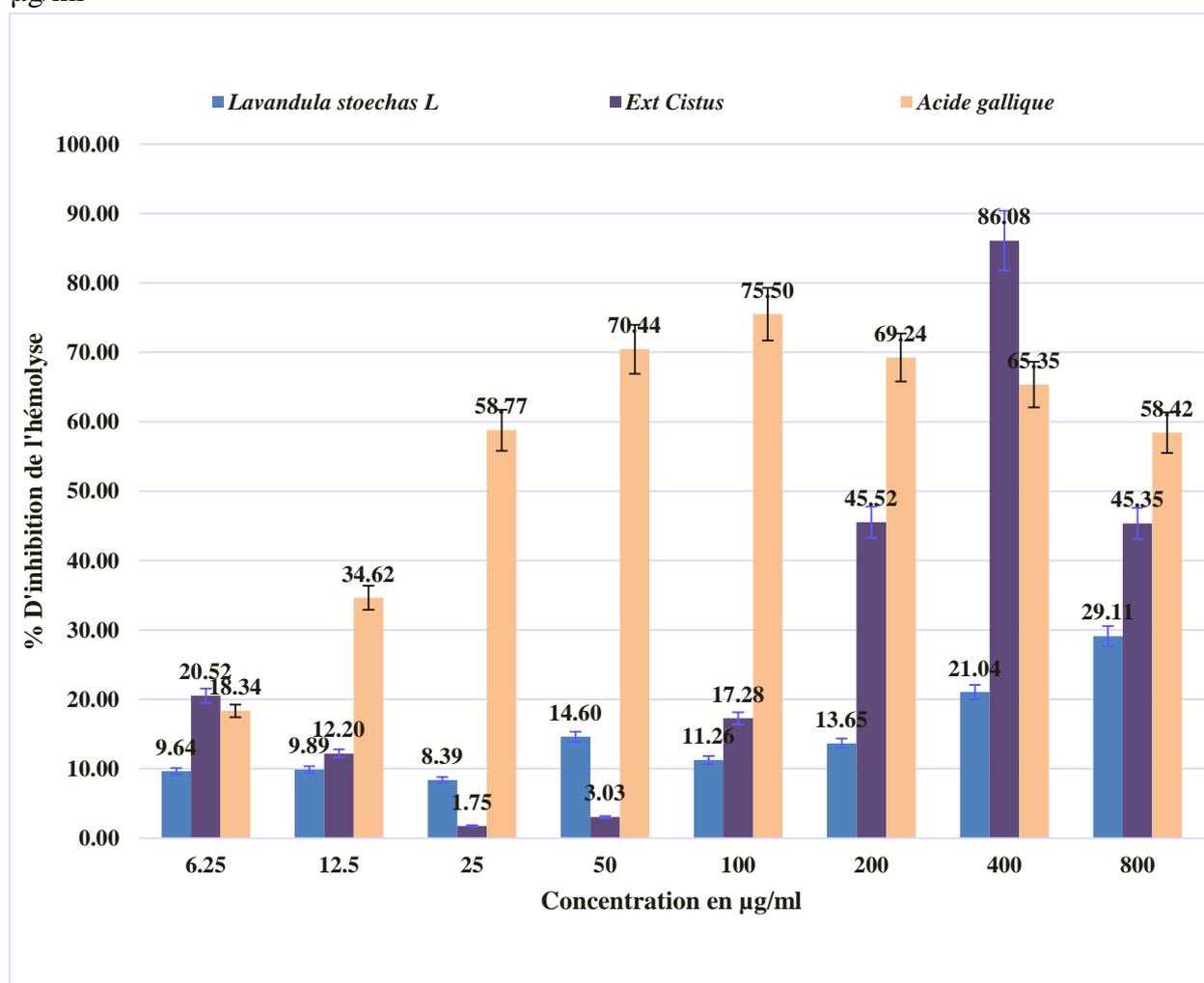


Figure43 : histogramme de pourcentage d'inhibition de l'hémolyse de différentes concentrations.

IV.1.7. In vivo, Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

7.1. Pourcentage d'inhibition de l'œdème

L'objectif de notre étude était de déterminer l'activité anti-inflammatoire des extraits aqueux des plantes *Cistus* et *Lavande* sur l'œdème inflammatoire aigu de la patte de rat.

L'œdème est provoqué par l'injection dans aponévrose de la plante du pied d'une solution de formol 1%. (Sen T. Nag, 1991)

Les résultats obtenus ont été comparés à ceux du diclofénac qui est un anti-inflammatoire non stéroïdiens et à ceux du contrôle physiologique. Le suivi de l'évolution de l'œdème se fait par mesure des deux pattes et ceci à 60, 120,180 min après injection du formol (RAHMANI, 2016).

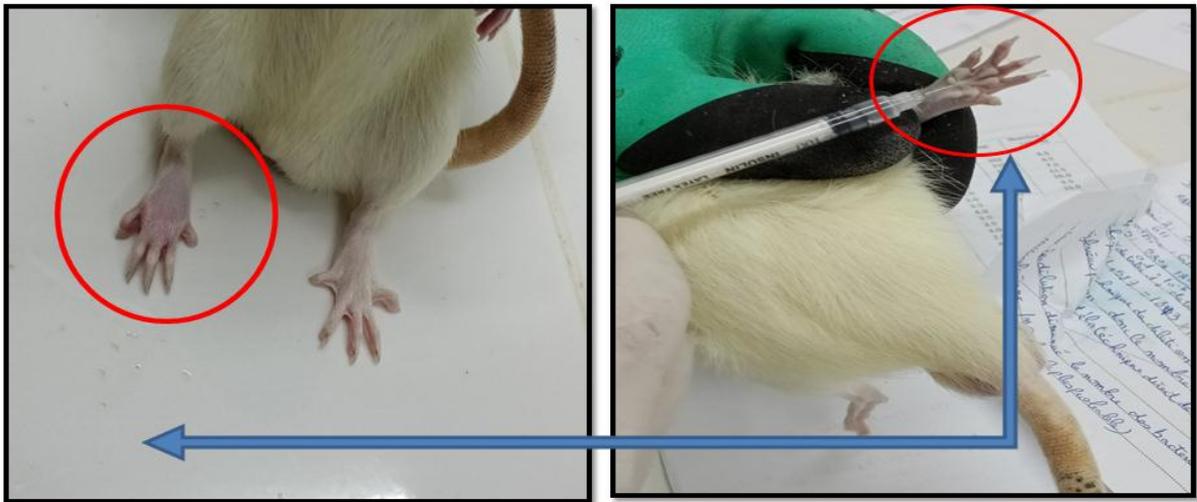


Figure44 : Observation la patte arrière de rat après injection sous-plantaire par le formol



Figure45: la patte arrière de rat normale

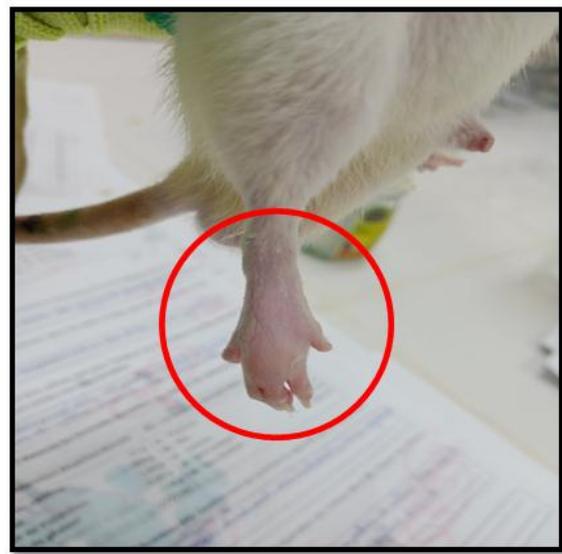
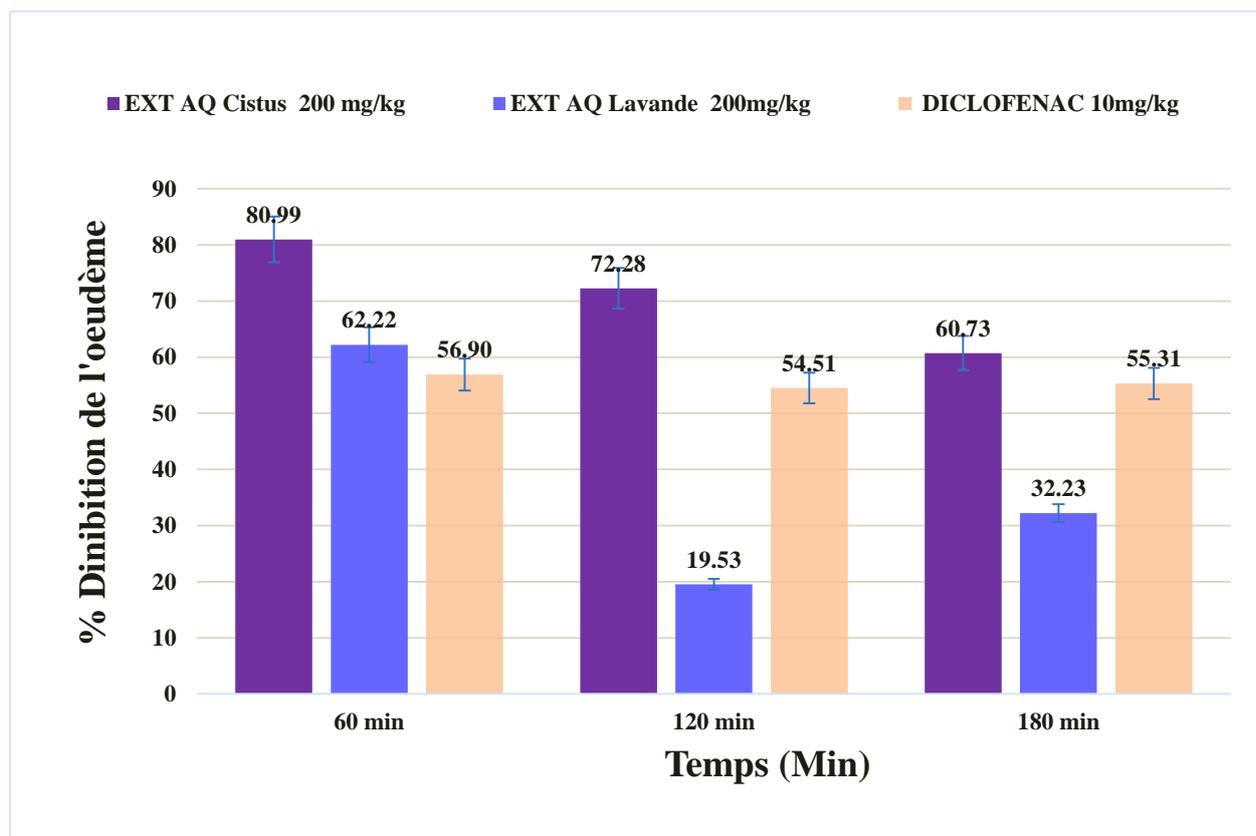


Figure46: la patte arrière de rat injectée

D'après les résultats présentés dans les **Figures 44.45.46**, on remarque que le formol augmente le volume de la patte de Rats.

A partir des résultats obtenus dans l'histogramme de pourcentage moyen d'inhibition de l'œdème des pattes des rats **Figures 47**, on remarque que L'injection de diclofénac par voie Intra-péritonéale de façon significative l'augmentation du volume de la patte de Rats 56.90 % à 1h après l'injection du formol.

le pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes des Rats le plus élevé est observé avec l'extrait *Cistus sp* 80.99 % à 1h après l'injection du formol, par contre le pourcentage d'inhibition de l'œdème des pattes des Rats le plus faible observé avec l'extrait *Lavande* 19.53% à 120 min.



Figures 47 :l'histogramme de Pourcentage moyen d'inhibition de l'œdème des pattes des rats

IV.2.Discussions

Notre travail a été mené pour les objectifs suivants :

- Étudier la photochimie des extraits aqueux de *L.stoechas*, et de *Cistus* par dosage des composés phénoliques.
- Tester leur toxicité aux doses des 500, 1000, 2000 mg/kg, selon OCDE directives (**Directives de l'OCDE, 2001. Ganesh Gadamsetty et al, 2013**).
- Évaluer leurs activités anti- inflammatoire in vitro, utilisant les méthodes suivantes :
 - Calcul de pourcentage d'inhibition de la dénaturation protéique (**KARTHIK et al, 2013**).
 - Calcul du pourcentage d'hémolyse de la suspension des GR (**SHOBANA et VIDHYA, 2016**).

-Tester la stabilisation de la membrane des globules rouges (**Ganesh Gadamsetty et al, 2013**).

- Évaluer leur activité anti-inflammatoire in vivo réalisant l'essai de l'œdème de la patte chez rat induit par le Formol à 1 % (Sen **T. Nag, 1991**).

L'extraction des feuilles et des tiges du matériel végétal utilisé par l'eau distillée a donné, d'une part, un rendement de 16,6% pour l'extraction du *Cistus sp* et ce résultat est proche de celui trouvé par (**Soro et al, 2009**) qui ont utilisé le même protocole d'extraction pour les écorces de *Ximenia americana* (avec un rendement de 17.50 %). D'autre part, le rendement de l'extraction aqueux du *Lavandula.Stoechas* est 19, 16 %, Cette différence entre les rendements montrés que la composition chimique est différée d'un extrait à l'autre.

Les polyphénols et les flavonoïdes sont parmi les principes actifs des plantes médicinales qui sont consommées sous différentes formes et ils sont reconnus pour leurs multiples activités biologiques ; antibactériennes, anti-inflammatoires et antioxydants (**Harborne ,1993 .Kouakou et al, 2006**).

Les dosages des polyphénols et des flavonoïdes dans les extraits aqueux ont été réalisé selon la méthode du Folin-Ciocalteu et la méthode du trichlorure d'aluminium respectivement. Les résultats ont montré que l'extrait de la plante *Cistus* a la teneur la plus élevée en polyphénols avec 230.30 ± 2.16 mg EAG/1g Ext suivi par l'extrait de *Lavandula stoechas* a la teneur de 91.45 ± 0.33 mg EAG/1g Ext.

La comparaison de nos résultats avec les résultats de (**Moualek, 2018**) dont il a été réalisé les dosages sur l'extrait aqueux d'*Arbutus Unedo* de façon qu'il constate que la teneur en polyphénols totaux est 207.84 ± 15.03 mg EAG/1g Ext, qui ont été plus importants que celle que nous avons enregistrée. Cette différence pourrait s'expliquer par la nature du sol, la période de la récolte et la température et le temps d'extraction qui peut agir sur la libération du contenu végétal dans le milieu (**RAJBHAR et al, 2015**).

Dans une autre étude comparative réalisée par (**herzallah., 2019**) ces résultats obtenus montrent que l'extrait aqueux de *C. olitorius* est le plus riche en polyphénols (7.01 ± 0.87 µg d'EAG/mg) que l'extrait méthanolique (5.04 ± 1.60 µg d'EAG/mg) ce qui a confirmé que les teneurs des extraits en polyphénols se différaient selon le type de solvant utilisé et d'après (**BOURGOU et al, 2016**) nous a permis d'établir cet ordre comme suit :

Eau > éthanol 70% > acétone 70% > méthanol absolu > éthanol absolu > méthanol 70% > acétone.

Nos résultats montrent aussi que les extraits possèdent des quantités différentes en flavonoïdes, *Cistus* riche en flavonoïdes avec une teneur de 50.90 ± 17.73 mg EQU/1 g Ext ; Ce résultat est proche de celui trouvé par (**Bachiriet al. 2016**) qui ont utilisé le même protocole d'extraction pour deux espèces de Lavande Autochtones Au Maroc. Par contre La teneur en flavonoïdes du *Lavandula.Stoechas* est presque la moitié de cette quantité (30.61 ± 0.27 mg EQU/1g Ext).

Le genre *Cistus* est largement utilisé en thérapie traditionnelle pour guérir un bon nombre de maladies. En Espagne, Turquie et en certains pays méditerranéens les infusions de ses feuilles et fleurs sont utilisés pour traiter l'inflammation et cancer (**Bellakhdar, 1998. Guvenc et al, 2005. Crespo et al, 2009**).

Nos résultats montrent que les deux plantes étudiées (*Cistus* et *L.stoechas*) ont été riche en polyphénols et flavonoïdes ; ces deux derniers sont capables d'inhiber des enzymes liées à l'inflammation telle que l'apigénine la quercétine et la myricétine qui elles sont des bons inhibiteurs de la production de NO, bloquent l'action des cyclo-oxygénase, lipoxygénase et aussi provoquent une diminution remarquable de la libération des prostaglandines (**Ghedira , 1993 . Raso et al, 2001. Yoon et Baek, 2005**).

A partir l'étude de la toxicité aiguë par un gavage des doses allant des plus faibles au plus fortes des extraits chez les rats, L'ensemble des animaux utilisés a resté en vie et n'a présenté aucun signe de toxicité tout au long de la période d'observation (14 jours).Ce qui a montré que la DL50 est supérieur à 2000 mg/kg de poids corporel et donc ces extraits présentent un large écart d'utilisation avec un minimum de risques de toxicité.

Cette même méthode a été utilisée par (**Adeneye et Agbaje, 2007**) qui ont montré que les DL50 des extraits aqueux de *Cymbopogon citratus* (Poaceae) et de *Sacoglottis gabonensis* sont supérieure à 5000 mg/kg de poids corporel et cette méthode a été utilisée aussi par (**Lebri et al, 2015**) qui ont montré que la DL50 de l'extrait aqueux des feuilles d'*Abrus precatorius* est supérieure à 5000 mg/kg de poids corporel. Et alors peut être classé comme des substances non toxiques par voie orale.

Une autre étude similaire réalise par (**El Kabboui et al., 2017**)qui ils ont été étudié la toxicité aiguë de l'extrait aqueux des feuilles de *Cistus*, à des doses de 3 000 et 5 000 mg/kg ; Ils

constatent que l'extrait aqueux a produit un taux de mortalité de 10 à 30 %, respectivement ; Cependant, aucune mortalité ni effet indésirable n'a été noté aux doses de 1000 et 2000 mg/kg. et alors la dose létale (DL50) de l'extrait a été estimée à plus de 5000 mg/kg. Ce qui confirme nos résultats consternants l'extrait aqueux de *Cistus*.

Nous avons aussi réalisés le test d'inhibition de la dénaturation du BSA provoquée par la chaleur (72°C) (**KARTHIK et al, 2013**). Nos résultats montrent que le diclofénac a exprimé des pourcentages d'inhibition de 100 % à des concentrations variant de 0.250 µg/ml .Par contre les valeurs d'inhibition pour l'extrait de *Lavandula stoechas* aux mêmes concentrations restent relativement proches de 79.76 %. et le pourcentage d'inhibition pour l'extrait de *Cistus* est 29.63 %. Alor son trouve que l'extrait de *Lavandula stoechas* présente une protection relativement supérieure.

On comparant nos à ceux de (**Dharsana Et Mathew, 2014**) qui ils ont testé l'extrait de *Morinda umbellata* où il a enregistré une protection de l'ordre de (44.8±0.16%) on estime que notre extrait de *Lavandula stoechas* présente une protection relativement supérieure.

La comparaison entre les pourcentages d'inhibition de la dénaturation des protéines de l'extrait d'*Oryza sativa* où il a enregistré une protection de l'ordre de 84.15% dans l'étude de (**HABIBUR et al , 2015**) et de l'extrait de *Cistus*(29.63 %), on trouve que notre extrait présente une protection moins importante comparativement à l'extrait d'*Oryza sativa*.

Les extraits végétaux sont capables de contrôler la production d'auto-antigène et d'inhiber la dénaturation des protéines dans les maladies inflammatoires, le mécanisme de la dénaturation comporte probablement le changement dans la liaison électrostatique, d'hydrogène, hydrophobe et bisulfure. En tant que tels, les principaux médicaments utilisés pour la prise en charge des conditions inflammatoires en milieu clinique (anti-inflammatoires non stéroïdiens) auraient la capacité d'inhiber la dénaturation des protéines (**Mishra et al, 2011 .Banerjee et al, 2011. Paun et al, 2017. Henneh et al, 2018**).

Pour le test d'hémolyse qui a été réalisé pour une gamme de concentrations allant de 0 à 10 mg/ml le pourcentage d'hémolyse obtenue après incubation de la suspension des GR de 10 % avec l'extrait aqueux à température ambiante, Cette méthode décrit par (**SHOBANA et VIDHYA, 2016**).

Ce test se base sur l'effet d'extraits aqueux des plantes étudiées sur la stabilisation des érythrocytes, après induction de l'hémolyse par une solution hypotonique associée à une température élevée, selon le protocole de **(Ganesh Gadamsetty et al, 2013)**.

L'hémolyse est un phénomène irréversible qui par lequel les GR sont détruits et libèrent leur contenu hémoglobinique visible à l'œil dans les échantillons sous la forme d'une coloration rouge, il peut être causé par des facteurs extrinsèques tels une réponse anormale du système immunitaire et les effets secondaires de certains médicaments (anti inflammatoires non stéroïdes) **(Beaumont et Hergaux, 2005. Mintzer et Billet, 2009)**.

Dans ce test, le Diclofénac sodique a été utilisée comme un anti-inflammatoire de référence. Lorsqu'on a comparé les résultats de l'extrait Cistus avec celles de Lavandula Stoechas on a trouvé que l'extrait Lavandula Stoechas présente le pourcentage d'hémolyse le plus élevé (80.62%) à concentrations de 2,5 mg/ml, Cistus (3.21%) à la même concentration.

Dans les travaux de **GANGWAR et al. (2014)** sur l'extrait de *Mallotus philippensis*, ils ont trouvés une hémolyse de 14% à la concentration de 100 µg/ml, par Contre nous avons trouvés que Lavandula stoechas présente une hémolyse de 6.24% et Cistus 6.65%.

A partir nos résultats obtenus après calcul de pourcentage d'inhibition de l'hémolyse ; L'extrait aqueux de Cistus a présenté le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse le plus élevé avec 86.08% à la concentration de 400µg/ml suivi par L'extrait aqueux de *Lavandula Stoechas* avec 21.04 %.

Et on a observé que l'effet inhibiteur de l'extrait aqueux de *Cistus* et de l'acide gallique sur les globules rouges a été similaire lorsque la concentration est de (50, 100 et 800 µg/ml). D'autre part, le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse de L'extrait aqueux *Lavandula stoechas* a été augmenté à la concentration de (100, 200, 400 et 800 µg/ml). Contrairement à l'acide gallique qui a été diminué Ces résultats sont proches de celui trouvés par **(Ferial et Sara, 2019)** qui ont utilisé le même protocole d'extraction pour les racines et feuilles de *Glycyrrhiza glabra* L.

Selon **Yahoui et al. (2018)**, l'extrait d'*Ajuga Iva* à toutes les doses (100-800 µg/ml) protège la membrane érythrocytaire. Elle a montré l'inhibition maximale de 67 % à 800µg/ml. Proche de Cistus 45.35 % à 800µg/ml.

La membrane érythrocytaire est analogue à la membrane lysosomale, la lyse des lysosomes induit la libération des enzymes qui provoquent un désordre. L'exposition des GR à des substances nocives telles que la chaleur provoque la lyse des membranes accompagnée de

l'hémolyse et l'oxydation de l'hémoglobine. Au cours de l'inflammation, la lyse des lysosomes induit la libération des enzymes qui provoquent un désordre, notamment le test de stabilisation de la membrane de globule rouge, via l'exposition des érythrocytes à une solution hypotonique, ainsi qu'à une température élevée, en raison de la ressemblance de la membrane de lysosome avec celle du globule rouge (Chou, 1997. Reshma et al, 2014. Oyedapo et al, 2015).

L'activité anti-inflammatoire in-vivo des extraits aqueux des plantes *Cistus* et *Lavande* sur l'œdème inflammatoire aiguë de la patte de rat induit par le Formol à 1%, L'œdème a été provoqué par l'injection d'une solution de formol (1%) sous l'aponévrose plantaire de la Patte (Sen T. Nag, 1991). Ce qui provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques qui sont à l'origine du processus inflammatoire (Botting et Botting, 2000).

D'après nos résultats, on trouve que les extraits aqueux des plantes *Lavande* et *Cistus* présentent un effet anti-inflammatoire lié à la diminution significative de l'œdème avec un pourcentage d'inhibition après 180 min atteignant 60.73 % chez le groupe traité par *Lavandula stoechas* et atteignant 32.23% chez le groupe traité par *Cistus*. Ces résultats sont proche de celui trouvé par (Takaki et al, 2008) qui ils ont utilisé l'extrait *Rosmarinus officinalis* et de celui trouvé par (RAHMANI, 2016), qui elle a montré que l'inhibition de l'œdème par l'extrait aqueux des feuilles de *L. feei* est 69% à 120 min après l'injection du formol.

Le développement d'œdème décrit comme un triple événement dans les pattes de rat après injection du Formol :

- La phase initiale observée dans la première heure environ est attribuée à lésion tissulaire qui induit la synthèse de l'histamine qui sécrète par cellules Basophiles il faire Vasodilatation, des prostaglandines Formé par le métabolisme de l'acide arachidonique par la Voie de la cyclo-oxygénase (COX), synergie avec histamine et bradykinine dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire. PGE2 provoque la production d'œdème et d'érythème.
- La deuxième phase comprend la libération de bradykinine qui induite la douleur, augmentation de la perméabilité capillaire.
- La dernière phase est la phase de gonflement, qui est due à la libération de prostaglandine et d'autres médiateurs comme l'histamine, les amines sympathomimétiques, le facteur de nécrose tumorale, les interleukines (Govindappa et al, 2011. MacGlashan et al ,2003. Laupattarakasem et al, 2003).

Conclusion et perspectives



À l'heure actuelle, la recherche des anti-inflammatoires naturelles comme d'autres sources des anti-inflammatoires de synthèse a émergé et l'exploitation des divers métabolites secondaires de la plante a été souligné ces dernières années. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *cistus* et *lavandula S*.

D'après notre étude, l'étude phytochimique a montré que *lavandula S* et *Cistus* contient un amalgame de métabolites secondaires dans les diverses parties des plantes. De plus, elles renferment plusieurs groupes de molécules actifs comme les flavonoïdes tels que la quercétine, Les flavonoïdes constituent l'une des classes de composés les plus abondants de deux genres.

D'autre part l'analyse phytochimique de ces extraits a permis de mettre en évidence une teneur considérable en polyphénols tels que l'acide gallique, en flavonoïdes.

Et d'après mes résultats ont montré que l'extrait de *cistus* possède grand quantité en polyphénols et en flavonoïdes.

L'étude de l'activité anti-inflammatoire in vitro effectuée selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines présentent des pourcentages d'inhibition l'extrait de *Lavandula stoechas*

79.76 % est de 29.63 % *Cistus* extrait aqueux à de concentration de 0.250 µg/ml.

Lorsqu'on par le diclofénac on trouve que l'extrait de *Lavandula stoechas* présente une protection relativement supérieure.

Ces propriétés sont en corrélation avec la teneur en phénols totaux plus particulièrement les ortho-diphénols et les flavonoïdes, ceci est confirmé par les résultats de l'activité anti-inflammatoire in vivo.

L'activité anti-inflammatoire in vivo des extraits aqueux de *cistus* et *lavandula S* a été évalué par une inflammation aigue chez les rats, induit par le formol a montré une diminution significative de l'œdème de patte. Cette dernier serait due à la richesse de ces extraites en composé phénolique. Les extraits exhibe son action anti-inflammatoire contre la libération des médiateurs de l'inflammation aigue ; histamine, bradykinine et prostaglandines.

Ensuite, la richesse des espèces de genre *cistus* et *lavandula Stoechas* en composés bioactif explique en partie l'effet antiinflammatoire de leurs extrais.

Selon les résultats obtenus dans cette étude, on peut conclure que l'extrait aqueux de *cistus* et *lavandula S*. a révélé une capacité anti-inflammatoire potentielle.

Références bibliographiques



-A-

Adeneye AA et Agbaje EO, (2007). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of *Cymbopogon citrates* Stapf. In rats. *J.Ethnopharmacol*, 112(3): 440-444.

Adepo Apie Annick, (2018). Présentée en vue de l'obtention du DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE, Evaluation des activités anti-inflammatoire et antioxydant de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* L. Wight et Arn. (Fabaceae), ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUE, 8-9, 13-15.

Adjadj Moufida, (2016). Activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale *Paronychia argentea* L, université farhat abass Stif 1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie ,39

Adouane Selma, (2016). En vue de l'obtention du diplôme de magistère en sciences agronomiques, option Agriculture et environnement en régions arides, Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région méridionale des Aurès, Université Mohamed Khider – Biskra, p14, 10.

AICHE – IRATNI Ghenima, (2016). These de Doctorat En Sciences Biologiques Option: Microbiologie, Activités Biologiques, d'intérêt médical, d'extraits de feuilles de *Pistacia lentiscus* et d'*Organum majorana*, UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU, p8.

Allouche kahina et Atik nassrine, (2014). Activité génotoxique et cytotoxique des extraits de *Clematis flammula* et *Cistus* ; *Albidus*, UNV abedrahemmane Mira, 2.

Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD and Zychlinsky A, (2012). Neutrophil Function: From Mechanisms to Disease. *Immunol*. 30, 459–89.

Aouadhi S, (2010). Faculté de médecine de Tunis - Master spécialisé en toxicologie. Mémoire de master en toxicologie : « Atlas des risques de la phytothérapie rationnelle étude de 57 plantes recommandées par les herboristes ».

-B-

Baba Aissa F, (1999). Encyclopédie des plantes utiles, Flore d'Algérie et du Maghreb. Rouiba, p235.

Bachiri, L, Echchegadda, G, Ibijbijen, J, & Nassiri, L, (2016). Etude phytochimique et activité antibactérienne de deux espèces de Lavande Autochtones Au Maroc: «*Lavandula stoechas* et *Lavandula dentata* L.». *European Scientific Journal*, 12(30), 313-333.

Bagchi, D, Sen, C. K., Bagchi, M, Atalay, M, (2004). Anti-angiogenic, antioxidant, and anti-carcinogenic properties of a novel anthocyanin-rich berry extract formula. *Biochemistry (Moscow)*.

Barnes, P.J, (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical science*, 94.

Barrajón-Catalán Enrique, Salvador Fernández-Arroyo, Domingo Saura, Emilio Guillén, Alberto Fernández-Gutiérrez, Antonio Segura-Carretero, Vicente Micol, (2010). Food and chemical

toxicology (Cistaceae aqueous extracts containing ellagitannins show antioxidant and antimicrobial capacity, and cytotoxic activity against human cancer cells). p22,73.

Beaumont F, Hergaux C, (2005) .Erythrophagocytose et recyclage du fer héminique dans les conditions normales et pathologiques ; régulation par l'hépcidine C. / Transfusion Clinique et Biologique.p 123–130.

Belkacemi Imane, (2014). Activité anti inflammatoire des extraits des feuilleles de *Clematis flammuls*, UNV de Mira Bégaï, 2.

Ben Djaballah Wafa et Racha BELLAKE Le, (2020). Evaluation de l'effet anti-inflammatoire et antidépresseur des huiles essentielles de *Lavandula dentata* L. chez le rat au cours de l'inflammation aiguë, université Beskra ,4.

Benabdlakader Tarek, (2012). Biodiversité, Bioactivité et Biosynthèse des Composés Terpéniques Volatils des Lavandes Ailées, *Lavandula stoechas* Sensu Lato, un Complexe d'Espèces Méditerranéennes d'Intérêt Pharmacologique, UNV alger kouba et UNV de Jean_Monnet de saint_Etienne France, p61.

Banerjee, M, Sundeep Kumar, H.K, Sahu, S.K, Das, A, Parasar, P , (2011).Synthesis and *in-vitro* protein denaturation screening of novel substituted isoxazole/pyrazole derivatives. *Rasayan Journal of Chemistry*. 4(2): 413-417.

Benghanem Zoubir et Amara Fatah, (2012). En vue de l'obtention du diplôme d'étude supérieur En biologie moléculaire et cellulaire, Effet antidiabétique des plantes Médicinales, UNIVERSITE ABDERRAHMANE MIRA DE BEJAIA, p25.

Benghanou Mohamed, (2009-2012). MEMOIRE PROFESSIONNEL INFIRMIER DE LA SANTE PUBLIQUE, LA PHYTOTHERAPIE ENTRE LA CONFIANCE ET MEFIANCE, Institut de formation paramédical CHETTIA ; p13, 14.

Benyahia Hanane, (2017). Mémoire de Master En Biologie, Etude phytochimique et dosage de quelques composés phénoliques des fruits d'*Elettaria cardamomum* et évaluation de son activité antioxydante, Université Abou-Bakr-Belkaïd Tlemcen, p14.

Bouaita Samiret Djermouli Yacine, (2017). En vue de l'obtention du diplôme de Master, Extraction et caractérisation des huiles essentielles du myrte vert sauvage, Université A. MIRA – Bejaïa Faculté des Sciences Exactes Département de Chimie,

Boulfous Moufida, Heloulou Aziza, Nàamane Imene, (2012). Pour L'obtention Du Diplôme Des Etudes Supérieures En Biologie, option biochimie intitulé, Utilisation des plantes médicinales a activité anti-inflammatoire, Université de Jijel, p2.

Bourgou, S, Beji, R. S, Medini, F, & Ksouri, R, (2016). Effet du solvant et de la méthode d'extraction sur la teneur en composés phénoliques et les potentialités antioxydantes d'*Euphorbia helioscopia*. *Journal of New Sciences*, 28.

Brandstätter, H, Caroline, Samer, F, Ribbi, Valérie, Piguët, C, (2010). Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie. *Revu Med Suisse*, 6, 1345.

Bellakhdar J, (1998). Pharmacopée traditionnelle marocaine, Médecine arabe ancienne

et savoirs populaires. Ibis Press, Paris, 770.

Botting, R.M, Botting, J.H, (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. *Clinical Drug and Investigation*.19 : 1-7.

-C-

Camille Baudesson de Chanville, (2018) .Rôle des monocytes dans la régulation de la réponse inflammatoire au cours du sepsis, Sorbonne Université, 73.

Chabrier J-Y, (2010). Plantes Médicinales Et Formes d'utilisation En Phytothérapie.

Chaita Kahina et Benabderrahmane Wissal et Guenifi Ghozlane, (2019). Contribution à l'étude des molécules bioactives et activités biologiques de la plante *Cistus Sp*, UNV Abdelhafid Bousdouf Mila, p3_5.

Charles Duyckaerts, Pierre Fouret, Jean-Jacques Hauw, (2003). Anatomie pathologique, Université Pierre et Marie Curie, (pp.66, 69).

Chiolero, A, Würzner, G, Burnier, M, (2000). Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2: moins d'effets rénaux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques, *Néphrologie*, 21.

Chou C.T, (1997). The anti-inflammatory effect of *Tripterygium wilfordii* Hook F on adjuvan induced paw edema in rats and inflammatory mediators release. *Phytotherapy Res* , vol.11:152-154.

Clement, S. M, (2003). Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain. *GUERCIA*, école national vétérinaire d'Alfort ,71 .

Clos Jean, (2012).l'immunité chez les animaux ET les végétaux; Lavoisier SAS 11 rue Lavoisier 75008 Paris; page 283.

Collin, S & Crouzet, J, (2011). Polyphénols et procédés : Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agroalimentaire. Paris, France : Lavoisier Tec&Doc

Crespo Martín M, CardenalGalván A, Peral Pacheco D, Vallejo Villalobos J.R, 2009. Jarapringosa (*Cistus ladanifer*), usos, utilidades y curiosidades en Extremadura. *Revista de Estudios Extremeños*, Tomo LXV; número III : p 1637-1650.

-D-

Danowski, R, (1991). Inflammation en rhumatologie. In *Annales de Kinésithérapie* (Vol. 18, pp.237, 238).

Delille L, (2007).Les plantes médicinales d'Algérie. Éd.BERTI, Alger, p122

Dharsana, J. N., & Mathew, M, (2014). Preliminary scening of Anti-inflammatory and Antioxidant activity of *Morinda umbellata*. *International Journal of Pharmacy &Life Sciences*, 5(8).

Djaout kahina, (2015). Essai de lutte bio-insecticide contre la mouche méditerranéenne des fruits *Ceratitis capitata* (WIEDMANN, 1824), (Diptera : Trypetidae) avec l'extrait des feuilles de la lavande (*Lavandula stoechas*) au laboratoire, université Mouloud mammie Tizi Ouzo, p20, 23.

Donatien Kone, (2009).Thèse pour obtenir le grade de Docteur de L'université de Bamako, Enquête Ethnobotanique de six plantes médicinales Maliennes - Extraction, Identification D'alcaloïdes - caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydant, L'université Paul Verlaine de METZ –UPV- M (France), p21, 22.

Dorward D.A, Lucas C.D, Rossi A.G, Haslett C, Dhaliwal K ,(2012). Imaging inflammation: molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology and Therapeutics*, 135; 182-199.

Duteil, L, (2007). Assessment of topical corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in methyl-nicotinate-induced skin inflammation. *Ovartis Santé familiale Inc.*

Duwiejua M, Zeitlin I J, (1993). Plants as source of anti-inflammatory substances. In: *Drugs from Natural Products: Pharmaceuticals and Agrochemicals.* Harvey A L. Eds, Taylor & Francis (Royaume-Uni), pp: 153.

-E-

El Kabbaoui M, Chda A, El-Akhal J, Azdad O, Mejrhit N, Aarab L, BencheikhR, Tazi A,(2017). Acute and sub-chronic toxicity studies of the aqueous extract from leaves of *Cistus ladaniferus L.* in mice and rats. *Ethnopharmacologie*, 209: p147-156.

Elkolli Meriem, (2017).Mémoire du Master 2, STRUCTURE ET ACTIVITES DES SUBSTANCES NATURELLES : PRINCIPES ET APPLICATIONS, Université Ferhat Abbas de Sétif, p1.

Eming S A, Krieg T, Davidson J M, (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127.

-F-

Ferial HAMMADOU, S. O, (2018). Etude de l'activité antioxydant et anti-inflammatoire des extraits aqueux et méthanoliques de la plante médicinale *Glycyrrhiza glabra L.* de quatre régions.

Friedjung A. Y, Choudhary S. P, Dudai N, Rachmilevitch S,(2013). Physiological conjunction of allelochemicals and desert plants. *PloS one*. 8(12).

-G-

GANGWAR M., GAUTAM M.K., SHARMA A.K., TRIPATHI Y.B., GOELR.K. et NATH G,(2014). Antioxidant capacity and radical scavenging effect of polyphenol rich *Mallotus philippensis* fruit extract on human erythrocytes: An in vitro study. *The Scientific World Journal*, 1–12.

Ghedira, K.(2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 3(4), 162-169.

Gibellin D.(2003). La phytothérapie en médecine vétérinaire : états des lieux et perspectives. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, p 201.

Govindappa M, Naga S. S, Poojashri M. N, Sadananda T. S, Chandrappa C. P. (2011). Antimicrobial, antioxidant and in vitro anti-inflammatory activity of ethanol extract and active phytochemical screening of *Wedelia trilobata* (L.) Hitchc. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, vol.3, n°C3, p.43-51.

Grenez Eline Padeloup, (2019), pour l'obtention du Diplôme D'état de Docteur en Pharmacie, Phytothérapie - exemples de pathologies courantes à l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation, Université de Lille, Faculté de Pharmacie de Lille, p17, 18.

Guillaume Legrand, (2015).thèse pour l'obtention du grade de Docteur en sciences, Contribution à la caractérisation du métabolisme des acides chlorogéniques chez la chicorée : approches biochimique et moléculaire, Université de Lille 1, p37.

Guillouty Amandine, (2016). Pour le diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie, Plantes médicinales et antioxydants, UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER, p28.

Guvenc A., Yildiz S., Ozkan A.M., Erdurak C.S., Coskun M., Yilmaz G., Okuyama T., Okada Y., 2005. Antimicrobiological studies in Turkish *Cistus species*. *Pharm. Biol.*43: p 178

Guzmán. B, Vargas. P. (2005). Molecular Phylogenetics and Evolution; p644.

- H -

HABIBUR R.M, ESWARAI AH C.et DUTTA A.M. (2015). In-vitro anti-inflammatory and anti-arthritis activity of *Oryza sativa*. Var. Joha Rice (An Aromatic Indigenous Rice of Assam). *American-Eurasian Journal of Agriculture & Environmental Science*, 15 (1): 115-121.

Hadj Salem Jamila, (2009). En vue d'obtenir le grade de Docteur de L'Institut National Polytechnique de LORRAINE, Extraction, Identification, Caractérisation des Activités Biologiques de Flavonoïdes de *nitraria retusa* et Synthèse de dérivés Acyles de ces Molécules par voie enzymatique, p22.

Haioun Amina, Hamoudi Fatima Zohra, (2015).Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Activité antioxydant et anti-inflammatoire de la plante médicinale Algérienne *Anethium graveolens* et leur effet cardioprotectrice contre la toxicité, Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, p18.

Harborne, J.B. (1993). The Flavonoids: Advances in Research since 1986. London, UK: Chapman & Hal.

Henneh, I. T, Akrofi, R, Ameyaw, E. O, Konja, D, Owusu, G, Abane, B & Tayman, F.(2018). Stem Bark Extract of *Sterculia setigera* Delile Exhibits Anti-inflammatory Properties through Membrane Stabilization, Inhibition of Protein Denaturation and Prostaglandin E2 Activity. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 1-11.

Henzen C, (2003). Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. Forum médical suisse, 19, 442,446.

HERZALLAH, T, (2019). Evaluation de l'activité biologique de l'extrait de *Corchorus olitorius* L.

Hopkins, W. G, (2003). Physiologie végétale. De Boeck Supérieur .

-J-

Jean-Y C, (2010). Plantes Médicinales Et Formes d'utilisation En Phytothérapie.

Jean-Yves Chabrier, (2010), pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, PLANTES MÉDICINALES ET FORMES D'UTILISATION EN PHYTOTHÉRAPIE, UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1 Faculté de pharmacie, p26.

Jm Mencia-Huerta, (1993). Rôle des mastocytes et des polynucléaires basophiles et éosinophiles dans les phénomènes inflammatoires. Veterinary Research, BioMed Central, 1993,358.

-K-

Kada Seoussen, (2018). Pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences, Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques, Université Ferhat Abbas Sétif 1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 13.

Kantari, C, Pederzoli-Ribeil, M, Witko-Sarsat, V, (2008). The role of neutrophils and monocytes in innate immunity. Contribution to microbiology.

Khaddache zaineb, hamlaoui amina, (2017), l'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. sur l'acérolite induite par l'acide acétique chez les rats, 5.

Khalil, N.M, Sperotto, I.S and Manfron, M.P, (2006). Anti-inflammatory activity and Acute toxicity of *Dodonaea viscosa*. Fitoterapia, 80.

Kherbache, A, (2018). Propriétés anti-inflammatoire et antioxydant des extraits d'*Anacyclus clavatus* (Doctoral dissertation).

Kim SH, Jun CD, Suk K, Choi BJ, Lim H, Park S, Ho Lee S, Shin HY, Kim DK and Shin TY, (2006). Gallic acid inhibits histamine release and pro-inflammatory cytokine production in mast cells. Toxicological Sciences, 91 (1): 123-131.p3.

Kodifa Nabil, (2017) . Analyse de quelques paramètres éco-morphométriques chez Trois espèces de

Lavande : cas de la wilaya de Tlemcen, UNV de Tlemcen, p19.

Koné M, Bleyere NM, Yapo AP, Vangah MO, Ehilé EE ,(2009). Evaluation de la toxicité d'un extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis* (Baille) Urban (Humiriaceae) chez les rongeurs, une plante utilisée dans le traitement de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, **3**(6): 1286-1296.

Kouakou, A, N Guessan, J, Kra, A, & Guédé-Guina, F, (2006).Activité antifongique et screening phytochimique de THOS (extrait aqueux de *Thonningia sanguinea*). *JOURNAL-SOCIETE OUEST AFRICAINE DE CHIMIE*, **22**, 21.

Krief Sabrina, (2003). Thèse pour obtenir le grade de Docteur du Muséum National D'histoire Naturelle, Métabolites Secondaires des Plantes et Comportement Animal : Surveillance Sanitaire et Observations de L'alimentation de Chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) EN OUGANDA ACTIVITÉS BIOLOGIQUES ET ÉTUDE CHIMIQUE DE PLANTES CONSOMMÉES, p31

-L-

Laraoui H, (2016). Métabolites secondaires de *Fumana Montana* et *Fumana thymifolia* (Cistaceae). Thèse de doctorat : Chimie Organique. Université Hadj Lakhdar-BATNA, p205.

Laupattarakasem P., Houghton P., Hoult J., Itharat A, (2003). An evaluation of the activity related to inflammation of four plants used in Thailand to treat arthritis. *J. Ethnopharmacol.* **85**:207–215.

Lebri, M, Bahi, C, Fofie, N. B. Y, Gnahoue, G, Lagou, S. M, Achibat, H, & Khouili, M, (2015). Analyse phytochimique et évaluation de la toxicité aiguë par voie orale chez des rats de l'extrait total aqueux des feuilles d'*Abrus precatorius* Linn (Fabaceae). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, **9**(3), 1470-1476.

Limonier Anne-Sophie, (2018). En vue d'obtenir le Diplôme D'état de Docteur en Pharmacie, La Phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de MARSEILLE, p20.

-M-

MacGlashan D, (2003). Histamine A mediator of inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol*; **112**:53.

Mammar Juba, (2015). Extraction et dosage des polyphénols totaux de la lavande (*Lavandula stoechas* L.). Evaluation de leurs activités antibactériennes vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa*. Estimation de l'effet insecticide de la poudre des feuilles sur les adultes de *Tribolium castaneum* (Coleoptera : Tenebrionidae), UNV de Tizi Ouzo, p19.

Mansour Sadia, (2015). Pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Science, Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium* L, *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericum scarboides* - Etude in vivo-, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed BOUDIAF, 18.

Mansour Sadia, (2015). Pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Science, Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : Artemisia absinthium L, Artemisia herba alba Asso et Hypericum scarboïdes, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed BOUDIAF, p20.

Martin S et Andriantsitohaina R, (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. Annales de cardiologie et d'angéiologie. 51.

Mathieu, M et Guimezanes, A,(2011-2012). Inflammation et maladie : clés de compréhension; Inserm, 101, rue de Tolbiac, Paris 13-Métro Olympiades (ligne14) ; pages (5 ,16).

Mayouf Nozha, (2019). Pour l'obtention du diplôme de Doctorat en biochimie, Propriétés antioxydante, anti-inflammatoire et immunomodulatrice des extraits d'Asphodelus microcarpus, Université Ferhat Abbas Sétif 1, p11.

Mezati, H, (2018).Evaluation de l'effet anti-inflammatoire et antioxydante des extraits de Malva parviflora L (Doctoral dissertation).

Meziti Hicham, (2012). Evaluation de l'effet anti-inflammatoire et antioxydant des extraits de Malva parviflora L. UNIVERSITE FERHAT Abbas –SETIF Faculté des Sciences Département de Biologie, 17.

Mishra, N. K, Bstia, S, Mishra, G, Chowdary, K. A, & Patra, S, (2011). Anti-arthritic activity of Glycyrrhiza glabra, Boswellia serrata and their synergistic activity in combined formulation studied in freund's adjuvant induced arthritic rats. *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 2(2), 92.

Mikaël Daouphars, (2004). Métabolisme et Mécanisme d'Action des Médicaments Pharmacologie Clinique Mécanismes d'action des AINS en relation avec la prolifération cellulaire et l'apoptose ; UNIVERSITE HENRI POINCARÉ-NANCY 1 ; 29 ; 30 ; 38.

Mintzer D.M., Billet S. N., Chmielewski L, (2009).Drug-induced hematologic syndromes. *Advances in hematology*. p 495 -863.

Morot-Gaudry, J. F, (2016). Les végétaux, un nouveau pétrole ? Éditions Quae.

Moualek, I,(2018). *Activités biologiques de l'extrait aqueux de feuilles d'Arbutus unedo de la région de Tizi-Ouzou* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Mouzaoui Malika; Tamindjoute Safia, (2012). Mémoire de fin d'étude en Biologie moléculaire, Caractérisation et identification de quelques plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle pour traiter certaines pathologies liées au stress oxydatif, Université Abderrahmane Mira-Bejaia, p26.

Muster, D, (2005). Médicaments de l'inflammation. EMC-Stomatologie, 21.

-N-

Nathan C, (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420, 19-26.

-O-

O'Connar, C. et Nichol, A,(2015). Inflammation, immunity and allergy. *Anesthesia and intensive care medicine*, 16 (7): 328-333.

OCDE,(2001). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques toxicité orale aiguë – méthode par classe de toxicité aiguë, 14p.

Ould Hannia Chahrazad et Boubekki Hadjira, (2018). Inventaire des plantes à caractère médical rencontrées dans les forêts de Mostaganem et l'activité antibactérienne des deux plantes de la famille des Cistacée, UNV Abdelhamid ben_Badis_ Mostaganem, p36, 37.

Oyedapo O. O, Makinde M. A, Ilesanmi M. G, Abimbola O. E, Akinwunmi F. K, Akinpelu A. B,(2015). Biological activities (anti-inflammatory and antioxydant) of fractions and methanolic extract of *Philonotis hastata* (Duby wijk & Margadant). *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative medicines (AJTCAM)*, 12(4): 50-55.

-P-

Pasquier, C, (1995). Stress oxydatif et inflammation. *Revue française des laboratoires*, (276).

Patrice Magnard. (2014). La réaction inflammatoire aiguë. Copyright 2000-2014.

Paun, G, Neagu, E, Moroeanu, V, Ungureanu, O, Cretu, R, Ionescu, E, Radu, G. L, (2017). Phytochemical analysis and *in vitro* biological activity of *Betonica officinalis* and *Salvia officinalis* extracts. *Romanian Biotechnological Letters*, 22(4), 12751.

Punchard, N. A, Whelan, C. J, & Adcock, I, (2004). *The journal of inflammation*.

-R-

Rajbhar, K, Dawda, H, & Mukundan, U, (2015). Polyphenols: Methods of Extraction. *Scientific Reviews and Chemical Communications*, 5(1).

Raso G.M., Meli R., Di Carlo G., Pacilio M., Carlo R, (2001). Inhibition of inducible nitric oxidesynthase and cyclooxygenase -2 expression by flavonoids in macrophage J777A.1. *Life science*, p.921-931.

Reshma Arun, K.P., Brindha P, (2014). In vitro anti-inflammatory, antioxidant and nephroprotective studies on leaves of *Aegle marmelos* and *Ocimum sanctum*. *Asian J Pharm Clin Res*. Volume 7, Issue 4, pp. 121-129.

Rousselet, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet Mai, (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire, 6.

Rousselet, M., Vignaud, J. M., Hofman, P., & Chatelet, F. P, (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). Copyright AFECAP, 50, 52.

-S-

Saidi Imene, (2019). thèse de Doctorat, Caractérisation et valorisation d'une plante de la famille des fabaceae : *Gleditsia triacanthos* de la région de Sidi Bel Abbès : Extraction des substances bioactives, université djillali liabès sidi bel abbés.

Samouelian, F, Gaudin, V, Boccara, M, (2009). Génétique moléculaire des plantes. Editions Quae.

Sen T. Nag C. A. K, (1991). Antiinflammatory evaluation of *Pluchea indica* root extract. *J. of Ethnopharmacology*, 33: 135-141.

Serhan, C.N. Ward, P.A. et Gilroy, D.W, (2010). *FUNDAMENTALS OF INFLAMMATION*. New York: Cambridge University Press. 457.

Sharm S., Bhat T.K. et Dawra R.K, (1999). Isolation, purification and properties of tannase from *Aspergillus niger*. *World journal of microbiology and biotechnology*.

Socaciu, C. (Ed.), (2007). *Food colorants: chemical and functional properties*. CRC Press.

Stevens C.D, (2010). *Clinical immunology and serology. Therd edition, F.A. Davis Company Philadelphia*, pp; 2-10.

Strang C, (2006). Larousse medical. Ed Larousse.

-T-

Taïba Iman ,Boumahrat Meriem, Boulifa Asm, (2017). Evaluation de l'activité anti inflammatoire, analgésique, antioxydante et antipyrétique de la plante médicinale Algérienne *Salvia Officinalis*.L,unv de constantine,4.

Takaki I, Bersani A.L.E, Vendruscolo A, Sartoretto S.M, Diniz S.P, Bersani-Amado C.A,Cuman R.K.N ,(2008). Anti- Inflammatory and Anti-nociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L.Essential oil in experimental animal Models. *Journal of medicinal food* , , vol.11, n°C4, p.741-746.

Tariket, S,et all, Guerrero, J, Garraud, O., Ghevaert, C, & Cognasse, F, (2019). Le contenu des granules alpha des plaquettes module la réponse inflammatoire, après injection systémique de lipopolysaccharides dans un modèle murin. *Transfusion Clinique et Biologique*, 26(3), S89.

Thi Dao VU, (2008) .Thèse Pour obtenir le grade de Docteur de l'INPL en Sciences Agronomiques, Effets de l'environnement sur la croissance et l'accumulation de métabolites secondaires chez *Daruta innoxia* Mill. Cultivé en conditions hors sol ; impact des facteurs biotiques et abiotiques, INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, p17, 18.

Trbas Hayat, (2015). Activité antioxydante et anti-inflammatoire des fractions des plantes médicinales, université Farhat Abass Setif 1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 18.

-V-

Unesco, (1960). Les plantes médicinales des régions arides. Recherches sur les zones arides, Paris,p 99.

Upson T.M, Grayer R.J , Greenham J.R, Williams C.A, Al-Ghamdi F, Chen F.H, (2000). Leaf flavonoïds as systematic characters in the genera *Lavandula* and *Sabaudia* . *Biochem System. Ecol*,vol. 28, p. 991-1007.

Usha A et Yogish S,(2016). Hemolytic Index – A Tool To Measure Hemolysis In Vitro Iosr Journal Of Biotechnology And Biochemistry2(2): 49-52.

-V-

Vernex-Lozet C, (2011). Les possibilités de la phytothérapie en Gériatrie canine. Thèse de doctorat Université de Lyon.

Verpoorte R. et Alfermann A.W, (2000). Metabolic Engineering of Plant Secondary Metabolism; Ed: KLUWER ACADEMIC.

-W-

Wang, P, Wenger, B, Humphry-Baker, R, Moser, J. E, Teuscher, J, Kantlehner, W, & Grätzel, M, (2005). Charge separation and efficient light energy conversion in sensitized mesoscopic solar cells based on binary ionic liquids. *Journal of the American Chemical Society*, p127.

Weill B, Batteux F and Dhainaut J, (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), pp: 12-23.

Weill B, Batteux F and Dhainaut J, (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), pp: 12-23.

Wichtl M, Anton R, (2003). Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, 2ème édition, Ed. TEC & DOC.

Wichtl, M., Anton R, (2003). Plantes thérapeutiques. In Lavoisier. TEC and DOC. Paris. P 687.

-Y-

Yahoui, H, & Meriem, A, (2018). Activité antioxydante et anti-inflammatoire de l'extrait hydro-alcoolique d'*Ajuga iva* (ivette musquée) (Doctoral dissertation, Université de Bouira).P59.60.

Yoonj H., Baek S.J, (2005). Molecular targets of polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Medicinal Journal*, , vol.46, n°C5, p.585-596.

-Z-

Zaibet Wafaa, (2016). pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en sciences, Génie des procédés pharmaceutiques, Composition chimique et activité biologique des huiles essentielles de *Daucus aureus* (Desf) et de *Reutera lutea* (Desf.) Maire, et leur application comme agents antimicrobiens dans le polyéthylène basse densité (PEBD), UNIVERSITE FERHAT ABBAS-SETIF-1 UFAS (ALGERIE), p3.

Zergh Fatima Zohra, (2017). Pour l'obtention du diplôme de Magister En biologie, Contribution à l'étude phytochimique et possibilités de valorisation d'une espèce dunaire du littoral oranais *Matthiola sinuata* (L).RBr.1812, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès, p16.

Ziane Keltoum; Tiab SidAli ,(2013). Activité anti-inflammatoire et évaluation de la toxicité in vivo des extraits éthanoliques de l'écorce de *Ulmus campestris* ; Université ABDERRAHMANE MIRA de Bejaia Faculté des sciences de la Nature et de la Vie Département de biologie physico-chimie ; 1.

Année universitaire :
2020/2021

Présenté par : Kettab Meissa
Sahraoui Raouia
Tadjine Aymen

Titre : Évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vitro et in vivo de deux plantes médicinales, *Cistus Sp*, *Lavandula stoechas*.

Nature du Diplôme : Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Option : Toxicologie et Santé

Des nombreuses plantes sont connues pour leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoires. L'objectif de notre étude était premièrement d'évaluer l'activité anti-inflammatoire in vivo et in vitro des extraits aqueux de deux plantes, *Lavandula stoechas*, et *Cistus sp*, secondairement en testant leurs toxicité aux doses des 500, 1000, 2000 mg/kg de poids corporel.

Les résultats de cet essai montrent que ces extraits aqueux n'ont aucun effet toxique cette absence de toxicité dans les doses mentionnées précédemment est un support favorable à la sécurité d'emploi de ces plantes médicinales.

D'autre part étude de l'activité anti-inflammatoire in vitro: nous avons choisi un médicament de forte consommation notamment dans l'automédication : le Diclofenac. Nous avons effectué plusieurs tests, où nous avons constaté que la quantité de polyphénols et de flavonoïdes dans l'extrait aqueux de *Cistus* est supérieur à celle de l'extrait aqueux de lavande.

Concernant l'étude de l'activité anti inflammatoire in vivo: nous avons exécuté essai de l'œdème de la patte appliquée sur des rats de laboratoire induit par le Formol à 1 %. Les résultats ont montré que les deux extraits des plantes réduisaient l'épaisseur de l'œdème. Les résultats finaux de cette étude sont satisfaisant et montrent que l'extrait aqueux de *Cistus*, et l'extrait aqueux de *Lavandula stoechas*, présentent une activité anti-inflammatoire.

Mots clés: activité anti-inflammatoire, *Lavandula stoechas*, *Cistus sp*, Diclofenac, Formol, toxicité, œdème.

Laboratoire de recherche : laboratoires pédagogiques du département de science de la nature et de la vie et au niveau de l'animalerie de Chaaba l'université de frères Mentouri.

❖ **Jury d'évaluation:**

- ❖ **Président du jury :** Mr MENAD AHMED (Pr –à l'UFM Constantine).
- ❖ **Rapporteur :** DR BAHRI LAID (MAA –à l'UFM Constantine).
- ❖ **Examineurs :** DR BENREBAI MOUAD (MCA –à l'UFM Constantine).
DR BOULKANDOUL RAMZI (MAA –à l'UFM

Constantine).