



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة  
Université des Frères Mentouri Constantine  
كلية علوم الطبيعة و الحياة  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية  
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **Biochimie moléculaire et santé**

Intitulé :

**L'effet préventif de l'huile de *Pistacia lentiscus* sur l'inflammation induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar.**

Présentées et soutenu par : **ABDELLICHE Sara**

Le : **29 /06/2016**

**BENABDALEHH Ahlem**

**Jury d'évaluation :**

**Président : Melle BOUCHLOUKH Warda**

(MAA UFM Constantine).

**Rapporteur : Melle KLIBET Fahima**

(MCB UFM Constantine).

**Examineur : Mme HABIBATNI Zineb**

(MCB UFM Constantine).

**Année universitaire  
2015 - 2016**

## *REMERCIEMENTS*

*Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail.*

*Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.*

*Notre remerciements s'adressent en particulier à M<sup>elle</sup> **KLIBET Fahima** encadreur de notre mémoire de master, qui nous a encadrées et dirigées ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'il nous accordé nous ont permet de réaliser ce travail.*

*Nous offrons nos plus sincères remerciements à l'examinatrice **HABIBATNI Zineb** pour ses précisions remarques pour corriger ce travail et pour l'assistance par des conseils objectifs et éclairés.*

*Nous adressons nos plus sincères remerciements à président **BOUCHLOUKH Warda** pour ses conseils.*

*Nous tenons à remercier le Pr **KHELIFI Douadi**, **BOUDARCA Nabil** de laboratoire de biochimie et **Dr MIROUH Abdelhabib** de laboratoires d'analyses médicales (ferdjioua)*

*Nous remercions aussi tous les membres de la bibliothèque de Département des Sciences Biologiques à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de*

**L'Université CONSTANTINE 1**

*Un grand merci à tous les enseignants du département des sciences de la nature et la vie de **l'université CONSTANTINE.***

*Nos vifs et sincères remerciements s'adressent tout particulièrement à notre **Université de Constantine 1** qui nous a procuré une bonne formation*

**AHLEM- SARA**



## Dédicace



*Merci mon dieu de m'avoir donné la capacité  
d'écrire et de réfléchir.*

*Je dédie ce mémoire aux êtres les plus chers  
au monde*

*À mes très chers parents :*

*À mon père « Tahar » la source du courage, et tout ce qu'il  
représente pour moi sur le plan humain et spirituel.*

*À Ma mère « Hayat » pour m'avoir encouragé et écouté, pour  
son dévouement, sa tendresse, sa patience, et tous les bonnes  
qualités humaines qu'elle représente pour moi, Merci Mama.*

*Ma cher grande mère « Nabtí Zohra »*

*À mes frères « Imad, Issam, Soufiane, Mohamed Islem »*

*À mes sœurs « Karima, Rima »*

*A ma nièce : « Mohamed Aniss »*

*À mes amies : Houda, Mériem, Soulef, Souade, Sara, Amína,  
Hiba, Yamína et tous les amies, avec qui je passé des bons  
moments*

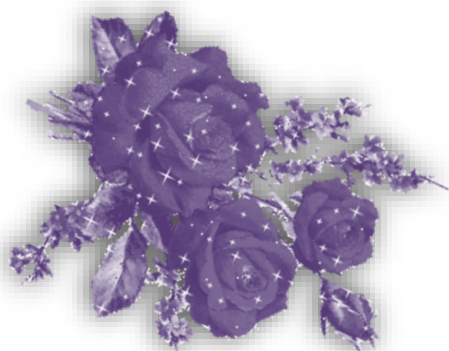
*À mon binômes « Abdellíche Sara »*

*À Toute La Famille « Ben Abdalehh et Achourí »*

*À mon encadreur : M<sup>elkí</sup> Klíbet Fahíma*

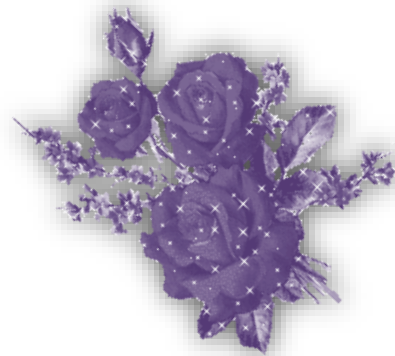
*À tous ceux qui m'ont aidé de près ou  
de loin dans la réalisation de ce travail*

*Ben Abdalehh Ahlem*





## Dédicace



*Merci mon dieu de m'avoir donné la capacité  
d'écrire et de réfléchir.*

*Je dédie ce mémoire aux êtres les plus chers au monde*

*À mes très chers parents :*

*À mon père « **Abdelouahab** » la source du courage, et tout ce qu'il  
représente pour moi sur le plan humain et spirituel.*

*À Ma mère « **Ouahiba** » pour m'avoir encouragé et écouté, pour  
son dévouement, sa tendresse, sa patience, et tous les bonnes qualités  
humaines qu'elle représente pour moi, Merci Mama.*

*À Ma cher grande mère « **Zolaïkha** »*

*À mes frères « **Mohamed Cherif, Abdelkader, Mahdi** »*

*À mes sœurs « **Fatima Zahra, Rym Khadidja** »*

*A mes nièces : « **Mohamed Dirare, Haïthem, Mohamed** »*

*À mes amies : **Samia, Souade**, et tous les amies, avec qui je passé des  
bons moments*

*À mon binômes « **Ben abdalehh Ahlem** »*

*À Toute La Famille « **Abdelliche et Zertit** »*

*À mon encadreur : M<sup>me</sup> **Klibét Fahima***

*À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce  
travail*



***Abdelliche Sara***



# *PLANT DE MATIÈRE*

## **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

### ***PARTIE I. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUES***

#### ***CHAPITRE I : L'INFLAMMATION***

I. l'inflammation .....	1
I.1. Les différents phases de l'inflammation.....	1
I.1.1. Phase vasculo-exsudative.....	1
I.1.2. Phase cellulaire.....	2
I.1.3. Phase détersion.....	3
I.1.4. Phase réparation et cicatrisation.....	3
I.2. Les différents types de l'inflammation.....	3
I.2.1. Inflammation aiguë.....	3
I.2.2. Inflammation chronique.....	4
I.3. Médiateurs de l'inflammation. ....	4
I.3.1. Les cellules de l'inflammation.....	5
I.3.1.1. Les polynucléaires neutrophiles PNN.....	5
I.3. 1. 2. Les monocytes et macrophages. ....	5
I.3.1.3. Les cellules endothéliales.....	5
I.3.1.4. Les plaquettes .....	6
I.3.1.5. Les fibroblastes.....	6
I.3.1.6. Les polynucléaires éosinophiles.....	7
I.3.1.7. Les basophiles, et les mastocytes .....	7
I.3.1.8. Les lymphocytes .....	7
I.3.2. Les cytokines.....	7
I.3.3. Les protéines de l'inflammation .....	8
I.3.3.1. La protéine C réactive (CRP).....	8
I.3.3.2. Autres protéines de l'inflammation.....	8
I.4. Les marqueurs de l'inflammation.....	11
I.4.1. Vitesse de sédimentation (VS).....	11
I.4.2. La protéine C réactive (CRP).....	11
I.5. Les anti-inflammatoires.....	11
I.5.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	11
I.5.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	12
I.5.3. Les Anti-inflammatoires d'origine végétale.....	13

#### ***CHAPITRE II : LE STRESS OXYDATIF***

II. Stress oxydatif .....	14
II.1. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS).....	14
II.2. Sources des espèces réactives de l'oxygène (ROS).....	15
II.2.1. Les sources endogènes.....	15
II.2.2. Les sources exogènes.....	16
II. 3. Systèmes de défense antioxydant.....	17
II.3.1. Les antioxydants enzymatiques.....	17
II.3.1.1. Superoxyde dismutase (SOD).....	17
II.3.1.2. Catalase (CAT).....	18
II.3.1.3. Glutathion peroxydase (GPx).....	18
II.3.2. Les antioxydants non enzymatiques.....	19



II.3.2.1. Le glutathion (GSH).....	19
II.3.2.3. La vitamine C.....	20
II.3.2.2. Vitamine E.....	20
II.3.2.4 Antioxydants phénoliques.....	20
II.3.2.5. Oligoéléments.....	21
II.3.2.5.1. Sélénium.....	21
II.3.2.5.2. Zinc.....	21
II.4. Les cibles des radicaux libres.....	23
II.4.1. La peroxydation lipidique.....	23
II.4.2. Oxydation protéiques.....	23
II.4.3. Oxydation de l'ADN.....	24
II.4.4. Oxydation des glucides.....	24
II.5. Le stress oxydatif et l'inflammation.....	25

### **CHAPITRE 3 : PISTACIA LENTISCUS**

III. Les plantes médicinales.....	27
III.1. Description botanique de l'espèce <i>Pistacia lentiscus</i> .....	27
III.2. Classification taxonomique de <i>Pistacia lentiscus</i> .....	29
III.3. Répartition géographique.....	29
III.4. Etude chimique de l'espèce <i>Pistacia lentiscus</i> .....	30
III.5. L'huile essentielle.....	31
III.6. L'huile fixe.....	31
III.7. Les effets biologiques et thérapeutiques de <i>Pistacia lentiscus</i> .....	32

## **PARTIE II. PRATIQUE**

### **CHAPITRE I : MATÉRIEL ET MÉTHODES**

I.1. Matériel végétal.....	33
I.2. Mode d'obtention de l'huile.....	33
I.3. Matériel biologique et conditions d'élevage.....	34
I.4. Traitement des rats.....	35
I.5. Sacrifices et prélèvements des organes.....	36
I.5.1. Prélèvement sanguin.....	36
I.5.2. Prélèvement des organes.....	36
I.6. Etude histologique.....	36
I.7. Traitement statistique des résultats.....	38

### **CHAPITRE II. RÉSULTATS**

II. Résultats.....	39
II.1. Etude pondérale.....	39
II.1.1. Action sur la croissance corporelle.....	39
II.1.2. Action sur le poids relatif de certains organes.....	39
II.1.3. Action sur le pH d'estomac et longueur d'intestin.....	40
II.2. Etude de quelques paramètres hématologiques.....	41
II.2.1. Globules blancs, lymphocytes, MID et neutrophiles.....	41
II.2.2. Globules rouges, hématocrite, HGB et plaquettes.....	42
II.3. Etude de La vitesse de sédimentation.....	44

<i>CHAPITRE III. DISCUSSION</i> .....	46
<i>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</i> .....	51
<i>BIOBLIOGRAPHIE</i> .....	53

# Abréviation

<b>1O<sub>2</sub></b>	: Oxygène singulet
<b>AA</b>	: Acide acétique
<b>AAT</b>	: Antitrypsine
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AIS</b>	: Anti-inflammatoires stéroïdiens
<b>AP-1</b>	: Activator protein
<b>CAT</b>	: Catalase
<b>CD 8</b>	: Marqueur de Différenciation 8
<b>CRP</b>	: Protéine C-Réactive
<b>EDTA</b>	: Ethylène diamine tétra-acétique.
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Factor
<b>EOA</b>	: Espèces oxygénées activées
<b>ERO</b>	: Espèces réactives de l'oxygène
<b>FNS</b>	: Formule numérique sanguine
<b>GB</b>	: Globule blanc
<b>GPx</b>	: Glutathion peroxydase
<b>GR</b>	: Globule rouge
<b>GSH</b>	: Glutathion réduit.
<b>GSSG</b>	: Glutathion oxydé.
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Peroxyde d'hydrogène
<b>HCT</b>	: Hématocrite
<b>HPT</b>	: Haptoglobine
<b>ICAM 1</b>	: Molécule d'Adhésion Intercellulaire-1
<b>IL-1</b>	: Interleukine-1
<b>JNK</b>	: kinase c-Jun N-terminal
<b>LOO•</b>	: Peroxydes lipidiques
<b>LYM</b>	: Lymphocyte
<b>MCP1</b>	: Protéine Chémoattractive Monocytaire-1
<b>NADH</b>	: Nicotinamide adénosine dinucléotide
<b>NADPH</b>	: Nicotinamide dinucléotide phosphate
<b>NEUT</b>	: Neutrophile
<b>NFκB</b>	: Nuclear transcription factor κB
<b>NO•</b>	: Monoxyde d'azote
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Dioxyde d'azote
<b>NOS</b>	: NO synthase
<b>O<sub>2</sub>•-</b>	: Anion superoxyde
<b>OH•</b>	: Radical hydroxyles

<b>OMS</b>	: L'organisation mondiale de la santé
<b>ORO</b>	: Orosomucoïde
<b>PC</b>	: Poids corporel
<b>PDGF</b>	: Platelet Derived Growth Factor.
<b>PEG</b>	: Polyéthylèneglycol
<b>PGI 2</b>	: Prostaglandine 2
<b>PKC</b>	: Protéine kinase C
<b>PL</b>	: Pistacia lentiscus
<b>Plt</b>	: Plaquettes
<b>PNN</b>	: Les polynucléaires neutrophiles
<b>PR</b>	: Poids relatif
<b>RLO</b>	: Radical libre oxygéné
<b>ROS</b>	: Espèces réactives de l'oxygène
<b>SH</b>	: Sulfhydrile
<b>SOD</b>	: Superoxyde dismutase
<b>TGF B</b>	: Transforming Growth Factor
<b>TNF alfa</b>	: Facteur de nécrose tumorale alpha
<b>TNF</b>	: Facteur de nécrose tumorale
<b>VCAM 1</b>	: Molécule d'Adhésion Vasculaire-1
<b>VGM</b>	: Volume globulaire moyen des hématies
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> La réaction inflammatoire.....	<b>1</b>
<b>Figure 2.</b> Etape de l'inflammation.....	<b>2</b>
<b>Figure 3.</b> Structure en trois dimensions du pentamère de la CRP.....	<b>8</b>
<b>Figure 4.</b> Mécanisme d'action des AINS.....	<b>12</b>
<b>Figure 5.</b> Les principales réactions conduisant à la production des ROS.....	<b>15</b>
<b>Figure 6.</b> Cibles biologiques et endommagement oxydatifs induits par les ROS.....	<b>23</b>
<b>Figure 7.</b> Description botanique de <i>Pistacia lentiscus</i> .....	<b>28</b>
<b>Figure 8.</b> Aire de répartition du <i>Pistacia lentiscus</i> dans le bassin méditerranéenne....	<b>29</b>
<b>Figure 9.</b> Aire de répartition du <i>Pistacia lentiscus</i> en Algérie.....	<b>29</b>
<b>Figure 10.</b> Composition en métabolite secondaire de différentes parties de <i>Pistacia</i> Lentiscus.....	<b>30</b>
<b>Figure 11.</b> Administration de l'acide acétique par voie rectale.....	<b>35</b>
<b>Figure 12.</b> Schéma récapitulatif de notre expérimentation.....	<b>36</b>
<b>Figure 13.</b> Variation de poids corporel en (g) des rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison(AA/PL) après 10 Jours de traitement.....	<b>39</b>
<b>Figure 14.</b> Variation du poids relatif de certains organes (estomac, Foie, poumon, reins, cœur et intestin) en g/100 g Pc chez les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison (AA/PL) après 10 jours de traitement.....	<b>40</b>
<b>Figure 15.</b> Variation du pH estomac et la longueur intestin chez les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison (AA/PL) après 10 jours de traitement.....	<b>41</b>

**Figure 16.** Variation des globules rouges ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), Taux d'hémoglobine (g/dl), Taux d'hématocrite (%), VGM (fl), des globules blancs ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), neutrophiles ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), lymphocytes ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), MID (%), Les plaquettes ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) chez Les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison (AA/PL) après 10 jours de traitement.....**43**

**Figure 17.** Variation de la vitesse de sédimentation (mm) de la première heure et la deuxième heure chez les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison (PL/AA) après 10 jours de traitement.....**44**

**Figure 18.** Coupes histologiques des intestins (colon) colorées à Hématéine-Eosine : (A) rat témoin, (B) traité par l'huile de *Pistacia lentiscus*, (C) traité par l'acide acétique(D) traité par la combinaison PL/AA (H & E 10 X).....**45**

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire.....	<b>10</b>
<b>Tableau 2.</b> Principales sources des ROS.....	<b>17</b>
<b>Tableau 3.</b> Caractéristiques des isoformes de la SOD.....	<b>18</b>
<b>Tableau 4.</b> les principaux antioxydants et de leurs modes d'action.....	<b>22</b>
<b>Tableau 5.</b> Composition de l'alimentation pour 1 kilogramme d'aliment.....	<b>34</b>
<b>Tableau 6.</b> Variation de poids corporel PC (g) et de poids relatif PR (g/100 g de poids corporel) des organes (Foie, reins, cœur, poumons, et intestin) chez les rattes témoins et traités par l'huile de lentisque et la combinaison (PL/AA) .....	<b>40</b>
<b>Tableau 7.</b> Variation de ph d'estomac, longueur d'intestin chez les rattes témoins et traités par l'huile de lentisque et la combinaison (PL / AA).....	<b>41</b>
<b>Tableau 8.</b> Variation de quelques paramètres hématologiques chez les rattes témoins et les traités ; par l'huile de lentisque, l'acide acétique et à la combinaison (PL/ AA) après 10 jours de traitement.....	<b>43</b>
<b>Tableau 9.</b> Variation de la vitesse de sédimentation chez les rattes témoins et les traitées ; par l'huile de lentisque, l'acide acétique et à la combinaison (PL/ AA) après 10 jours de traitement.....	<b>44</b>

INTRODUCTION

GÉNÉRALE



### Introduction

Depuis des siècles, les plantes médicinales sont considérées comme une source majeure des produits utilisés en médecine alternative. Le traitement par les plantes est reconnu pour sa facilité d'utilisation, son efficacité ainsi que ses bienfaits incontestables. Ainsi on peut se soigner par les plantes, et mettre au service ces propriétés préventives et curatives.

De nos jours, nous comprenons de plus en plus, que les principes actifs sont souvent liés aux métabolites secondaires des plantes médicinales, qui sont largement utilisés en thérapeutique, comme des agents préventifs, anti-inflammatoires.

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. D'un autre côté, la surproduction des espèces réactives d'oxygènes au-delà des capacités antioxydants des systèmes biologiques donne lieu au stress oxydant qui est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies allant de l'artériosclérose au cancer tout en passant par les maladies inflammatoires, les ischémies et le processus du vieillissement. Cependant, l'utilisation de substances chimiques de synthèse anti-inflammatoires ou antioxydants est accompagnée toujours d'effets secondaires indésirables, alors que l'utilisation de composés phytochimiques s'avère utile et sans effets secondaires.

Plusieurs études sont intéressées à l'étude des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle. *Pistacia lentiscus* L. (Anacardiaceae) est un arbrisseau très dense, En Algérie on le trouve sur tout type de sol, subhumide et semi-aride et dispersé tout au long du littoral et se développe dans divers habitats le long d'un gradient climatique qui varie suivant le rayonnement solaire, température et précipitation.

## INTRODUCTION

---

L'huile essentielle et la gomme de cette plante ont été largement utilisées comme aliment et boissons additifs par les médecines traditionnelles de la région méditerranéennes depuis les anciens temps comme les Grecs et les Egyptiens, sans aucune toxicité rapportée chez l'humain.

L'huile végétale de *Pistacia lentiscus* L. est une huile comestible extraite des fruits de Cette plante. En Algérie, cette huile est utilisée par la population dans la médecine traditionnelle comme anti-diarrhéique, elle est recommandée pour les diabétiques, traitement des douleurs d'estomac et dans le cas de la circoncision et les douleurs du dos, est aussi largement utilisée dans le traitement des troubles respiratoires et brûlures dermiques dans la médecine populaire algérienne.

C'est dans ce but s'inscrit objectif de notre travail qui consiste à évaluer l'effet préventif, l'activité anti-inflammatoire et antioxydante d'huile de *Pistacia lentiscus* L sur un modèle d'inflammation colique induite par l'acide acétique chez les rats.

Notre mémoire est réparti en deux parties :

- La première partie constitue l'étude bibliographique, divisée en trois chapitres ;
  - ✓ Chapitre 1 : Inflammation.
  - ✓ Chapitre 2 : Stress oxydatif.
  - ✓ Chapitre 3 : *Pistacia lentiscus* L.
  
- La deuxième partie est consacrée à la ; description de notre protocole expérimentale, présentation et discussion des résultats obtenus.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

L'INFLAMMATION

## I. Définition de l'inflammation

L'inflammation est la réponse des tissus vivants, vascularisés à une agression. Cette réponse fait intervenir des phénomènes d'immunité, c'est à dire de résistance aux agressions.

L'immunité peut être naturelle : elle ne dépend pas d'une exposition préalable à l'agression (certaines formes de phagocytose) ou, au contraire, spécifique (cellulaire humorale B et T(CD8)).

Inflammation n'est pas synonyme d'infection mais l'infection peut être cause d'inflammation (Nathan, 2002 ; Bianchi, 2007) (voir fig. 1).

### I. 1. Les différents phases de l'inflammation

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives :

- ✓ Phase d'initiation : phase vasculo-exudative ; activation d'effecteurs primaires ;
- ✓ Phase d'Amplification : phase cellulaire ; mobilisation d'effecteurs secondaires ;
- ✓ Phase détersion ;
- ✓ Phase terminale de Cicatrisation et Réparation ; restaurer l'intégrité du tissu agressé (Rousselet,2005).

#### I1.1.Phase vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë ; rougeur, chaleur, tuméfaction et douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un oedème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire (Regnault, 1992).

**Congestion active** : Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. La congestion active est déclenchée

principalement par des mécanismes nerveux (nerfs vasomoteurs) et sous l'action de médiateurs chimiques ( Regnault et al., 1992 ).

**OEdème inflammatoire :** Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat, fait d'eau et de protéines plasmatiques.

L'oedème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine (Regnault, 1992 ; Vergnier, 2011).

**Diapédèse leucocytaire :** C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel.

Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

- Margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire ;
- Adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales ;
- Passagetrans-endothélialdes leucocytes (Laydyarts et al., 2000) (voir Fig.2).

### I.1.2. Phase cellulaire

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant :

Du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes), après diapédèse, ces cellules quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme.

Du **tissu** conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents).

Accumulation de polynucléaires dont la durée de vie est courte (3-4 jours).

Leurs enzymes sont libérées dans le foyer inflammatoire.

Les monocytes deviennent des macrophages activés capables de phagocytose, de sécrétion de nombreux médiateurs et de coopération avec les lymphocytes pour le

développement de la réaction immunitaire (présentation de molécules antigéniques aux lymphocytes).

-Transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines.

-Activation des lymphocytes T: sécrétion de nombreux médiateurs ; acquisition de propriétés cytotoxiques ; coopération avec les lymphocytes B.

-Modification des fibroblastes en myofibroblastes : acquisition de propriétés contractiles et de synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire (Laydyarts et al., 2000) (Fig.2).

### **I.1.3. Phase détersion**

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire.

La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et du liquide l'exsudat (Regnault , 1992) (Fig.2).

### **I.1.4. Phase réparation et cicatrisation**

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou à une restitution intégrale du tissu, il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi (Regnault , 1992) (Fig.2).

## **I.2. Les différents types de l'inflammation**

### **I.2.1 .Inflammation aigue**

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Regnault et al., 1992).

### I.2.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. Elle est causée par l'engagement persistant des réponses de l'immunité innée et acquise, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, rejet de l'allogreffe chronique, dans la béryllose, et dans l'inflammation granulomateuse. Il est prouvé que les macrophages dans ces lésions produisent une série de médiateurs pro-inflammatoires qui activent les fibroblastes pour fixer le collagène et activer les autres types cellulaires.

L'inflammation chronique est initialement déclenchée par des réponses vasculaires qui impliquent l'apparition de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales qui vont spécifiquement entraîner l'adhésion des monocytes et des lymphocytes et permettent leur transmigration dans le compartiment extravasculaire (Rousselet, 2005 ; Charles, 2010).

### I.3. Médiateurs de l'inflammation

De multiples médiateurs chimiques, provenant du plasma ou des cellules, déclenchent et interviennent à tous les stades de l'inflammation.

#### • Les médiateurs d'origine plasmatique

Sont présents dans le plasma sous la forme de précurseurs qui doivent être activés (généralement par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés exemple (le système de kinines, Le système de coagulation/fibrinolyse, le système du complément).

#### • Les médiateurs d'origine cellulaire

Sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires et le stimulus inflammatoire entraîne la dégranulation, soit synthétisés de nouveau en réponse à un stimulus (Kumar et al., 2007).

### I.3.1. Les cellules de l'inflammation

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

#### I.3.1.1. Les polynucléaires neutrophiles PNN

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

- Différents récepteurs chimiotactiques (pour LTB<sub>4</sub>, C5a).
- L'activation de ces récepteurs génère la migration des PNN vers le site de l'inflammation mais aussi la production de radicaux libres oxygénés et l'expression de molécules d'adhésion.
- Récepteurs pour les opsonines : récepteurs Fc pour le fragment Fc des IgG, récepteurs pour les fragments du complément activé.
- Récepteurs pour les molécules d'adhésion des cellules endothéliales (Cybulsky et al., 1991).

#### I.3.1.2. Les monocytes et macrophages

Représentent 2 à 10% des leucocytes, ce sont des cellules jeunes qui possèdent toutes les activités migratoires, chimiotactiques, phagocytaires et nécessaires à leur fonction. A terme, ils migrent dans les tissus où ils se différencient en macrophages tissulaires multifonctionnels.

Les monocytes et macrophages sont des cellules phagocytaires. ils libèrent des espèces réactives de l'oxygène, qui contiennent des médiateurs chimiques de l'inflammation (Hellal et al., 2007).

#### I.3.1.3. Les cellules endothéliales

Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre jouent un rôle actif important au cours de l'inflammation. L'état de jonction des cellules entre elles et avec la matrice extra-cellulaire contrôle le passage des liquides et des macromolécules de l'espace intra-vasculaire vers les tissus interstitiels.



Cet état de jonction fait intervenir de nombreuses protéines transmembranaires ou intra-cellulaires : connexines, cadhérines, protéines du cytosquelette, intégrines de surface.

-Le tonus vasculaire et la vasomotricité sont assurés par les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et sont régulés par des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes.

Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction (endothéline-1, thromboxane A2) soit la vasodilatation (NO, PGI-2).

La production de ces molécules vasoactives est elle-même soumise à l'action de différents médiateurs de l'inflammation : thrombine, bradykinine, histamine, cytokines et facteurs de croissance (IL1, TNF, TGF $\beta$ , PDGF, EGF...).

-La migration des leucocytes de l'espace vasculaire vers les espaces interstitiels est modulée par leur sécrétion de chimiokines : IL8, IL10, MCP-1...

-Les cellules endothéliales expriment à leur surface des molécules d'adhésion qui interviennent dans la diapédèse : sélectines E et P, ICAM-1, VCAM-1...

-Elles participent aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (Tsfamariam , 1990).

#### **I.3.1.4. Les plaquettes**

Elles sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité proinflammatoires : eicosanoïdes, thromboxane A-2, PAF...

Elles participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de Transforming Growth Factor (TGFB), Epidermal Growth Factor (EGF), et de Platelet Derived Growth Factor (PDGF) (Rabelink , 1998).

#### **I.3.1.5. Les fibroblastes**

Ces cellules de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase...

Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine et élastine (Rousselet, 2005).

#### **I.3.1.6. Les polynucléaires éosinophiles**

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

#### **I.3.1.7. Les basophiles (cellules circulantes), et les mastocytes (cellules tissulaires)**

Les mastocytes et les basophiles sont impliqués dans l'initiation du phénomène inflammatoire et le recrutement des cellules immunes.

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

#### **I.3.1.8. Les lymphocytes**

Les lymphocytes interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines. Les précurseurs des lymphocytes T donnent naissance à des lymphocytes CD4 (régulateurs) et CD8 (cytotoxiques ou suppresseurs) (Laydyarts et al., 2000).

### **I.3. 2. Les cytokines**

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs Intercellulaires, synthétisées et libérées par leur cellule d'origine sous l'influence de stimulus varié, elles délivrent leurs messages en réagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles.

Elles interviennent dans les mécanismes de l'inflammation et de l'immunité

Les principales cytokines jouant un rôle majeur dans la réaction inflammatoire :

- ✓ **Cytokines synthétisées principalement par les lymphocytes activés ;** Interféron gamma, facteurs chimiotactiques, facteurs activant les macrophages et inhibant leur migration, lymphotoxines (dont le TNF-alpha responsables de lyse cellulaire, interleukine 2 et 4 (IL2, IL4).
- ✓ **Ciçytokines synthétisées principalement (non exclusivement) par les macrophages activés :** Interleukine 6 (IL6), Interleukine 8 (IL8), interleukine 1 (IL1), TNF (tumor necrosisfactor) (Libert et al. 1990) (voir tableau 1).

### I.3.3. Les protéines de l'inflammation

#### I.3.3.1. La protéine C réactive (CRP)

La (CRP) a été nommée de cette façon pour sa capacité à précipiter le polysaccharide-C de *Streptococcus pneumoniae* et a été la première protéine de la phase aiguë à être décrite comme étant un marqueur d'inflammation.

La CRP est une protéine de 117.5 KDa qui est composé de 5 monomères, produite principalement par le foie lors de la réponse aigue non spécifique à la plupart des formes d'inflammation, d'infection et de dommages tissulaire. Elle est notamment sous le contrôle transcriptionnel de IL-6 (Cathy et al., 2008). elle possède une affinité dépendante du calcium pour de nombreux ligands. Cette liaison initie l'activation de différents systèmes de défense de l'hôte (Voir fig 3).

#### I.3.3.2. Autres protéines de l'inflammation

##### ➤ Fibrinogène

C'une glycoprotéine volumineuse, PM=330 kDa synthétisée par le foie, sa 1/2 vie est de 3 à 5 jours, Son rôle est dans la coagulation sanguine : Il est aussi appelé facteur I de la Coagulation (Laydyarts et al.,2000).

➤ **Antitrypsine (AAT)**

L'alpha1-Antitrypsine est une glycoprotéine contenant 10 à 12% de glucides, de PM = 55 kDa, sa synthèse majoritairement hépatique. Cette protéine est douée d'une activité antiprotéasique irréversible (Laydyarts et al., 2000).

➤ **Orosomucoïde (ORO)**

C'est une glycoprotéine très riche en glucides, petite protéine PM = 41 kDa. Elle est synthétisée au niveau hépatique, aussi au niveau des leucocytes et des cellules de la prostate. Elle a plusieurs fonctions ; transporteur plasmatique d'hormones stéroïdes, facteur d'agrégation des plaquettes et elle a un rôle d'immunorégulateur et de liaison à de nombreuses cellules sanguines (polynucléaires, lymphocytes, monocytes) (Guezennec et Burguin, 2009).

➤ **Haptoglobine (HPT)**

Une glycoprotéine riche en glucides, environ 19% de glucides, sa synthèse majoritairement hépatique, également dans les tissus embryonnaires, néoplasiques, et dans les tissus en cours de régénération. Elle neutralisée l'hémolyse intravasculaire, physiologique et pathologique, l'HPT se combine à l'hémoglobine, la  $\frac{1}{2}$  vie de HPT-Hb très courte environ 20 minutes, après dégradation au niveau des hépatocytes (Guezennec et Burguin, 2009)(voir tableau 1).

**Tableau 1.** Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire (Ferradji ,2011).

Médiateurs	Origine cellulaire	Effets
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes.	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes.	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Platelet activating factor (PAF)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales.	Vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule la bronchoconstriction, l'aggrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment, induit la production des ROS et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
Kalicroïne	Présente dans le plasma	Transforme et active le système des Kinines
Plasmine	Présente dans le plasma	Clive le composant du complément C3 pour générer le C3a et le C3b
Leucotriènes : -LTC4, LTD4, LTE4	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité des micro-vaisseaux.
-LTB4	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin local, induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des ROS et attire et active les cellules inflammatoires.
Prostaglandines	Essentiellement par les leucocytes	Provoquent la vasodilatation, renforcent l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.
Bradykinine	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes.	Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteur de Hageman (XII)	Présent dans le plasma et est activé par l'adhésion des plaquettes.	Impliqué dans la cascade de coagulation.
Thrombine	Présente dans le plasma	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes.
Fibrine	Présente dans le plasma, formée à partir du Fibrinogène	Intervient dans la formation du caillot sanguin
<b>L'IL-8</b>	Monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocytes.	Chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des ROS. Intervient dans la réparation tissulaire
C3a	Fraction C3 du complément inactif.	Provoque la dégranulation des mastocytes.
C5a	Fraction C5 du complément inactif	Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophiles, exerce un effet chimiotactique en vers les phagocytes et stimule la contraction du muscle lisse.

## I.4. Les marqueurs de l'inflammation

### I.4.1. Vitesse de sédimentation (VS)

VS reste est un paramètre simple pour détecter un syndrome inflammatoire, très utilisé, peu cher, sensible, mais peu spécifique. Elle correspond à la hauteur de plasma formée en une sur anticoagulant et qui a été posé verticalement.

Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Sa normalité peut parfois rassurer à tort. De plus, il faut savoir que les cas d'une VS augmentée isolée ne sont pas rares (20%).

En cas d'élévation de la VS, avant de conclure que cette élévation est due à un problème inflammatoire, il est indispensable de réaliser d'autres examens spécifiques comme la formule numérique sanguine (FNS), électrophorèse des protéines sériques et la CRP (Weill et al., 2003).

### I.4.2. La protéine C réactive (CRP)

Chez des adultes en santé, la concentration médiane de CRP est de 0.8 mg/L, mais suivant une phase aiguë d'inflammation, les concentrations de CRP peuvent atteindre plus de 500 mg/L. La demi-vie du CRP dans le plasma est d'environ 19 heures et demeure constante indépendamment de l'état de santé (fourcada et al., 2001). Les différentes fonctions de la CRP sont :

- De favoriser l'opsonisation indépendamment du complément.
- De se lier à des structures de membranes bactériennes.
- D'augmenter l'attraction des polynucléaires neutrophiles et la phagocytose.
- La CRP a un effet inhibiteur sur la fibrinolyse de la coagulation (Laydyarts et al., 2000).

## I.5. Les anti-inflammatoires

### I.5.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-pyrétique et antalgiques.

Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, il repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase, enzyme qui permet la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique (Barnes Peter, 1998) (Figure 4).

Cette caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2), importants médiateurs de l'inflammation, mais aussi une partie de leurs effets secondaires en raison du rôle ubiquitaire et des fonctions physiologiques des prostaglandines. Ainsi, la production exagérée de prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) (Blain et al., 2000).

### **I.5.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien (Nicolas et al, 2001) Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR) du cytoplasme de la cellule. Après quoi, le complexe récepteur-ligand forme pénètre interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques. Ce processus est appelé transactivation.

Le mécanisme opposé est appelé transrépression. Le récepteur hormonal actif interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles. Les glucocorticoïdes sont capables d'empêcher la transcription de tous les gènes immuns, incluant celui codant IL-2 (Barnes ; 1998).

Actuellement, les efforts de recherche visent à découvrir des glucocorticoïdes agissant sélectivement qui seraient capables de ne réprimer que le système immunitaire (Han et al., 2007).

### **I.5.3. Les Anti-inflammatoires d'origine végétale.**

Le nombre de composés phytochimiques, trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti inflammatoire. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes (Han et al., 2007).



CHAPITRE II :

LE STRESS OXYDATIF

## II. Stress oxydatif

Le stress oxydatif, appelé aussi stress oxydant, En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydant comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées activées (EOA), suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue d'EOA, soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante (Sies, 1991).

La pollution, la consommation excessive d'alcool, l'exposition immodérée au soleil ou à des radiations sans protection suffisante et l'inflammation chronique sont, par exemple, les sources de production d'EOA (Magder, 2006).

### II.1. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS)

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule très réactive contenant un ou plusieurs électrons non pairs dans ses orbitales. Ce déséquilibre n'est que transitoire et il est comblé soit par l'acceptation d'un autre électron soit par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule. Ces espèces radicalaires très instables et très réactives sont produites d'une manière continue, dans de nombreux phénomènes biologiques (Tremellen, 2008). Les radicaux libres contribuent au stress oxydatif par une série de réactions en chaîne, leurs durées de vie est très courte (4-10s) et leur réactivité réside dans la recherche d'un électron afin de réappairier leur électron célibataire (Halliwell, 1994).

Les ROS peuvent être divisé en deux catégories ; les radicaux primaires, des molécules d'oxygène qui ont un électron non apparié et les molécules d'oxygène qui sont dans un état excité. Le premier type comprend les radicaux d'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), les radicaux hydroxyles ( $OH^{\bullet}$ ), les radicaux peroxydes lipidiques ( $LOO^{\bullet}$ ) et les radicaux d'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote ( $NO^{\bullet}$ ). Le deuxième type est l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ) (Masaki, 2010). Les ROS les plus souvent formés sont le radical (anion) superoxyde et le radical hydroxyle.

**Le radical  $O_2^{\bullet-}$**  est formé lorsqu'un électron est ajouté à une molécule d'oxygène, il est considéré comme le type le moins réactif des ROS et le radical le plus

fréquemment produit dans l'organisme humain (Scheibmeir et al., 2005). Il peut être produit à partir de l'oxygène moléculaire par divers types cellulaires via des systèmes enzymatiques (Ratnam et al., 2006). Une fois produit, le  $O_2\bullet$  déclenche une cascade rapide des événements qui crée autres radicaux libres, éventuellement terminé par la formation de l' $H_2O$  (Gutteridge et Mitchell, 1999) (voir figure 5).

**Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ )** est formé en tant que produit de dismutation de superoxyde (Ratnam et al., 2006). Le  $H_2O_2$ , mais pas techniquement considéré comme un radical libre d'oxygène, est un membre de la famille des ROS et peut sélectivement participer à la génération des radicaux libres (Scheibmeir et al., 2005). Les réactions de Fenton catalysées par les métaux de transition, comme le fer, ou les réactions d'Haber-Weiss, convertissent le  $H_2O_2$  en **radical hydroxyle ( $OH\bullet$ )** très fort (Ratnam et al., 2006),  $OH\bullet$  peut être formé par la scission homolytique de la liaison -O-O- de  $H_2O_2$ , ou par la réaction de Fenton, ou encore par la réaction entre le monoxyde d'azote  $NO\bullet$ , produit par certaines cellules, et  $O_2\bullet$ -(Gutteridge, 1994 ; Bergendi et al., 1999).

## II.2. Sources des espèces réactives de l'oxygène (ROS)

### II.2.1. Les sources endogènes

La respiration oxydative est la principale source d'énergie pour les cellules aérobies. La mitochondrie est le principal producteur de radicaux libres, puisque dans la chaîne de transport des électrons, l'oxygène est l'accepteur final d'électrons.

Le transfert d'un électron à l'oxygène engendre le radical superoxyde ( $O_2\bullet$ ) Transformé sous l'action du superoxyde dismutase (SOD) en  $H_2O_2$ . Celui-ci n'est pas, chimiquement parlant, un radical libre oxygéné (RLO), mais, biologiquement, il se comporte comme tel. Par addition de nouveaux électrons,  $H_2O_2$  donne naissance au radical hydroxyle ( $OH\bullet$ ). Ce dernier, hautement réactif, peut s'attaquer à la plupart des macromolécules (hydrates de carbone, protéines, acides nucléiques, lipides donnant des lipoperoxydes), désorganisant leur structure chimique et altérant leurs fonctions biologiques (El-Fakharany et al., 2011).

Le monoxyde d'azote, quant à lui, est produit sous l'action de la NO synthase (NOS), en particulier de sa forme inductible NOS au cours des phénomènes inflammatoires aigus ou chroniques, à partir d'arginine, d'oxygène et de NADPH (Walid Ben Ameer et al., 2013).

### II.2.2. Les sources exogènes

Les radicaux libres exogènes proviennent d'un apport extérieur, c'est-à-dire lors d'une exposition à un environnement toxique.

- Les xénobiotiques, les pesticides et les insecticides sont seulement quelques exemples de toxines qui peuvent pénétrer au corps humain et induire la formation de radicaux libres.
- Les rayonnements UV induisent la synthèse de radicaux libres du type  $O_2^{\bullet-}$ ,  $OH^{\bullet}$ ,  $1O_2$  et de molécules génératrices de radicaux libres tel que  $H_2O_2$ , par l'intermédiaire d'agents photosensibilisants. Par ailleurs les radiations ionisantes provoquent également la génération de radicaux libres dérivés de l'oxygène (Seidle et al., 2010).
- L'ingestion d'alcool est suivie de la formation de radicaux libres selon divers mécanismes.
- La xanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase peuvent oxyder le principal métabolite de l'éthanol, l'acétaldéhyde, avec production d' $O_2^{\bullet-}$ . D'autre part l'éthanol stimule également la production d'anion superoxyde par induction de la synthèse des NADPH oxydase, NADPH cytochrome réductase et du cytochrome P450 (Robineau et al., 2012).
- Des toxiques tels que l'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote ( $NO_2$ ), présents dans notre environnement (suies, goudron, tabac et polluants industriels), participent à la genèse de radicaux libres ; ils peuvent aussi réagir avec le peroxyde d'hydrogène produit par les macrophages au niveau des alvéoles pulmonaires et donner naissance à des radicaux  $OH^{\bullet}$  (Garg et al., 2008).

**Tableau 2.** Principales sources des ROS (Durackova et al., 2008).

Source endogènes	Source exogènes
NADPH Oxydases	Tabagisme
Chaîne respiratoire mitochondrial	Cytokine pro-inflammatoire
Xanthine oxydase	Chimiothérapie
Atherogénèse	Radiation ionisantes
Lipo-oxygénase	Radiation UV
Phagocytes	Toxique environnementaux
Inflammation	Champs électriques
Etat d'ischémie-reperfusion	Xénobiotique pro-oxydant

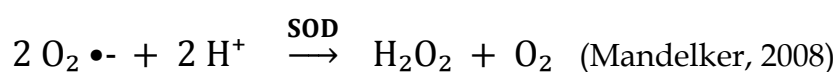
### II.3. Systèmes de défense antioxydant

Les cellules possèdent des mécanismes de défense endogènes enzymatiques et non enzymatiques qui, de manière générale, suffisent à renverser le stress oxydant, résultant du métabolisme aérobie, appelés antioxydants (Wassmann et al., 2004).

#### II.3.1. Les antioxydants enzymatiques

##### II.3.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

La superoxyde dismutase est l'un des antioxydants enzymatiques intracellulaires les plus efficaces (Rahman, 2007), Les SODs sont le premier enzyme à intervenir dans la cascade des ROS. Ce sont des métalloprotéines qui catalysent la dismutation des ions superoxydes ( $O_2^{\bullet-}$ ) en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et oxygène ( $O_2$ ) (Powers et Lennon, 1999).



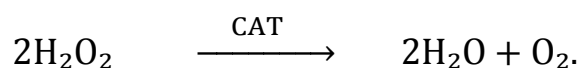
Il existe plusieurs isoformes de SOD chez les mammifères, qui diffèrent selon leur localisation et selon les métaux de transition présents dans leur structure et nécessaires à leur activité catalytique, les principales isoformes de la SOD sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des isoformes de la SOD (Powers et Jackson, 2008)

Isoforme	Cofacteurs	Localisation
SOD1 ou Cu, Zn-SOD	<b>Cu, Zn</b>	<b>Cytosolique surtout, nucléaire, mitochondriale</b>
SOD2 ou Mn-SOD	<b>Mn</b>	<b>Mitochondriale</b>
SOD3 ou Ec-SOD	<b>Cu, Zn</b>	<b>Extracellulaire</b>

### II.3.1.2. Catalase (CAT)

Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes, mais aussi dans les mitochondries et cytoplasme (pour les cellules qui ne possèdent cette organelle ex ; érythrocytes) (sehpard et shaffer, 1993). La catalase est composée de quatre sous unités protéiques, chacune contenant un groupement héminique avec le  $Fe^{3+}$  lié au site actif. Chaque molécule a habituellement une molécule de NADPH+H<sup>+</sup> qui lui est liée, la protégeant ainsi d'une éventuelle inactivation par le peroxyde d'hydrogène (Bonfont Rousselot et al., 2003). Elle possède une activité peroxydase et est aussi capable d'utiliser une molécule d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> comme substance donneur d'électrons et, une autre molécule d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> comme oxydant ou accepteur d'électrons (Murray et al., 2013).



### II.3.1.3. Glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase est une enzyme également capable de prendre en charge peroxyde d'hydrogène et d'autres hydroperoxydes d'origine lipidique. Son

substrat est le glutathion (GSH) mais d'autres peroxydases existent utilisant le cytochrome c et le NADH. Il existe 5 isoenzymes de la glutathion peroxydase chez les eucaryotes, dont la plus abondante est la glutathion peroxydase 1 qui est exprimée dans la plupart des cellules (Ursini et al., 1995). Toutefois, il faut noter que la GPx n'est pas spécifique du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mais plutôt du glutathion. Toutes les GPx sont inhibées d'une façon irréversible par les cyanures quand le GSH est absent du milieu et par l'iodoacétate. Elles sont également inhibées par les ions superoxydes.

### II.3.2. Les antioxydants non enzymatiques

#### II.3.2.1. Le glutathion (GSH)

Le glutathion est un tripeptide synthétisé à partir de L-glutamate, L-cystéine, et la glycine. Le foie est la principale source de la synthèse du glutathion (Sies, 1999), il est également abondant dans le cytosol, les noyaux et les mitochondries. Il est le principal antioxydant soluble dans ces compartiments cellulaires (Rahman, 2007), Le groupement actif de glutathion est le sulfhydryle (-SH) de la cystéine (Sies, 1999 ; Deaton et Marlin, 2003) et qui peut aisément accommoder la perte de l'électron unique (Rahman, 2007).

Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydants. La vitamine E et la vitamine C (Powers et Jackson, 2008).

Par ailleurs le GSSG permet une protection des groupements thiols des protéines : il y a formation d'une liaison réversible entre le GSSG et un groupement thiol ; on parle de « S glutathionylation » (Rozenberg et Aviram, 2006).

Les rôles principaux de protection de glutathion contre le stress oxydant sont :

- Il peut agir comme cofacteur de plusieurs enzymes de détoxification ;
- Il participe dans le transport des acides aminés à travers la membrane plasmatique ;
- Il piège les radicaux hydroxyles et l'oxygène singulet directement (Rahman, 2007).

### II.3.2.2. Vitamine C

La vitamine C ou acide L-ascorbique est hydrosoluble. Elle joue un rôle de prévention de l'oxydation dans le plasma et les fluides extracellulaires, dont elle est considérée comme le plus important antioxydant (Koolman et al., 1999), Son action est directe et indirecte, elle agit directement sur les EROs (superoxydes, hydroxyle, singulet oxygène et les radicaux lipidiques) et indirectement par son action de régénération de la vitamine E et du GSH.

L'organisation spatiale de la vitamine C lui permet de se lier à la phase aqueuse de la vitamine E oxydée dans la membrane cellulaire, et de rapidement lui céder son électron. Après avoir cédé son électron, la vitamine C forme un radical très peu réactif, qui sera ensuite reconverti en vitamine C par une enzyme réductase, qui utilise du GSH (Wolinsky, 1998 ; Clarkson et al., 2000 ; Morris et al., 2003 ; Shidfar et al., 2003 ; Bleys et al., 2006 ; Lyn Patrick, 2006 ; Duarte et al., 2007 ; Mac Laren, 2007 ).

### II.3.2.3. La vitamine E

Le terme « vitamine E » comprend deux classes ; les tocophérols et les tocotriénols. Le composé principal est l' $\alpha$ -tocophérol (Gulcin, 2012). L' $\alpha$ -tocophérol est localisé au niveau membranaire et dans les lipoprotéines circulantes où il réagit majoritairement avec les radicaux peroxydes en formant un radical tocophéryle.

La régénération de l' $\alpha$ -tocophérol se fait selon 2 voies ; soit via la vitamine C, soit en mettant en jeu la tocophéryle réductase qui en présence de GSH redonne de l' $\alpha$ -tocophérol. La vitamine E agit en synergie avec entre autres le GSH, la vitamine C et le sélénium. Un déficit en vitamine E peut être à l'origine de déficiences neurologiques telles que les myopathies (Brigelius-Flohe et al., 1999).

### II.3.2.4. Antioxydants phénoliques

La propriété antioxydante des flavonoïdes la mieux décrite est leur capacité à piéger le radical libre : radical hydroxyle, l'anion superoxyde et les radicaux



peroxydes. Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C<sub>3</sub>OH) fortement réactif (Ghedira, 2005). Ils peuvent également protéger les membranes cellulaires par leur action à différents niveaux sur la peroxydation lipidique.

### II.3.2.5. Oligoéléments

#### II.3.2.5.1. Sélénium

Le sélénium est un cofacteur de la glutathion peroxydase, enzyme qui joue un rôle intracellulaire antioxydant, voisin de celui de la vitamine E. Cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire. Cet effet de détoxification serait responsable des effets anticancéreux et antiviellissement, attribués au sélénium (Chia-Fung et al., 1995)

#### II.3.2.5.2. Zinc

Cet oligo-élément est l'un des cofacteurs essentiels de la SOD. La prise de zinc conduit à long terme à l'induction de protéines antioxydantes comme les métallothionéines. Le zinc protège également les groupements thiols des protéines. Le zinc peut inhiber partiellement les réactions de formation des ROS induites par le fer ou le cuivre (Parma et al., 2004). Le tableau 4 présente les principaux antioxydants et leurs modes d'action.

**Tableau 4.** Les principaux antioxydants et de leurs modes d'action (Powers et Jackson, 2008).

Catégorie d'antioxydants	Nom	Modes d'action principaux
<b>Enzymatiques</b>	SOD	Piège $O_2^{\circ-}$
	GPX	Inactive $H_2O_2$ et ROOH
	CAT	Inactive $H_2O_2$
	PON1	Répare lipides oxydés des LDL
<b>Non enzymatiques Liposolubles</b>	Vit E	Piège $O_2^{\circ-}$ et $HO^{\circ}$ , lutte contre Lipoperoxydation (piège $ROO^{\circ}$ )
	Caroténoïdes	Inactivent $1O_2$ , piègent $ROO^{\circ}$
	CoQ10	Lutte contre lipoperoxydation, recycle la vit E
<b>Non enzymatiques hydrosolubles</b>	Vit C	Piège certaines ERON, recycle vit E
	GSH	Cofacteur de GPX, GST et Protection des protéines thiols par S-glutathionylation
	Acide urique	Piège certaines ERON (donne $e^-$ )
	Bilirubine	Inactive $H_2O_2$ , lutte contre lipoperoxydation (piège $ROO^{\circ}$ )
	Acide $\alpha$ -lipoïque	Piège certaines ERON, chélate métaux libres, recycle vit E et vit C
	Métaux de transition	Cofacteurs de SOD ( $\rightarrow$ Cu, ZN, Mn), GPX ( $\rightarrow$ Se), et CAT ( $\rightarrow$ Fe)
	Protéines de transport	Chélatent les métaux de transition libres
Flavonoïdes	Luttent contre lipoperoxydation, piègent $HO^{\circ}$ , $NO_3^-$ , et $HClO$ .	

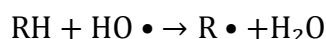
## II.4. Les cibles des radicaux libres

### II.4.1. La peroxydation lipidique

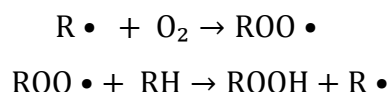
Les cibles des ROS sont principalement les acides gras polyinsaturés, en raison de la présence des doubles liaisons, comme par exemple l'acide linoléique. L'origine des réactions radicalaires sont assurés par peroxydation lipidique qui se traduit par le rancissement *in vitro*.

La peroxydation lipidique se déroule selon trois étapes : une première d'initiation qui aboutit à la formation d'un radical qui dans une seconde étape dite de « propagation » conduit à la formation d'un second radical. Ces deux radicaux vont réagir ensemble lors de la terminaison, troisième étape de la réaction dont les produits finaux sont des composés stables (ROOR) et de l'oxygène (Valko et al., 2006). Les trois différentes étapes de peroxydation lipidique sont :

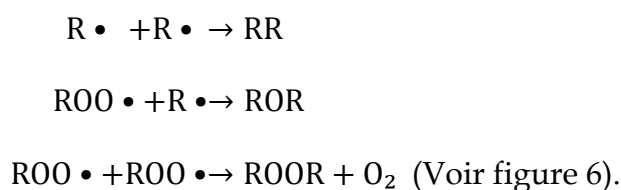
✓ **Initiation**



✓ **Propagation**



✓ **Terminaison**



### II.4.2. Oxydations protéiques

Les ROS sont capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes des protéines. Les plus sensibles à leur action sont les acides aminés aromatiques tels que le tryptophane, la tyrosine et l'histidine, sur lesquels le radical OH<sup>•</sup> s'additionne, modifiant la conformation de la protéine, Sur les acides aminés contenant un atome de soufre tels que la cystéine et la méthionine, l'oxydation par les radicaux libres

conduit à la formation de ponts disulfures. De nombreux enzymes cellulaires et protéines de transport vont ainsi être oxydées et inactivées.

Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques, et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (Favier, 2003).

### II.4.3. Oxydation de l'ADN

Ces attaques sont essentiellement causées par le radical hydroxyl HO•, Elles sont de différents types :

- Modification de base azotée, en particulier la guanine qui peut être transformée en 8-hydroxy-2'-deoxyguanine (celle-ci peut constituer un marqueur du Stress Oxydant, ou encore la thymine en thymine glycol. Cela entraîne un non-appariement des bases, ou un mauvais appariement, ou encore un blocage de la réplication de l'ADN ;
- Destruction de la liaison entre la base et le désoxyribose, à l'origine d'un site dépourvu de base ou « abasique », qui s'avère être non fonctionnel ;
- Destruction du désoxyribose, responsable d'une cassure de brin, létale pour la cellule.
- Formation de pontages avec des protéines, ou avec des dérivés d'oxydation lipidique.

Ainsi nous constatons que ces dommages peuvent participer à une mutagénèse, à un arrêt des divisions cellulaires par blocage des mécanismes de réplication, à un arrêt de la synthèse protéique par blocage des mécanismes de transcription / traduction, et enfin à une mort cellulaire (Grandjean, 2005).

### II.4.4. Oxydation des glucides

Si la chimie de l'attaque radicalaire des polysaccharides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en demeure pas moins que les espèces réactives de l'oxygène attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage. Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans des

conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes,  $H_2O_2$  et  $OH\bullet$ , qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde, formant un dérivé AGE. Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine (Favier, 2003).

Si un stress oxydant n'est pas une maladie en soi, il constitue un terrain favorable au développement de pathologies diverses (Magder, 2006).

## II.5. Le stress oxydatif et l'inflammation

En plus de la production normale de radicaux libres dans la cellule durant la respiration et le métabolisme, les quantités excessives de ROS peuvent se former et leurs taux sont élevés durant le stress oxydatif en raison de l'inflammation (Halliwell et Gutteridge, 1984).

Oyanagui. (1976), a suggéré que les radicaux superoxydes sont produits par les macrophages. Des études ultérieures ont mis en évidence les différentes voies de la participation des radicaux libres dans les processus inflammatoires. Il a été démontré que le radical superoxyde (mais pas l'eau oxygénée) est capable de stimuler la production des facteurs semblables à l'interleukine 1 par des monocytes sanguins périphériques humains (Kasama et al., 1989).

Le stade critique d'inflammation est le début de la peroxydation lipidique et la formation d'eicosanoides bioactifs. Il est maintenant reconnu que les lipooxygénases, cyclooxygénases, cytochrome P450, les mono-oxygénases et peroxydases sont des catalyseurs enzymatiques de ces processus, la myéloperoxydase pourrait être un catalyseur enzymatique important de la peroxydation lipidique dans les sites inflammatoire (Zhang et al., 2002).

Il est suggéré que le stress oxydant et l'inflammation constituent des mécanismes homéostatiques/compensatoires maintenant la balance physiologique tissulaire. Lorsqu'un des mécanismes surcharge chroniquement l'autre, il y a un

débalancement entraînant l'altération des processus physiologiques tels qu'un défaut de l'action de l'insuline (Tuncman et al., 2006 ; Lamb et Goldstein, 2008).

Une question reste encore non répondue à ce jour à savoir est-ce l'inflammation qui induit la cascade du stress oxydant ou est-ce le stress oxydant qui induit une réponse inflammatoire ?

CHAPITRE III :

*PISTACIA LENTISCUS*

### III. Les plantes médicinales

Généralement les plantes médicinales sont utilisées pour traiter des différentes maladies communes depuis anciens temps ; plusieurs recherches pharmacologiques se fait pour confirmer les propriétés thérapeutiques des différents métabolites de ces plantes médicinales et aussi pour identifier les principes actifs d'origine naturel.

Un très grand nombre des plantes contient des milliers de substances actives trouver dans leurs différents organes, soit dans les feuilles, les fleurs ou dans les racines, pour l'isolement des principes actifs, des techniques chimiques sont utilisées tel que l'extraction, distillation à la vapeur...etc. Ces principes actifs sont utilisés pour préparer des différents médicaments pharmaceutique d'origine naturel ont des effets thérapeutiques très efficace mais avec des mois effets secondaires, par rapport aux médicaments d'origine chimique qui ont des effets secondaires dangereux (Duraffourd et al ., 1997)

#### III.1. Description botanique de l'espèce *Pistacia lentiscus*

*Pistacia Lentiscus*, Darou en arabe local, appartenant à la famille des Anacardiaceae (Leprieur, 1860), est un arbrisseau vivace de trois mètres de hauteur, ramifié, à odeur de résine fortement âcre. *Pistacia Lentiscus* est particulièrement représentatif des milieux les plus chauds du climat méditerranéen que l'on retrouve en association avec l'Oléastre (olivier sauvage), la salsepareille et la myrte dans un groupement végétal nommé "l'Oléolentisque" (l'OléoLentiscetum des phytosociologues), mais également dans les boisements clairs à Pin d'Alep ou d'autres formations de garrigues basses (Chêne vert).

*Pistacia lentiscus* est caractérisée par :

- **Ecorce** : Rougeâtre sur les jeunes branches et vire au gris avec le temps. Quand on incise l'écorce la plante laisse s'écouler une résine irritante non colorée à odeur forte.
- **Branches** tortueuses et pressées, forment une masse serrée.



- **Feuilles** : Sont persistantes, composées, et possèdent un nombre pair de folioles (4 à 10) d'un vert sombre, elliptiques, obtuses, luisantes en dessus, glabres, coriaces et dont le pétiole est bordé d'une aile verte. On trouve des pieds mâles et femelles distincts (espèce dioïque) qui fleurissent en grappes denses en mois de Mai.
  
- **Fleurs** : Les fleurs unisexuées d'environ 3 mm de large se présentent sous forme de grappe, Elles apparaissent au printemps et sont très aromatiques, forment des racèmes de petite taille à l'aisselle des feuilles. On différencie les fleurs femelles des fleurs mâles grâce à leur couleur, vert jaunâtre pour les femelles et rouge foncé pour les mâles. Les fleurs mâles et femelles poussent sur des arbustes différents, les mâles ont 5 petits sépales dont émergent 5 étamines rougeâtres reposant sur un disque nectarifère. Les femelles, à 3 ou 4 sépales à un ovaire supère avec un style court à 3 stigmates. Floraison de Mars à Mai.
  
- **Fruit** : Est une baie globuleuse (de 2 à 3 mm), monosperme, remplie par nucléole de la même forme ; d'abord rouge, il devient brunâtre à sa maturité, qui est complète l'automne.
  
- **Mastic** : Si l'on incise le tronc de ce végétal, il s'en écoule un suc résineux nommé mastic qui, une fois distillé, fournit une essence employée en parfumerie (voir figure 7) (belfadel ,2009).

### III.2. Classification taxonomique de *Pistacia lentiscus* (belfadel ,2009)

Règne	<b>Plantae</b>
Embranchement	Tracheobionta.
Super-division	Spermatophyta.
Division	Magnoliophyta.
Classe	Magnolopsida.
Sous classe	Rosidae.
Ordre	Sapindales.
Famille	Anacardiaceae.
Genre	<i>Pistacia</i>
Espèce	<i>Pistacia lentiscus</i> .

### III.3. Répartition géographique

#### ➤ Dans la bassine méditerranéenne

*Pistacia lentiscus* est un arbrisseau que l'on trouve couramment en sites subhumide, semi-aride et arides sur le pourtour méditerranéen de l'Europe, d'Afrique et d'Asie, jusqu'aux Canaries et au Portugal (Verdú et Garcia-Fayos, 2002), On le trouve en Corse, et en Charente maritime (Alyafi, 1979). (Voir figure 8).

#### ➤ Dans l'Algérie

En Algérie, le *Pistacia lentiscus* occupe l'étage thermo-méditerranéen. Sa limite méridionale se situe aux environs de Saida, sa présence au sud de l'Atlas saharien n'est pas signalée. On le retrouve sur tout type de sol, dans l'Algérie subhumide et semi-aride (Saadoun, 2002), plus précisément dans le bassin du Soummam en association avec le pin d'Alep, le chêne vert et le chêne liège (Belhadj, 2000) (voir figure 9).

### III.4. Etude chimique de l'espèce *Pistacia lentiscus*

En raison de sa large utilisation en médecine traditionnelle, les différentes parties de *Pistacia lentiscus* en fait l'objet de plusieurs études phytochimiques à fin d'identifier leurs principes actifs. Ces études ont montré la présence de flavonoïdes, des huiles essentielles, ainsi que des triterpénoïdes (Marner et al., 1991 ; Papageorgiou et al., 1997).

#### ➤ Feuilles

La composition chimique des feuilles de *Pistacia lentiscus* est caractérisée par la présence de glycosides de flavonoles comme la quercétine, myricétine, luteoline ainsi que l'isoflavone genistéine. Elles contiennent 6 à 7% de gallotannins de faible poids moléculaire, à savoir l'acide gallique et les dérivés d'acide quinique 5-O-, 3,5-O-di- et 3, 4,5-O-trigalloyl (Romani et al., 2002).

#### ➤ Fruits

Selon Luigia et al. (2007), les fruits de *Pistacia lentiscus* contiennent 5,4 mg/ml d'anthocyanines, essentiellement : cyanidine 3-O-glucoside (70%), delphinidine 3-O-glucoside (20%) et cyanidine 3-O-arabinoside (10%). De plus, des polyphénols ; l'acide gallique, le pentagalloylylucose (Abdelwahed et al., 2006), et l'acide digallique (Behouri et al., 2011) ont été isolés de l'extrait d'acétate d'éthyle des fruits de *Pistacia lentiscus*. Les travaux réalisés par Hamad et al. (2011) ont montré aussi que les protéines représentent 5% du poids des fruits de *Pistacia lentiscus*. La composition minérale de ces fruits montre que la teneur en potassium est la plus élevée (2,67%), alors que celles du sodium, calcium et phosphore sont de : 0,46, 0,37 et 0,004 % respectivement.

#### ➤ Mastic

Mastic d'odeur forte, en forme jaune qui est obtenue par incision du tronc est formée de 80 à 90% d'acide mastique et de 10 à 20% de masticine (Garnier et al., 1961 ; Bayer et al., 1987 ; Castola et al., 2000 ; Kordali et al., 2003). L'huile essentielle de mastic est un liquide incolore, d'odeur balsamique très prononcée, cette essence est

formée principalement de  $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -cymène (Castola et al., 2000; Dafrera et al., 2002) et triterpénoïdes (Assimopoulou et al., 2005).

### III.5. L'huile essentielle

L'huile essentielle représente 0,14- 0,17% du poids des feuilles de *Pistacia lentiscus*. Les études phytochimiques effectuées sur les huiles essentielles obtenues à partir des feuilles de lentisque des régions d'Alger, de Tizi-Ouzou et d'Oran ont montré la présence de longifolène,  $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinene,  $\gamma$ -cadinene, trans- $\beta$ -terpinéol,  $\alpha$ -acomeol,  $\gamma$ -muurolene, Sabinene et terpinén-4-ol.

L'huile essentielle représente 0,2% du poids des fruits, les monoterpènes à savoir,  $\alpha$ -pinene,  $\beta$ -pinene,  $\beta$ -myrcene, limonène, et  $\alpha$ -phellandrène sont les composés caractéristiques de cette huile. Quelques sesquiterpènes, esters aliphatique, cétones, et des composés phénoliques (thymol et carvacrol ont été aussi identifiés (Grant et al., 1990 ; Congiu et al., 2002).

### III.6. L'huile fixe

L'huile de lentisque (dont les baies peuvent fournir 38,8 % du poids des fruits, elle contient 53% d'acide gras monoinsaturé) est de couleur vert foncé ; elle n'est entièrement liquide qu'à la température de 32 et 34 C° ; au-dessous elle laisse déposer

une matière blanche, susceptible de cristallisation, qui bientôt envahit la totalité de l'huile et la solidifie complètement (Leprieur, 1860).

Le principal acide gras est l'acide oléique (50-72%), suivie de l'acide palmitique (23,2%) et l'acide linoléique (21,7%), les autres acides gras sont retrouvés en faibles quantités ; acide palmitoléique (1.3%), stéarique (1.1%), linoléique (0.8%), gadoléique (0.2%) et arachidique (trace) ;

Quatre stérols ont été trouvés dans l'huile fixe, le  $\beta$ - sitostérol (90%), le camestérol, les stérols et le stigmastérol (Trabelsi et al., 2011).

### III.7. Les effets biologiques et thérapeutiques de *Pistacia lentiscus*

*Pistacia lentiscus* est connue pour ses propriétés médicinales depuis l'antiquité (Palevitch et Yaniv, 2000). La décoction des racines séchées est efficace contre l'inflammation intestinale et d'estomac ainsi que dans le traitement de l'ulcère (Ouelmouhoub, 2005). La partie aérienne de *Pistacia lentiscus*. Est largement utilisée en médecine traditionnelle dans le traitement de l'hypertension artérielle grâce à ses propriétés diurétiques (Scherrer et al ., 2005).

Les feuilles sont pourvues d'action anti-inflammatoire, antibactérienne, antifongique, antipyrétique, astringente, hépato-protective, expectorante et stimulante (Kordali et al ., 2003). Elles sont également utilisées dans le traitement d'autres maladies telles que l'eczéma, infections buccales, diarrhées, lithiases rénales, jaunisse, maux de tête, ulcères, maux d'estomac, asthme et problèmes respiratoires (Said et al ., 2002).

La résine de *Pistacia lentiscus* a été traditionnellement considérée comme un agent anticancéreux, en particulier contre les tumeurs du sein, du foie, de l'estomac, de la rate, et de l'utérus (Assimopoulou et Papageorgiou, 2005). Ces croyances traditionnelles sont en accord avec de récentes études montrant que mastic de Chios induit l'apoptose et dispose d'action anti-proliférateur contre les cellules cancéreuses du côlon (Balan et al., 2007).

PARTIE PRATIQUE

EXERCICES PRATIQUES

CHAPITRE I :

CHAPITRE I :

MATÉRIEL ET MÉTHODES

MATÉRIEL ET MÉTHODES

## I. Matériel et Méthodes

### I.1. Matériel végétal

Les baies mures de *P. lentiscus* ont été récoltées pendant le mois de novembre 2015 dans la région de Chétaibi (wilaya d'Annaba). Ces baies sont servies à l'extraction d'huile de lentisque. Celle-ci a été réalisée par une méthode traditionnelle par un artisan au niveau du village de Chétaibi.

### I.2. Mode d'obtention de l'huile

L'huile de lentisque est extraite de fruits du *Pistacia lentiscus* selon une méthode traditionnelle :

- ✓ **Récolte des baies de lentisque** : Le choix des fruits a été porté sur des arbustes dont le stade de pigmentation des baies était semi-noir ou noir en évitant le stade vert ou rouge. Ce dernier stade de maturité dite précoce pourrait influencer le rendement de production de l'huile ainsi que sa conservation ;
- ✓ **Effeuilage** : Cette opération a été effectuée manuellement dans le but de se débarrasser des rameaux et des feuilles récoltés avec les fruits ;
- ✓ **Lavage** : les baies ont été lavées avec de l'eau courante pour éviter d'éventuelles contamination et en éliminant les baies moisies qui flottent sur l'eau ;
- ✓ **Séchage** : les baies lavées ont été égouttées et en suite séchées dans un endroit aéré à l'abri de la lumière ;
- ✓ **Broyage et malaxage** : les baies de lentisque ont été ensuite écrasées, y comprises les enveloppes et les graines, et malaxées pour les transformer en une pâte. Un peu d'eau froide a été ajoutée en triturant soigneusement le mélange ;
- ✓ **Décantation** : le mélange obtenu a été versé dans une jarre contenant de l'eau froide. Dans cette étape l'huile a été séparée de l'eau et des déchets par décantation naturelle .L'huile remonte naturellement à la

surface puisque sa densité est inférieure à celle de l'eau. Généralement ,30 à 36 heures sont nécessaires pour cette opération ;

- ✓ **Stockage** : l'huile obtenu a été stockée dans des bouteilles en verre bien remplies (95% de leur capacité), hermétiquement fermées et gardaient au frais à l'abri de la lumière jusqu'à l'utilisation.

### I.3. Matériel biologique et conditions d'élevage

Pour cette étude nous avons utilisé 20 rats femelles de la souche Wistar revenant de l'animalerie de l'Université des frères Mentouri Constantine-1, d'un poids vif moyen de 140 g. Ces rattes ont été soumis à une période d'adaptation d'un mois environ, aux conditions de l'animalerie ; à une température de 20 °C et une photopériode naturelle.

Les rattes sont placées dans des cages en polyéthylène où elles ont accès libre à l'eau et alimentation concentré énergétiquement équilibré (voir tableau 5). Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation.

**Tableau 5.** Composition de l'alimentation pour 1 kilogramme d'aliment (ONAB).

Matière alimentaire	Quantité en g/kg d'aliment	Pourcentage (%)
<b>Mais</b>	620	62
<b>Soja</b>	260	26
<b>Phosphate</b>	16	1.6
<b>Calcaire</b>	9	0.9
<b>Cellulose</b>	10	1.0
<b>Minéraux</b>	10	1.0
<b>Vitamines</b>	10	1.0



#### I.4. Traitement des rats

Le traitement des rattes a été réalisé en deux étapes :

✓ **La 1<sup>ère</sup> étape**

Les rattes ont été divisés premièrement en deux groupes de 10 rattes chacun, où ;

- **Groupe 1** : rattes reçoivent un régime standard
- **Groupe 2** : rattes reçoivent chaque jour par gavage 2 ml/Kg de poids corporel (PC) d'huile de lentisque.

Ce traitement a été poursuivi selon les lots pendant 7 jours.

✓ **La 2<sup>ème</sup> étape**

Après 7 jours de prétraitement, chacun des groupes 1 et 2 a été séparé en deux sous-groupes de 5 rats chacun, il s'agit de :

🚩 **Groupe 1**

- **Groupe T** : rattes témoins, reçoivent toujours un régime standard.
- **Groupe AA** : rattes traitées par 2ml/kg PC d'acide acétique (8%) administré aux rattes par voie rectale (voir figure 11).

🚩 **Groupe 2**

- **Groupe PL** : rattes reçoivent toujours par gavage 2 ml/Kg PC d'huile de lentisque.
- **Groupe PL+AA** : rattes reçoivent par gavage 2 ml/Kg PC d'huile de lentisque, et après 1 heure de temps les rattes reçoivent 2 ml d'acide acétique par voie rectale.

Ce traitement a été poursuivi pendant 3 jours.

La Figure 12 schématise les différentes étapes des protocoles réalisés dans notre l'expérimentation.

## **I.5. Sacrifices et prélèvements des organes**

### **I.5.1. Prélèvement sanguin**

À la fin de période de traitement (10 jours) les rattes de chaque groupe sont sacrifiées, le sang est immédiatement recueilli dans des tubes polyéthylènes étiquetés, contient l'anticoagulant EDTA, pour déterminer la formule de numération sanguine (FNS) et la vitesse de sédimentation (VS).

### **I.5.2 Prélèvement des organes**

Certains organes ; les intestins, foie, reins, estomac, cœur et les poumons, ont été prélevé et pesés pour déterminer le poids relatif puis stockés au congélateur, concernant l'intestins une partie de cet organe a été fixé dans formole afin de réaliser des coupes histologiques.

Le pH d'estomac a été déterminé à l'aide des bandelettes de pH.

## **I.6. Etude histologique**

Les coupes histologiques ont été réalisées à laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique d'Annaba par DR N. BEHAR-BENOSMANE. La technique utilisée est celle décrite par (Houlod, 1984) qui comporte les étapes suivantes :

### **➤ Fixation**

La fixation des échantillons a été faite dans formol Les prélèvements réalisés sont alors mis dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage des liquides.

➤ **Déshydratation des échantillons**

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

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

Les pièces sont alors plongées dans des bains de paraffine liquide. Les tissus étant maintenu et imbibés de paraffine, viennent alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. Cette opération fait appel à des appareils « dits à inclusion » refermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc de paraffine contenant le tissu. La réalisation des coupes minces de quelques microns (5 µm en moyenne) est possible grâce à des appareils spéciaux appelés « Microtomes ». Ces coupes sont étalées sur des lames porte-objet, dépliées et fixés sur la lame par l'utilisation d'une eau gélatineuse chauffée.

➤ **La coloration**

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

- ✓ Déparaffiner et hydrater les lames à l'eau du robinet puis rincer à l'eau distillée.

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

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

### **I.7. Traitement statistique des résultats**

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type moyen (Moy  $\pm$  SEM), la comparaison entre les différents groupes est effectuée après une analyse de la variance (ANOVA), les moyennes sont comparées deux à deux par un test de Student.

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel MINITAB (Version 13.31).

Les différences sont considérées comme :

- Significatives lorsque ( $P \leq 0,05$ ).
- Hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0,01$ ).
- Très hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0,001$ ).

CHAPITRE II :  
RÉSULTATS

## II. Résultats d'expérimentation

### II.1. Etude pondérale

#### II.1.1. Action sur la croissance corporelle

Nos résultats montrent une légère baisse du gain de poids corporel chez le lot traité par acide acétique par rapport au groupe témoin, tandis que, on n'enregistre aucune différence significative du poids corporel chez les lots traités par l'huile de lentisque et par la combinaison (PL/AA) comparant aux rats témoins (voir tab.6, fig13)

#### II.1.2. Action sur le poids relatif de certains organes

Nous avons suivi la variation des poids absolu (PA) et relatif (PR) des organes suivants ; le foie, les reins, le cœur, poumon, estomac et intestin chez les rattes témoins et traité par acide acétique, l'huile de lentisque et combinaison (PL / AA).

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une augmentation hautement significative ( $P \leq 0,01$ ) de poids relatif de foie chez le groupe traité par l'acide acétique comparativement au groupe témoin. Par ailleurs, on note une diminution significative ( $P \leq 0,05$ ) chez le groupe traité par combinaison (PL/AA) par rapport au groupe traité par l'acide acétique.

Concernant le poids relatif des intestins il y a une augmentation significative ( $P \leq 0,05$ ) chez le groupe traité par l'acide acétique comparativement au groupe témoin. Par contre, la comparaison entre le groupe traité par la combinaison (PL/AA) et traité par AA seul a révélé une diminution hautement significative ( $P \leq 0,01$ ).

Par ailleurs, aucune variation significative des poids relatif des organes (cœurs, reins, poumons et estomac) chez tous les groupes traités, que ce soit par rapport au groupe témoin, ou bien par rapport au groupe traité par l'acide acétique.(Voir tab. 6, et fig. 14).

**Tableau 6.** Variation de poids corporel PC (g) et de poids relatif PR (g/100 g de poids corporel) des organes (Foie, reins, cœur, poumons, et intestin) chez les rattes témoins et traités par l'huile de lentisque et la combinaison (PL / AA).

Paramètres	Lots expérimentaux			
	T	AA	PL	PL/AA
Poids initiales (g)	159,6±22,96	142,2±41,69	142,8± 35,96	140,4±35,80
Poids finales (g)	168,4±15,27	147,4±39,67	157,6±33,82	158,6±26,10
Gain de poids (g)	+8,8	+5,2	+14,8	+18,2
PR du foie	3,82±0,31	4,46±0,31 **	3,50±0,30	4,04±0,27 #
PR des reins	0,716±0,11	0,728±0,10	0,708±0,11	0,75±0,11
PR d'estomac	0,76±0,14	0,878±0,15	0,704±0,15	0,68±0,15
PR du cœur	0,392±0,06	0,368±0,06	0,378±0,04	0,35±0,07
PR de poumons	1,074±0,16	1,186±0,19	1,322±0,21	1,34±0,19
PR intestins	8,426±0,43	9,298±0,70 *	7,468±1,00	7,63±0,91 ##

Différence significative comparant au groupe témoin : \*P ≤ 0,05 ; \*\* P ≤ 0,01 ; \*\*\* P ≤ 0,001.

Différence significative comparant au groupe traité par l'acide acétique : #P ≤ 0,05 ; ##P ≤ 0,01 ; ### P ≤ 0,001.

### II.1.3. Action sur le pH d'estomac et longueur d'intestin

Le traitement statistique des résultats a montré une diminution significative ( $P \leq 0,05$ ) de pH d'estomac chez les rattes traité par l'acide acétique et aucune différence significative chez les rattes traitées uniquement par huile de lentisque et par la combinaison (PL / AA) comparativement au groupe témoin.

Cependant, la comparaison entre le groupe traité par la combinaison (PL/AA) et traité par AA seul a révélé une augmentation significative ( $P \leq 0,05$ ) chez les rattes traitées par (PL/AA).

Concernant la longueur de l'intestin il y a une diminution significative ( $P \leq 0,05$ ) chez le groupe traité par l'acide acétique comparant au groupe témoin. Par ailleurs,

le prétraitement par l'huile de lentisque a augmenté significativement ( $P \leq 0,05$ ) la longueur des intestins comparativement aux rattes traitées par l'acide acétique seul (voir tab 7 et fig 15).

**Tableau 7.** Variation de pH d'estomac, longueur d'intestin chez les rattes témoins et traités par l'huile de lentisque et la combinaison (PL / AA).

Paramètres	Lots expérimentaux			
	T	AA	PL	PL/AA
Longueur des intestins	109,6±5,68	101±5,74 *	113,6±5,59	108,8±5,44 #
pH estomac	6,4±0,54	5,6±0,54 *	6,2±0,27	6,4±0,54 #

Différence significative comparant au groupe témoin : \* $P \leq 0,05$  ; \*\*  $P \leq 0,01$  ; \*\*\*  $P \leq 0,001$ .

Différence significative comparant au groupe traité par l'acide acétique : # $P \leq 0,05$  ; ## $P \leq 0,01$  ; ###  $P \leq 0,001$ .

## II.2. Etude de quelques paramètres hématologiques

### II.2.1. Globules blancs, lymphocytes, MID et neutrophiles

Le traitement statistique de nos résultats révèle une augmentation hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) des globules blancs, des lymphocytes, très hautement significative ( $p \leq 0.001$ ) de MID et significative ( $p \leq 0.05$ ) des neutrophiles chez les rats traités par l'acide acétique comparativement au groupe témoin.

En revanche, aucune différence significative de globules blancs, des lymphocytes, des MID et des neutrophiles chez les rats traités uniquement par huile de lentisque et par combinaison (PL/AA) en comparant au lot témoin.

Par contre, l'huile de lentisque administrée avant et pendant le traitement par l'acide acétique a significativement amélioré certains paramètres hématologiques (Globules blancs, lymphocytes, MID et neutrophiles) qui ont été perturbés en présence de l'acide acétique en comparant le groupe traité par (PL/AA) et traité par l'acide acétique seul (voir tab8, et fig16).



### II.2.2. Globules rouges, hémocrite, HGB et plaquettes

Nos résultats révèlent que le traitement par l'acide acétique provoque ; une augmentation très hautement significative ( $p \leq 0.001$ ) d'hémocrite, HGB et hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) des globules rouges et une diminution significative ( $p \leq 0.05$ ) des plaquettes comparativement au groupe témoin, et on a noté aussi une augmentation significative ( $p \leq 0.05$ ) des globules rouges, d'hémocrite, HGB chez les rattes traitées par la combinaison (PL/AA) comparativement au groupe témoin.

Par ailleurs, Concernant la comparaison entre le groupe traité par la combinaison (PL/AA) et traité par AA seul a révélé une diminution significative ( $p \leq 0.05$ ) des globules rouges, d'hémocrite, HGB et augmentation significative ( $p \leq 0.05$ ) des plaquettes (voir tab 8 et fig 16).

**Tableau 8.** Variation de quelques paramètres hématologiques chez les rattes témoins et les traités ; par l'huile de lentisque, l'acide acétique et à la combinaison (PL/ AA) après 10 jours de traitement.

Paramètres	Les lots expérimentaux			
	T	AA	PL	PL+AA
Globules blanc	14.03±4.04	23.16±4.01 **	14.92±5.35	13.82±2.28 ###
Lymphocytes	8.06±1.67	13.2±2.01 **	9.24±0.76	8.32±2.06 ##
MID	1.30±0.32	2.53±0.41 ***	1.25±0.20	1.06±0.18 ###
Neutrophiles	4.66±1.56	7.55±1.62 *	4.05±2.21	4.02±1.18 ###
Plaquettes	516±8.63	501.33±7.82 *	518.65±9.21	513.6±8.5 #
Globules rouge	5.57±1.02	7.55±0.58 **	6.68±0.27	6.91±0.19 *,#
Hématocrite	38.63±1.93	51.86±3.84 ***	46.82±1.98	47.30±0.56 *,#
HGB	11.43±0.89	16.5±1.92 ***	14.47±0.38	14.45±0.53*,#
VGM	68.6±2.80	68.76±1.32	68.76±2.27	68.60±2.75

Différence significative comparant au groupe témoin : \*P ≤0,05 ; \*\* P ≤0,01 ; \*\*\* P ≤ 0,001.

Différence significative comparant au groupe traité par l'acide acétique : #P ≤ 0,05 ; ##P ≤ 0,01 ; ### P ≤0,001.

### II.3. Etude de La vitesse de sédimentation

Le traitement statistique des résultats de la première heure a montré une augmentation significative ( $P \leq 0,05$ ) chez les rattes traitées par l'acide acétique et par la combinaison (PL / AA) comparativement au groupe témoin.

Concernant la deuxième heure nos résultats révèlent une augmentation hautement significative ( $p \leq 0,01$ ) chez les rattes traitées par l'acide acétique comparativement au groupe témoin. Par contre, il y a une diminution significative ( $P \leq 0,05$ ) chez les rattes traitées par (PL/AA) comparativement aux rattes traitées par l'acide acétique seul (Voir tab 9., et fig 17).

**Tableau9.** Variation de la vitesse de sédimentation chez les rattes témoins et les traitées ; par l'huile de lentisque, l'acide acétique et à la combinaison (PL/ AA) après 10 jours de traitement.

VS	Les lots expérimentaux			
	T	AA	PL	PL+AA
1 <sup>ere</sup> heure	1,5±0,14	5 2,5±0,22* 2	1,5±0,28	2,42±0.24*
2 <sup>eme</sup> heure	1,5±0,42	5 1,5±0,56** 2	1,5±0,70	1,5±0,42#

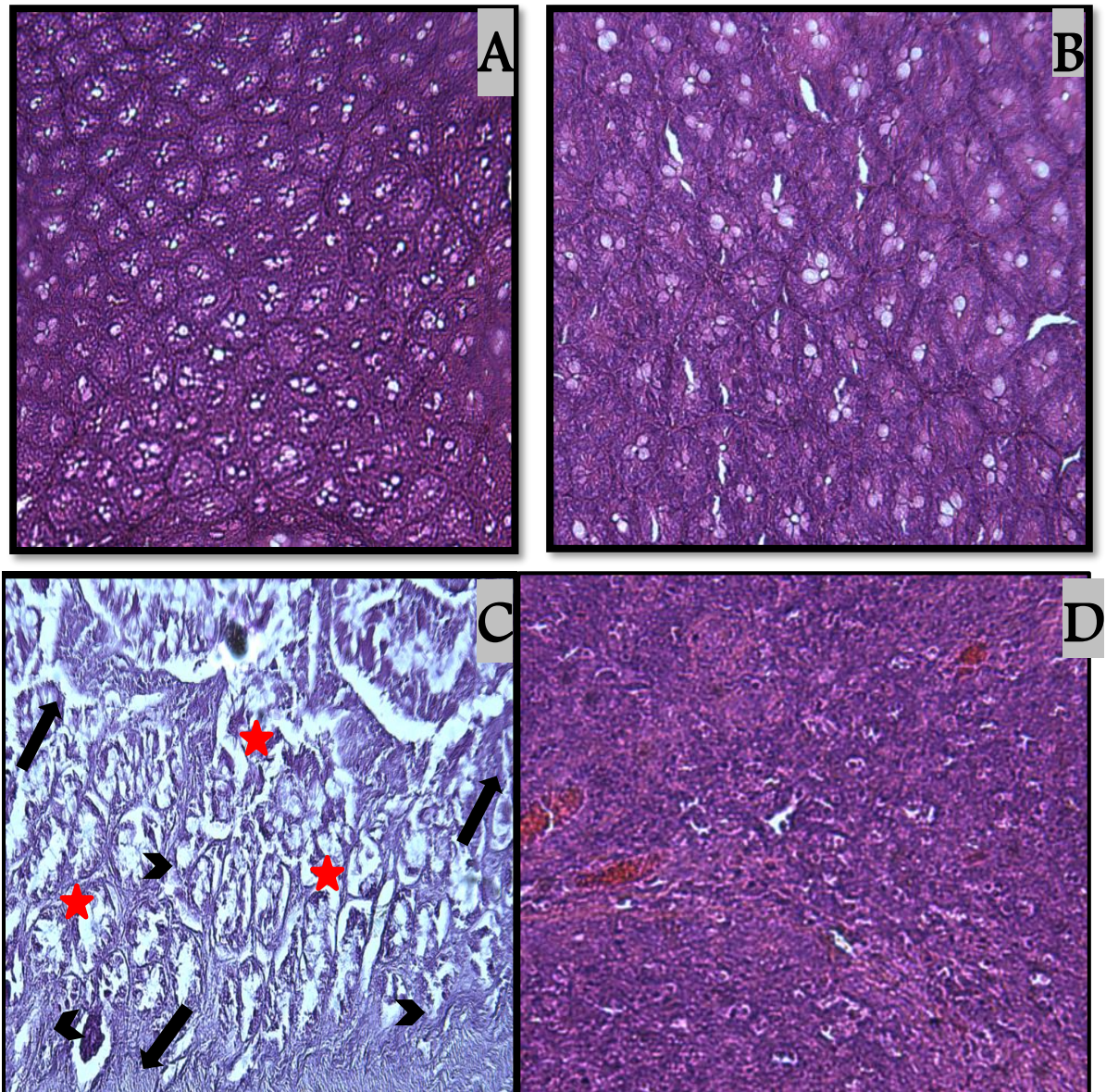
Différence significative comparant au groupe témoin : \* $P \leq 0,05$  ; \*\*  $P \leq 0,01$  ; \*\*\*  $P \leq 0,001$ .

Différence significative comparant au groupe traité par l'acide acétique : # $P \leq 0,05$  ; ## $P \leq 0,01$  ; ###  $P \leq 0,001$ .

### II .4. L'étude histologique

L'observation microscopique des intestins (colon) des rattes traitées par l'acide acétique a montré de profonds changement histo-pathologique ; une rupture de l'épithélium intestinal avec ablation des cryptes, la présence d'ulcération, et une infiltration de cellules inflammatoires dans la muqueuse (voir figure 18.C).

Par ailleurs, ces altérations histologiques ont été visiblement réduites par le prétraitement par huile de lentisque avant et pendant l'administration de l'acide acétique (voir Figure 18.D).



**Figure 18.** Coupes histologiques des intestins (colon) colorées à Hématéine-Eosine : (A) rat témoin, (B) traité par l'huile de *Pistacia lentiscus*, (C) traité par l'acide acétique (D) traité par la combinaison PL/AA (H & E 10 X).

—→ Une rupture de l'épithélium intestinal avec ablation des cryptes, ★ la présence d'ulcération, ➤ une infiltration de cellules inflammatoires dans la muqueuse

CHAPITRE III :  
CHAPITRE III :

DISCUSSION  
DISCUSSION

## Discussion

Notre étude est réalisée avec une dose de 2ml/Kg de l'huile de *Pistacia lentiscus* et de dose de 2ml/ kg d'acide acétique en se référant respectivement aux travaux effectués par (Djerrou, 2014 ; Klibet et al., 2015 ; Maameri et al., 2015) et (Kolgazi et al., 2013).

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

Dans un premier temps, d'après les résultats obtenus dans notre expérimentation, l'administration de 2 ml/kg d'acide acétique par voie rectale chez les rattes de la souche Wistar a provoquée ;

➤ Une diminution de la croissance corporelle par rapport à celle des témoins. Le changement du poids corporel est utilisé comme un indicateur des effets indésirables des composés chimiques (Hilaly et al., 2004). La perte du poids est corrélée à l'état physiologique de l'animal. Cette réduction du poids peut être expliquée aussi par une réduction de la consommation des aliments, et les possibilités d'interactions dose/absorption et par la diminution de la quantité de nourriture absorbée.

➤ Augmentation du poids relatif des organes (foie, intestin). En effet, cette augmentation du poids relatif de foie peut être liée à une congestion par réservation du sang dans le foie (Rasekh et al., 2008). La perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique induit une augmentation en contenu péritonéal de prostaglandine (PGE<sub>2</sub>α et PGF<sub>2</sub>α), sérotonine et histamine (Chen-Xiao et al., 2011). Ceci conduit à une dilatation des artérioles et des veinules et une augmentation de la perméabilité vasculaire (Vogel et Vogel, 1997), une contraction et une séparation des cellules endothéliales en exposant la membrane

basale, et par conséquent, l'extravasation des protéines plasmatiques vers la cavité péritonéale (Choi et al., 2006 ; Okoli et al., 2007).

➤ L'inflammation colique se caractérise par une rétraction du colon (Jurjus et al., 2004 ; Solomon et al., 2010). Dans notre expérimentation on a observé cette réduction de la longueur des intestins au cours du traitement par l'acide acétique pendant 3 jours à 8%, ce qui confirme les données bibliographiques précédemment publiées

L'analyse de nos résultats a montré aussi que le traitement des rattes par l'acide acétique a provoqué une augmentation importante des GB, Lym, MID, Neut, GR, HCT et HGB et une diminution significative des PLT par rapport aux témoins.

L'augmentation des érythrocytes et des leucocytes chez les rattes traitées par l'acide acétique on peut la corrélérer à la surproduction des éléments de régulation de l'hématopoïèse tels que ; les Colony-stimulating factor (CSF), l'Erythropoietin (EPO), la Thrombopoietin (TPO) par les macrophages et les cellules stromales de la moelle osseuse et fournissant ainsi un environnement local favorable pour l'hématopoïèse (Chang-Gue et al., 2003 ; Udut et al., 2005). Cette augmentation est associée à une élévation du taux d'hémoglobine et d'hématocrite chez les rattes, indiquant ainsi une hyperchromie (l'augmentation de la concentration d'hémoglobine dans les globules rouges) (Bain, 2006).

En ce qui concerne, la diminution du taux des plaquettes chez les rattes traitées par l'acide acétique indique que ce dernier a un effet sur la production des plaquettes, où il a induit la thrombopénie (réduction du nombre de plaquettes dans le sang). En outre, avec cette thrombopénie, il y a un risque accru de saignements (Slichter, 2004 ; James et al., 2010). Cet effet est parmi les preuves d'effets toxiques sur l'hématopoïèse.

L'augmentation de la VS traduit habituellement la présence d'un état inflammatoire ou Infectieux (Weill et al., 2003). Ce qui explique d'ailleurs l'augmentation de la VS dans notre expérimentation après l'administration de l'acide acétique chez les rattes.

L'observation microscopique des intestins (côlon) des rattes traitées par l'acide acétique a montré de profonds changement histo-pathologique ; une rupture de l'épithélium intestinal avec ablation des cryptes, la présence d'ulcération, et une infiltration de cellules inflammatoires dans la muqueuse, ce qui concorde les travaux réalisés par (Simkin et al., 2000 ; Kolgazi et al., 2013 ; Ashry et al., 2016). Par ailleurs, ces altérations histologiques ont été visiblement réduites par le prétraitement par huile *Pistacia lentiscus* avant l'acide acétique, et il a assuré une muqueuse presque totalement saine (voir Figure 18).

Dans un second temps, d'après les résultats obtenus dans notre expérimentation, on peut dire aussi que le prétraitement par l'huile *Pistacia lentiscus* avant l'exposition à l'acide acétique a fourni une protection significative aux paramètres étudiés (poids corporel, les poids relatifs de certains organes cibles, VS, quelques paramètres hématologiques et même au niveau des coupes histologiques) qui ont été altérés en présence d'acide acétique seul.

L'effet protecteur de l'huile de *Pistacia lentiscus* est probablement dû à sa richesse en composés bénéfiques qui ont un pouvoir antioxydant puissant, ces composés jouent certainement un rôle important *in vivo*, en particulier ; les acides gras saturés et mono-insaturés (Djerrou, 2014), les polyphénols compris les flavonoïdes, anthocyanines, et les tanins (Bhourri et al., 2010),  $\alpha$ -tocopherol (Kivçak et Akay, 2005 ; Dhifi et al., 2013), les stérols et les terpènes (Gardeli et al., 2008).

La présence de tanins, anthocyanines, et flavonoïdes dans les fruits de *Pistacia lentiscus* participe à cet effet anti-inflammatoire, ces composés ont le pouvoir d'inhiber la production de médiateurs pro-inflammatoires tel que les leucotriènes, et les prostaglandines (PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> et PGE<sub>2</sub>). Les tanins contribuent probablement à cet



effet en inhibant la voie MAPK, ainsi que l'expression et la fixation du NF- $\kappa$ B, d'où l'inhibition de l'expression des gènes pro-inflammatoires et la production des 50 médiateurs inflammatoires comme le NO (Glaser et al., 1995 ; Chandra et al., 2007 ; da Silva et al., 2008). La présence des anthocyanidines permet d'expliquer la diminution de la perméabilité vasculaire, en effet, les anthocyanines réduisent la fragilité et perméabilité capillaire deux fois plus que la rutine, dans l'intensité et la durée. Aussi, les anthocyanines empêchent la libération et la synthèse de composés pro-inflammatoires tels que ; histamines, sérines, protéases, prostaglandines, et leucotriènes.

Wang et ses collaborateurs. (1999) ont montré que la cyanine inhibe les deux isoformes COX-1 et COX-2. Ces travaux ne montrent pas seulement un effet anti-inflammatoire excellent comparé au AINS (supérieur à l'aspirine), mais une meilleure inhibition de la COX-2. Finalement, plusieurs acides gras tel que l'acide linoléique, acide myristique, acide palmitique, et acide stéarique, tous présents dans les fruits de *Pistacia lentiscus*, sont capables d'inhiber l'activité de la COX-1 et COX-2 (Calixto et al., 2003).

En plus de leurs inhibitions de la production des médiateurs pro-inflammatoires, les métabolites secondaires des fruits de *Pistacia lentiscus* inhibent le recrutement des neutrophiles vers la cavité pleurale par l'inhibition de l'expression des molécules d'adhésions sur la paroi des cellules endothéliales des veines (Anné et al., 1994). Les flavonoïdes inhibent la migration des leucocytes en bloquant leur adhésion à la paroi vasculaire (Manthey, 2000 ; Middleton et al., 2000). Cet effet serait dû à l'inhibition de la synthèse de l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ , principaux inducteurs de l'expression des molécules adhésives sur la paroi vasculaire (Cho et al., 2000). Il a été rapporté en effet, que la quercétine bloque l'adhésion des leucocytes à la paroi endothéliale des veines ombilicale par l'inhibition de l'expression des ICAM-1 (Anné et al., 1994).

Les fruits de *Pistacia lentiscus* se caractérisent par la présence d'acide gallique et l'acide digalliques (Bhourri et al., 2010). L'acide gallique à son tour inhibe la

---

migration des leucocytes en inhibant les molécules d'adhésion VCAM-1, ICAM-1, et E-selectin dans les cellules endothéliales vasculaires, cette inhibition est dû à l'inhibition l'IL-1, TNF $\alpha$  et le NF- $\kappa$ B (Takatoshi et al., 1999).

Prenant ces données ensemble, l'huile de *Pistacia lentiscus* exerceraient leur effet anti-inflammatoire par :

- ✓ La réduction de la production des médiateurs inflammatoires impliqués dans le déroulement des étapes de la réaction inflammatoire aiguë.
- ✓ La diminution de la perméabilité vasculaire.
- ✓ L'augmentation de la capacité antioxydante des cellules.

CONCLUSION ET  
PERSPECTIVES

En conclusion, nos résultats montrent dans un premier temps que l'administration de l'acide acétique à 2 ml/kg de poids corporel par voie rectale chez les rattes pendant 3 jours, a provoqué des perturbations dans la plupart des paramètres étudiés.

- ✓ Une diminution du poids corporel durant la période de traitement ;
- ✓ Une augmentation de poids relatif des organes étudiés (Foie, intestin) ;
- ✓ Diminution de pH d'estomac et la longueur d'intestin ;
- ✓ Une augmentation de vitesse de la sédimentation.

À propos de l'étude des paramètres hématologiques, l'administration de l'acide acétique, a provoqué :

- ✓ Une augmentation du nombre de Globules blancs, lymphocytes, MID et neutrophiles ;
- ✓ Une augmentation Globules rouges, hématocrite, HGB et plaquettes.

L'étude histologique des intestins, montre que les effets néfastes de l'acide acétique s'est manifeste par des atteintes tissulaires. En effet, les observations microscopiques illustrent l'apparition d'une rupture de l'épithélium intestinal et une infiltration de cellules inflammatoires dans la muqueuse.

Par ailleurs, Le prétraitement des rattes par 2 ml/kg de poids corporel d'huile *Pistacia lentiscus* avant et pendant l'administration de l'acide acétique a améliorée la plupart des paramètres étudiés et a atténué l'inflammation colique. Cette amélioration est due aux propriétés thérapeutiques de l'huile *Pistacia lentiscus* qui contienne plusieurs composés bénéfiques et qui ont un pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire puissant, ce qui supporte son usage traditionnel pour le soulagement de diverse affections inflammatoires. Ces composés agissent par différents mécanismes :

- ✓ La réduction de la production des médiateurs inflammatoires impliqués dans le déroulement des étapes de la réaction inflammatoire aiguë :
- ✓ La diminution de la perméabilité vasculaire ;
- ✓ L'augmentation de la capacité anti-oxydante des cellules.

Les résultats de notre travail ouvrent d'autres nouvelles voies de recherche notamment, le dosage de certains paramètres du stress oxydatif (GSH, GPx, SOD...) et de l'inflammatoire (CRP). Parallèlement il pourrait être aussi intéressant d'extraire et de déterminer toutes les molécules bioactives de l'huile *Pistacia lentiscus* pour mieux caractériser ces effets protectrices.

# BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

**A**lyafi ,J. (1979). Approche systématique et écologie du genre *Pistacia* L. dans la région Méditerranéenne. Thèse de Docteur de 3<sup>ème</sup> Cycle. Faculté des Sciences et Techniques. St Jérôme, Marseille P.

Anné ,S., Agarwal ,M., Nair ,MP., Schwartz ,SA., Ballow ,M., Kandaswami ,C and Middleton ,E Jr. (1994). Inhibition of endotoxin-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte adhesion to endothelial cells by plants flavonoids quercetin. *J Allergy Clin Immunol*, 93, 276.

Assimopoulou, A.N., Zlatanov, S.N. and Papageorgiou, V.P. (2005). Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrates. *Food Chemistry*, 92 : 721- 727.

**B**ain, B.J. (2006). *Blood cells a practical guide*. Ed Blackwell, Australia, pp. 71-89.

Balan ,K.V., Demetzos ,C., Prince, J., Dimas, K., Cladaras ,M., Han, Z., Wyche, J.H., Pantazis ,P. (2005). Induction of apoptosis in human colon cancer HCT116 cells treated with an extract of the plant product. Chios mastic gum. *In Vivo* 19, 93-102.

Barnes Peter, J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids molecular.

Baudy Charlotte. (2008). Intérêt du dosage de la protéine C-réactive par microméthode dans la prise en charge de l'enfant fébrile sans point d'appel infectieux : étude prospective de 95 patients. Thèse de doctorat. UNIVERSITE PARIS DESCARTES (PARIS 5) Faculté de Médecine; 13, 14p.

Bayer, E., Buttler, K.P., Finkenzeller, X and Grau, J. (1987). Guide de la flore méditerranéenne, caractéristiques, habitat, distribution et particularité de 536 espèces. La Martinière Groupe, p : 94.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Belfadel, F.Z. (2009). Huile de fruits de *Pistacia lentiscus* Caractéristiques physicochimiques et effets biologiques (Effet cicatrisant chez le rat). Mémoire de magistère de l'université Mentouri Constantine.

Belhadj, S. (2000). Les pistacheraies algériennes : Etat actuel et dégradation, Centre Universitaire de Djelfa, Algérie. 108 p.

Bergendi, L., Benes, L., Duracková, Z., Ferencik, M. (1999). Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 65 :1865-1874.

Bhourri, W., Derbel, S., Skandrani, I., Boubaker, J., Bouhlef, I., Mohamed, B., Sghaier, M., Koumaya Kilani, Anne, M., Mariotte, Marie G., Dijoux-Franca, Kamel Ghedira and Leila Chekir Ghedira. (2010). Study of genotoxic, antigenotoxic and antioxidant activities of the digallic acid isolated from *Pistacia Lentiscus* fruits. *Toxicol In Vitro*, 24, 509-515.

Bianchi, M. E. (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*, 81, 1-5.

Blain, Jouzeau, Netter and Jeandel (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *Rev Méd Interne*, 21, 978-88.

Bleys, J., Miller, E. R., Pastor-Barriuso, R., Appel, L. J. and Guallar, E. (2006). Vitamin and mineral supplementation and the progression of atherosclerosis : a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 84(4) :880-887.

Bonnefont-Rousselot, D., Thérond, P., Delattre, J. (2003). Radicaux libres et antioxydants. In : Delattre J, Durand G, Jardillier JC. Ed. *Biochimie pathologique : aspects moléculaires et cellulaires*. Paris : Médecine-sciences Flammarion ; p : 59-81.

Brigelius-Flohe, R. And Traber, M. G. (1999). "Vitamin E : function and metabolism." *FASEB J* 13(10) : 1145-1155.



- Calixto ,JB., Campos, MM., Otuki, MF and Santos, AR. (2003). Anti Inflammatory Compounds of Plant Origin. Part I. Action on Arachidonic Acid Pathway, Nitric Oxide and. Nuclear Factor  $\kappa$  B (NF- $\kappa$ B). *Planta Med*, 69, 973-983.
- Carocho, M, Ferreira, IC. 2013 .A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol*, 2013 ; 51 : 15-25.
- Castola,V., Bighelli,A and Casanova,J.(2000). Intraspecific chemical variability of the essential oil of *Pistacia lentiscus* L. from Corsica *Biochemical Systematics and Ecology*, 28 : 79 88.
- Cathy, C., Lee, MD. MS, and Simin Liu, MD. ScD.(2008). Role of Inflammatory Cytokines in Type 2 diabetes. *Rev. D'endocrin.* 310-268-4110.
- Chandra Jnns, Ponnappa ,Kc., Sadashiva ,Ct., Priya, Bs., Nanda ,Bl., Gowda, Tv., Vishwanath ,Bs and Rangappa ,Ks .(2007). Chemistry and structural evaluation of different phospholipase a2 inhibitors in arachidonic acid pathway mediated inflammation and snake venom toxicity. *Curr Top Med Chem*, 7, 787-800.
- Chang-Gue, S., Seung-Hyun, H., Jung-Hyo, C., Jang-Woo, S., Chin-Ho, C., Yeon-Weol, L., Chong-Kwan, C.( 2003). Induction of hemopoiesis by saenghyuldan, a mixture of Ginseng radix, Paeoniae radix alba, and Hominis placenta extracts. *Acta Pharmacologica Sinica* 24, 120-126.
- Charles,N.,Serhan,Peter, A .,Ward and Derek ,W., Gilroy .(2010).Fundamentals of Inflammation.Cambridge University Press, 2-3.
- Chen-Xiao Zhang ., Zi-Ru Dai and Qiu-Xing Cai. (2011) Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Sipunculus nudus* L. Extract. Available Online 22 July.
- Chia-Fung,K., Shun, C and Burgess ,JR. (1995). Deficiency of vitamin E and selenium enhances calcium-independent phospholipase A2 activity in rat lung and liver. *The journal of nutrition*, 125(6), 1419-1429.

Choi ,JH., Jung ,B H., Kang ,O H., Choi, H J., Park ,P S., Cho ,S ., Kim ,Y C. , Sohn, D H., Park ,H.,Lee, JH and Kwon ,D Y. (2006). The anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of ethyl acetate fraction of *Cynanchi paniculati Radix*. *Biol Pharm Bull*, 29, 971-975.

Clarkson, P.M and Thompson ,H.S. (2000). Antioxidants : what role do they play in physical activity and health .*American Journal of Clinical Nutrition*. 72(2) :637- 646.

Congiu, R., Falconieri, D., Bruno, M., Piras, A., Silvia, P. (2002). Extraction and isolation of *Pistacia lentiscus* L. Essential oil by supercritical CO<sub>2</sub>. *Flavour and Fragrance J*, 17(4), 239-244.

Cybulsky,MI.,Gimbrone,MA Jr.(1991) Endothelial expression of mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 251 : 788-791.danger. *J LeukocBiol*, 81, 1-5.

**D**a Silva, Sl., Calgarotto ,Ak., Chaar, Js and Marangoni ,S. (2008). Isolation and characterization of ellagic acid derivatives isolated from *Casearia Sylvestris* Sw aqueous extract with antipla2 activity. *Toxicon*, 52, 655-666.

DAHMANI, R.(2015).En vue de l'obtention du diplôme de Master en écologie végétale et environnement. MEMOIRE Présenté pour l'obtention du diplôme de Master en écologie végétale et environnement .

Deaton ,CHM., Marlin, DJ. (2003). Exercise-associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Pract* ; 2(3) : 278-91.

Duarte, TL., Jones, GDD. (2007). Vitamin C modulation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced damage and iron homeostasis in human cells. *Free Radical Biology and Medicine* 43 :1165-1175.

Durackova, Z., Djrolo ,F., Houngbe ,H., Avode,G., Attoulou, V., Addra ,bb., Kodjoh,N .,Avimadj,M. (2008). Oxidants, Antioxidants and oxidative stress. *Mitochondrial medicine* Gvozdjakova ; P :19-43.

Duraffourd,C., Lapraz, J. C., Chemli, R. (1997). La plante médicinale de la tradition à la science. 1er congrès Intercontinental. Tunis Ed Granche Paris. 222 p.

**E**l-Fakharany, I.I., Massoud, A.H., Derbalah, A.S., Saad Allah ,M.S. (2011). Toxicological effects of methomyl and remediation technologies of its residues in an aquatic system. *Journal of Environmental Chemistry and Ecotoxicology*. 3 :332-339.

Esraa Elsayed Ashry., Rasha Bakheet Abdellatief., Abeer Elrefaiy Mohamed ., Hassan Ibrahim.( 2016).KotbProtective Effect of Ketamine against AceticAcid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. *Pharmacology and Pharmacy*, 7, 9-18.

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

Ferradji, A. (2011). Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcoolique et aqueux des feuilles et des baies Pistacia lentiscus. Mémoire Présenté Pour l'obtention du Diplôme de Magister en biochimie Sétif.

Fourcade, O .,Sacrista, S. (2001). Utilisation des marqueurs de l'inflammation en réanimation. *Mapar* ; 616-623.

Gardeli, C., Papageorgiou, V., Mallouchos, A., Theodosis ,K and Komaitis ,M (2008). Essential oil composition of Pistacia lentiscus L. and Myrtus communis L.: Evaluation of antioxidant capacity of methalonic extracts. *Food Chemistry*, 107, 1120-1130.

**G**arg ,D.P., Kiran, R., Bansal ,A.N., Malhotra ,A And Dhawan, D.K. (2008). Role of vitamin E in mitigating methomyl acute toxicity in blood of male Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*. 31 : 487-499.

Garnier, G., Bézanger-Beauquesne, L. and Debraux, G. (1961). Ressources médicinales de la flore française. Edition, Vigot FrèresEditeurs, p : 665-666.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Gerard Abadjin ,A. (2012). Basic Pathologie.9th Ed. Properties And ConstituentsOf Xanthium Strumarium L. Phytomedicine, 14, 825–829

Ghedira, K. (2005). Flavonoids : structure, biological activities.prophylactic function and therapeutic uses. Phytothérapie, 3(4), 162-169.

Glaser, KB., Sung, MI., Hartman, Da., Lock ,YW . ,Bauer ,J., Walter, T., Carlson ,RP. (1995). Cellular and topical in vivo inflammatory murine models in the evaluation of inhibitors of phospholipase A2. Skin Pharmacol, 8, 300-308.

Grandjean, D. (2005). "Comprendre le stress oxydatif cellulaire chez le chien." Le Nouv Prat Vét 22 : 11-15.

Grant, S., Joseph, J., Brophy, V.S and Hobbs. (1990). Volatile Components of the Fruit of *Pistacia Lentiscus*. J of Food Science, 55 (5), 1325–1326.

Gulcin, I. (2012). "Antioxidant activity of food constituents : an overview." Arch Toxicol 86(3) :345-391.

Gutteridge, JM. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. Chem Biol Interact 91 :133-140.

Gutteridge, JM., Mitchell ,J. (1999). Redox imbalance in the critically ill. Br Med Bull ; 55(1) : 49-75.

**H**alliwell, B and J. M., Gutteridge. (1984). Free radicals, lipid peroxidation, and cell damage. Lancet 2 :1095.

Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidants and human diseases: curiosity, cause, or consequence. Lancet ; 344 : 721–724.

Hamad ,H., Hasan, Ibrahim ,H., Habib, Mariam., H Gonaid and Mojahidul. (2011). Comparative phytochemical and antimicrobial investigation of some plants growing in al jabal al-akhdar. J Nat Prod Plant Resour, 1 (1), 15-23.

Han ,T., Li H L., Zhang ,QY., Han, P., Zheng ,H .C., Rahman ,K and Qin, L . P. (2007).Bioactivity-Guided Fractionation For Anti-Inflammatory And Analgesic.

Hilaly, J.E., Israili, Z.H., Lyouss, B. ( 2004). Acute and chronic toxicological studies of Ajuva Iva in experimental animals. Journal of Ethnopharmacology. 91, 43-50.Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. JohnLibbeyEurotext, 2001, 55-58.

**J**ames. T., Mukinda, P., Eagles, F.K.(2010). Acute and sub-chronic oral toxicity profiles of the aqueous extract of *Polygala fruticosa* in female mice and rats. Journal of Ethnopharmacology 128 (1), 236-240.

Jurjus, A.R., N.N., Khoury and J.M., Reimund .(2004). "Animal models of inflammatory bowel disease." J Pharmacol Toxicol Methods 50: 81-92.

**K**asama, T K., Kobayashi, T., Fukushima, M.,Tabata, I., Ohno, M., Negishi, H., Ide, T.,Takahashi and Y, Niwa. (1989). Production of interleukin 1-like factor from human peripheral blood monocytes and polymorphonuclear leukocytes by superoxide anion : the role of interleukin 1 and reactive oxygen species in inflamed sites. Clin Immunol Immunopathol. 53 :439-448.

Kivçak and Akay, S. (2005). Quantitative Determination Of alpha-Tocopherol In *Pistacia Lentiscus*, *Pistacia Lentiscus* Var. Chia, and *Pistacia Terebinthus* by Tlc-Densitometry and colorimetry. Fitoterapia, 76, 62-66.

klibet,F., Boumendjel,A.,khiari,M.,El feki ,A. , cherif ,A., Messarah,M.( 2015 ). Oxydative stress-related liver dysfunction by sodium arsenite : alleviation by pistacia lentiscus oil , Pharmaceutical biology  
<http://dx.doi.org/10.3109/13880209.2015.1043562>

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Kohen, R., Nyska, A. (2002) Oxidation of biological systems : oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 30: 620-650

Koolman ,J., Rohm, KH. (1999). Atlas de Poche de Biochimie. Flammarion : Paris.

Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H and Duru, M.E. (2003). Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey. *Fitoterapia* 74 :164-167.

Krawisz,P.,Sharon and W.F.,Stenson.(1984).Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity: assessment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenterology* 87, 1344-1350 .

Kumar Vinay., Abul K Abbas., Nelson Fausto, Richard Mitchell.(2007).Robbins BasicPathology, 8th Edition, 20-60.

**L**amb., R.E and B.J. Goldstein, Modulating an oxidative-inflammatory cascade :potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. *Int J Clin Pract*, 2008. 62(7) : p. 1087-95.

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

Leprieur, M. (1860). J de médecine, chirurgie et de pharmacie, 3éme volume. Publié par la société de science médicale et naturelle de bruscelles p. 614 -615.

Luigia Longo, Scardino Anna and Vasapollo Giuseppe. (2007). Identification and quantification of anthocyanins in the berries of *Pistacia lentiscus* L., *Phillyrea latifolia* L. and *Rubia peregrina* L. *Innovative Food Science And Emerging Technologies*, 8 (3), 360- 364.

Lyn Patrick ,ND. (2006). Lead Toxicity Part II : The Role of Free Radical Damage and the Use of Antioxidants in the Pathology and Treatment of Lead Toxicity .*Altern Med Rev* 11(2) :114-127.

**M**aameri,Z.,Djerrou,Z.,Halmi,S.,Djaalab,H.,Riachi,F.,hamdipacha,Y.(2015 ).  
Evaluation of hepatoprotective effect of pistacia lentiscus l.fatty oil in rats intoxicated  
by carbon .tetrachloride international journal of pharmacognosy and phytochemical  
research ;7(2) ;251-254.

Mac Laren ,D. (2007). Advances in sports and exercise science series.  
Nutrition and Sport. 8. Antioxidants and free radicals by Close GL and Mc Ardle F.  
Elsevier.

MacPherson and C. J. , Pfeiffer.(1978). Experimental production of diffuse  
colitis in rats. Digestion 17, 135-150 .

MacPherson and C. J., Pfeiffer.(1976). Experimental colitis,Digestion 14, 442-  
452 .

Magder ,S. (2006). Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life  
Crit Care, 10, 208-216.

Mandelker, L. (2008). Introduction to oxidative and mitochondrial  
dysfunction. Vet Clin : Small Anim Practice. F. R. Oxidative stress : the role of  
mitochondria, and antioxidants, Elsevier Inc. 38 : 1-30.

Manthey, JM .(2000). Biological properties of flavonoids pertaining to  
inflammation. Microcirc, 7, 28-34.

Marner ,FJ., Freyer A and Lex, J. (1991). Triterpenoids from gum mastic, the  
resin of *Pistacia Lentiscus*. Phytochemistry 30, 3709-3712.

Masaki ,H.(2010). Role of antioxidants in the skin : anti-aging effects. J  
Dermatol Sci,; 58(2) :85-90.mechanisms.Clinical Science, 94, 557-572.

Meltem Kolgazi, a., Unal Uslu, b ., Meral Yuksel ,c., Ayliz Velioglu-Ogunc ,c.,  
Feriha Ercan ,d., Inci Alican .,a. (2013) .The role of cholinergic anti-inflammatory  
pathway in acetic 4 acid-induced colonic inflammation in the rat .Pages 9.

Middleton ,E JR, Kandaswami ,C and Heoradies ,TC. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacol Rev*, 52, 673-751.

Migdal,C And Serres, M. (2011). " [Reactive oxygen species and oxidative stress]." *Med Sci (Paris)* 27(4) : 405-412.

Morris,CD., Carson ,S. (2003). Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease : à summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 139 :56-70.

Murray., Bender .,Bothan., Kennlly., Rodwell., wiel. (2013). *Biochimie de Harper* 5 édition. De Boech supérieure s.a Paris ; p : 56.

**N**athan ,C. (2002).Points of control in inflammation *Nature*, 420, 846 852.

Nicolas Jean-François., Florence Cousin. and Jean Thivolet. (2001). *Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie.* John LibbeyEurotext. 55-58.

**O**uelmouhoub ,S. (2005). Gestion multi-usage et conservation du patrimoine forestier : cas des subéraies du Parc National d'El Kala (Algérie).

Oyanagui, Y. (1976). Participation of superoxide anions at the prostaglandin phase of carrageenan foot-oedema. *Biochem.Pharmacol.* 25 :1465-1472.

**P**alevitch, D and Yaniv ,Z. (2000). *Medicinal plants of the Holy Land*, Modan Publishing House, 9-88.

Papageorgiou ,V P., Bakola, Christianopoulou ,N M and Apazidou ,K K. (1997). Gas chromatographymass spectroscopic analysis of the acidic triterpenic fraction of mastic gum. *Journal of Chromatography*, 729, 263-273.



Parma ,NS., Kumar, P and Rajesh ,KT. (2004). Early signs of oxidative stress in wheat plants subjected to zinc deficiency. *Journal of plant nutrition*, 27(3), 451-463.

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

Powers ,S. K., Lennon ,S. L. (1999). Analysis of cellular responses to free radicals : focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* ; 58 : 1025-1033.

Powers, S. And M. Jackson. (2008). "Exercise-induced oxidative stress : cellular mechanisms and impact on muscle force production." *Physiol Rev* 88 : 1243-1276.

Prin, L., Hachulla, E., Hennache, B., Bonnotte, B., Dubucquoi, S., Abbal, M., FaurG.,Bouletreau,P.(2009).Availablefrom:  
[http://w3med.univlille2.fr/inflammation/documents/Immuno\\_1.pdf](http://w3med.univlille2.fr/inflammation/documents/Immuno_1.pdf)

**Q**uezel, P. Et Santa ,S.( 1963). *Nouvelle Flore de l'Algérie et des régions désertiques Méridionales*. Paris C.N.R.S., 2 volumes. 1170p.

**R**ahman, K.2007. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*; 2(2) : 219-36.

Rasekh,H.R.,Khoshnood-Mansourkhani,M.J.,Kamalinejad,M.(2001). Hypolipidemic effects of *Teucrium polium* in rats. *Fitoterapia* 72, 937-939.

Ratnam ,VD., Ankola ,DD., Bhardwaj ,V., Sahana ,DK., Ravi Kumar ,MNV. (2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy : A pharmaceutical perspective. *J Control Release* ; 113(3) :189-207.

Regnault, J. P. (1992). *Immunologie générale*. 5ème Edition Décarie. 278-296. *RevMéd Interne*, 21, 978-88.

Robineau,P, Mercier ,T. (2012). Quelle évaluation pour les produits phytopharmaceutiques Which assessment for plant protection products Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 6 : 927-933.

Romani ,P.,Pinelli ,C., Galardi, N., Mulinacci ,M and Tattini. (2002). Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia Lentiscus* L. Phytochem Anal. 13(2), 79-86.

Roussele,J.M.,Vignaud, P ., Hofman , F.P., Chatelet. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). G:/chapitre3inflamma..htm.

Rozenberg, O And M, Aviram. (2006). "S-Glutathionylation regulates HDL-associated paraoxonase 1 (PON1) activity." Biochemical and Biophysical Research Communications 351(2) : 492-498.

**S**aadoun, S.N. (2002). Types stomatiques du genre *Pistacia* : *Pistacia atlantica* Desf. ssp. *Atlantica* et *Pistacia lentiscus* L. Natural Resources Laboratory, Cité des 300 Logements, Bt. F2, No. 183, Boukhalfa, Tizi-Ouzou, Algérie. Options Méditerranéennes, Série A, N°63. P 371.

Said ,O., Khalil ,K., Fluder ,S., Azaizeh ,H. (2002). Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region. Journal of Ethnopharmacology 83, 251-265.

Scheibmeir ,HD., Christensen, K., Whitaker, SH., Jegaethesan ,J., Clancy ,R., Pierce ,JD. (2005). A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. Intensive Crit Care Nurs ; 21(1) : 24-8.

Scherrer, A.M., Motti, R., Weckerie, C.S. (2005). Traditional plant use in the areas of monte vesole and ascea, cilento national park (compania, southern Italy). Journal of Ethnopharmacology 97, 129-143.

Sharon ,P and W. F.(1985). Stenson, Metabolism of arachidonle acid in acetic acid induced colitis in rats: similarity to human inflammatory bowel disease. Gastroenterology 88, 55-63.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Shidfar, F., Keshavarz ,A., Jallali,M., Miri ,R., Eshraghian,M. (2003). Comparison of the effects of simultaneous administration of vitamin C and omega-3 fatty acids on lipoproteins, apo A-I, apo B, and malondialdehyde in hyperlipidemic patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 73(3) :163-70.

Sies ,H. (1999). Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med* ; 27(9-10) : 916-21 stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives.

Sies, H. (1991). Oxidative stress : from basic research to clinical application. *Am J Med*, 91, 31S-38S.

Slichter, S.J.( 2004). Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfusion Medicine Reviews* 18, 153-167.

Solomon, L., Mansor ,S., Mallon ,P et al. (2010). "The dextran sulphate sodium (DSS) model of colitis: an overview." *Comp Clin Pathol* 19: 235-239.

**T**akatoshi Murase., Noriaki Kume., Tadashi Hase., Yusuke Shibuya., Yoshinori Nishizawa., Ichiro Tokimitsu and Toru Kita .(1999). Gallates inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF- $\kappa$ B and expression of leukocyte adhesion molecules in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19, 1412-1420.

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

Trabelsi, H., Olfa, A., Cherif, F., Sakouhi, P.V., Justin, R., Nathalie, B and Paul, M. (2011). Total lipid content, fatty acids and 4- desmethylsterols accumulation in developing fruit of *Pistacia lentiscus* L. growing wild in Tunisia. *Food Chemistry*. Epub.

Tremellen ,K. (2008). Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Hum Reprod Update* ; 14 : 243-258.

Troy Seidle, Sally Robinson, Tom Holmes, Stuart Creton, Pilar Prieto, Julia Scheel, and Magda Chlebus. (2010). Cross-Sector Review of Drivers and Available 3Rs Approaches for Acute Systemic Toxicity Testing. *Toxicol Sci.* 116(2) : 382–396.

Tuncman, G., et al. (2006). Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.*

**U**dut, E.V., Zhdanov, V.V., Gur'iantseva, L.A., Minakova, M.I., Dygai, A.M.(2005).Mechanisms of the erythropoiesis-stimulating effect of skullcap (*Scutellaria baicalensis*) extract. *Eksperimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiiia* 68, 43–45.

Ursini,F.,Maiorino,M.,Brigelius-Flohé,R.,Aumann,K.D,Roveri,A., Schomburg,D.,Flohé,L. (1995). Diversity of glutathione peroxidases. *Methods Enzymol* 252 :38-53.

**V**alko,M.,Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M And Mazur, M. (2006). "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer." *Chem Biol Interact* 160(1) : 1-40.

Verdü, M and Garcia-Fayos, P. (1998). Ecological causes, function, and evolution of abortion and parthenocarpy in *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae). *Can. J Bot.* 76, 134-141.

Vogel ,HG and Vogel ,WH. (1997). Drug discovery and evaluations, *Pharmacological Assays.* Springer, Berlin, 402–403.

**W**alid Ben Ameer., souadtrabelsi., Yassine El Megdiche., Sihem Ben Hassine., badreddinebarhoumi.,bèchirhammami.,Ethel Eljarrat., damiabarceló., Mohamed ridhadriss.(2013). Concentration of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in mullet (*Mugilcephalus*) and sea bass (*Dicentrarchuslabrax*) from Bizerte Lagoon (Northern Tunisia). *Chemosphere.* 90(9) : 2372-2380.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Wassmann,S.,Wassmann, K.,Nickenig, G.(2004).Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. Hyperten.Vol 44 : 381-386.

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

Wolinsky, I. (1998). Nutrition in Exercise and Sport. 3th edition. New York : CRC Press.

**Z**hang,R., M. L. Brennan, Z. Shen, J. C. Macpherson, D.,Schmitt.,C.E. ,Molenda and S. L. ,Hazen. (2002). Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. J.Biol.Chem. 277 :46116- 46122.

# FIGURES

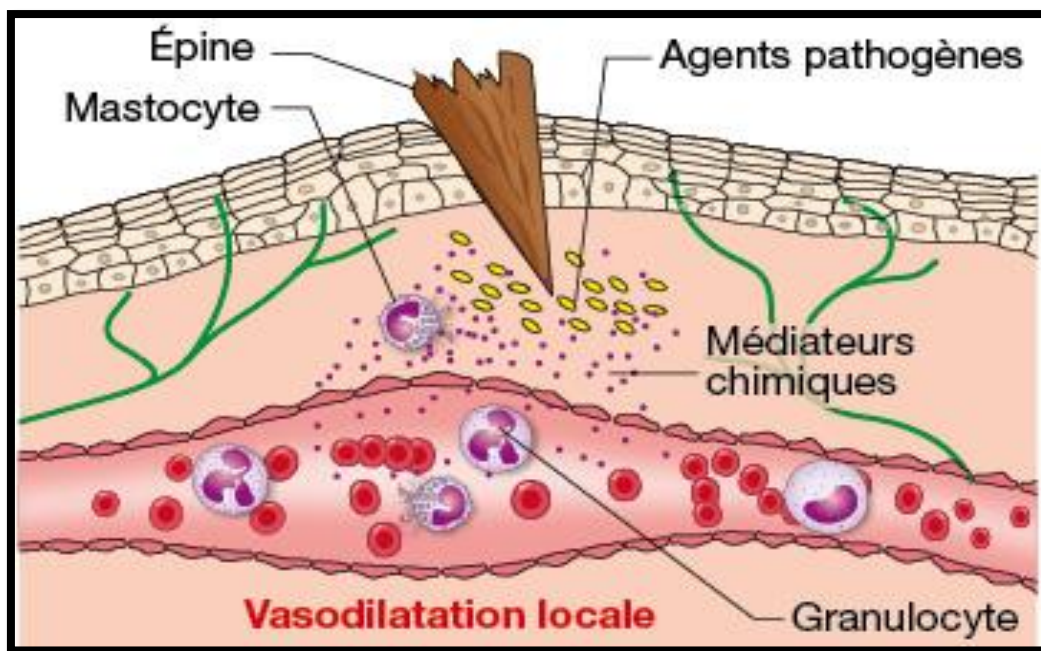
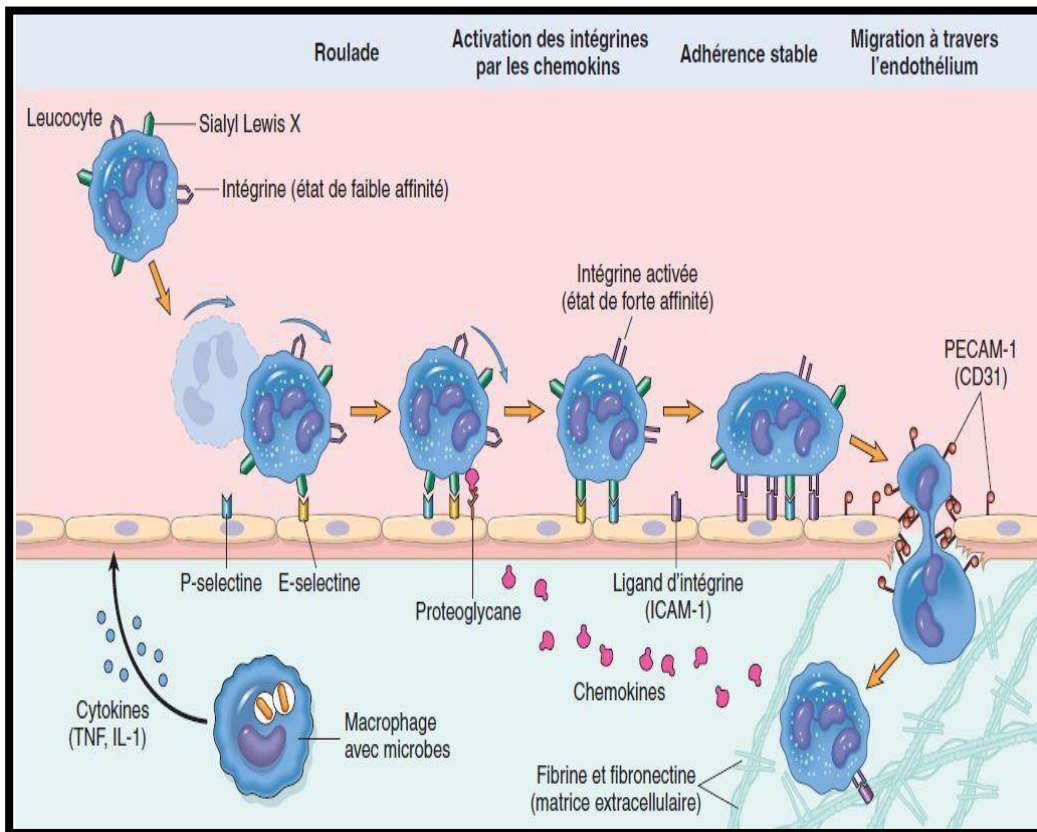
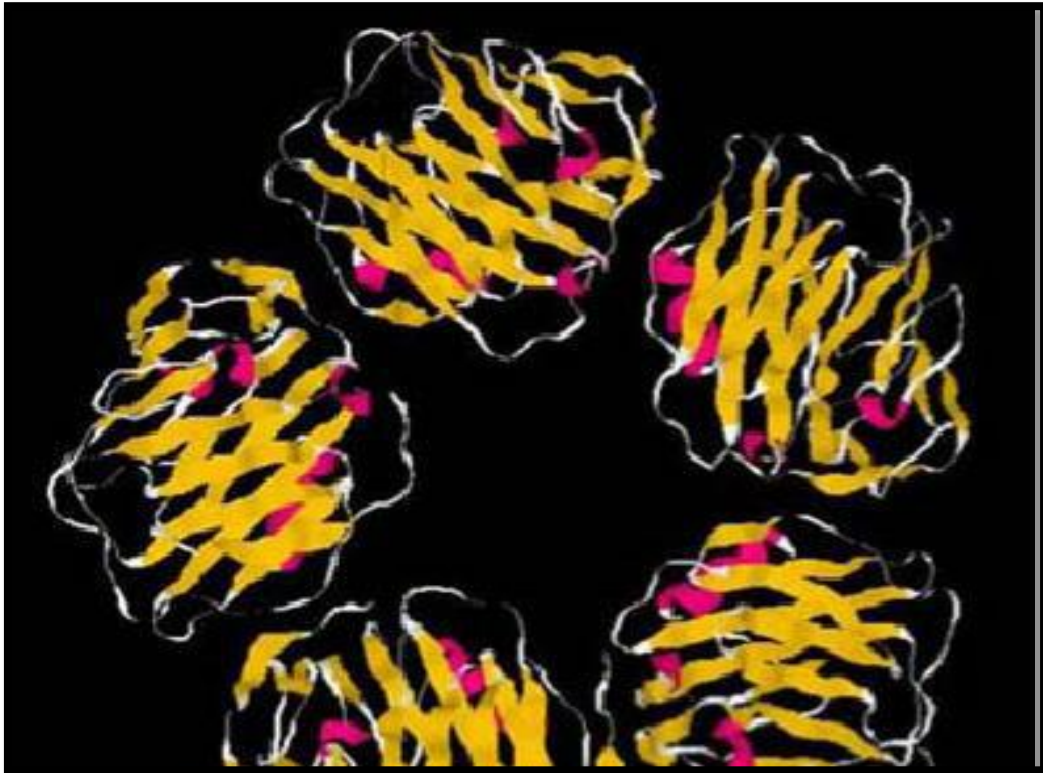


Figure 1. La réaction inflammatoire (Prin et *al.*, 2009).

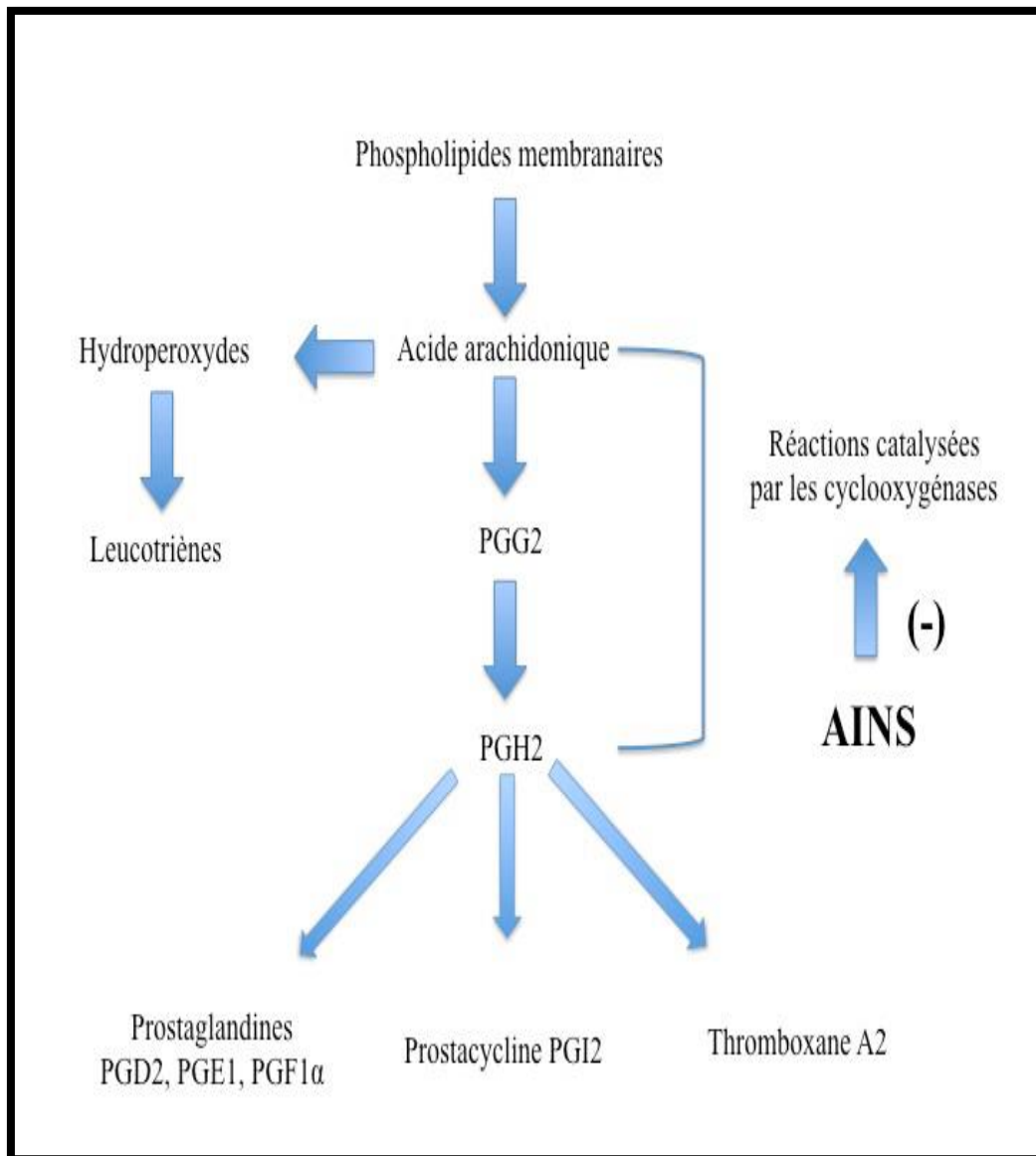


**Figure 2.** Etape de l'inflammation (Gérard abadjin, 2012).

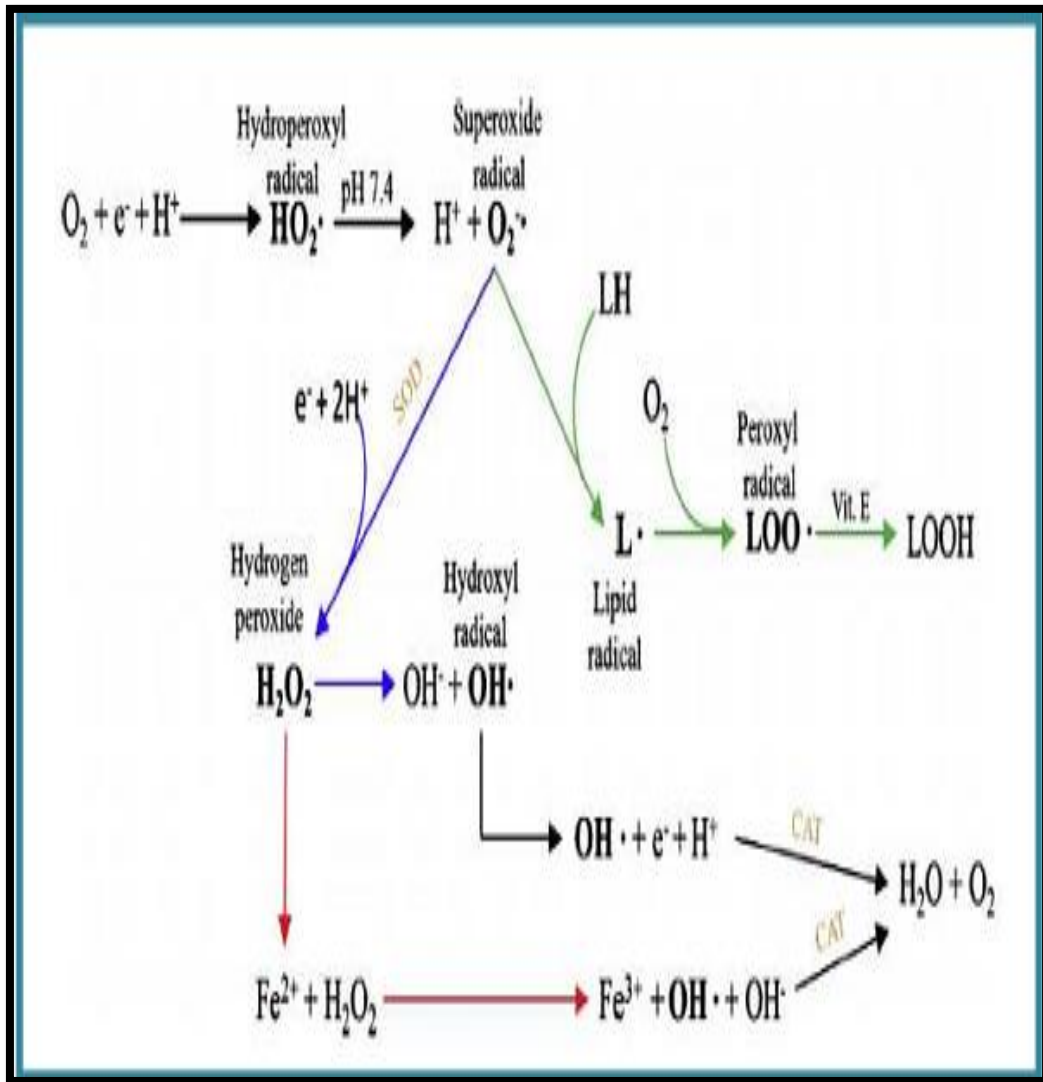




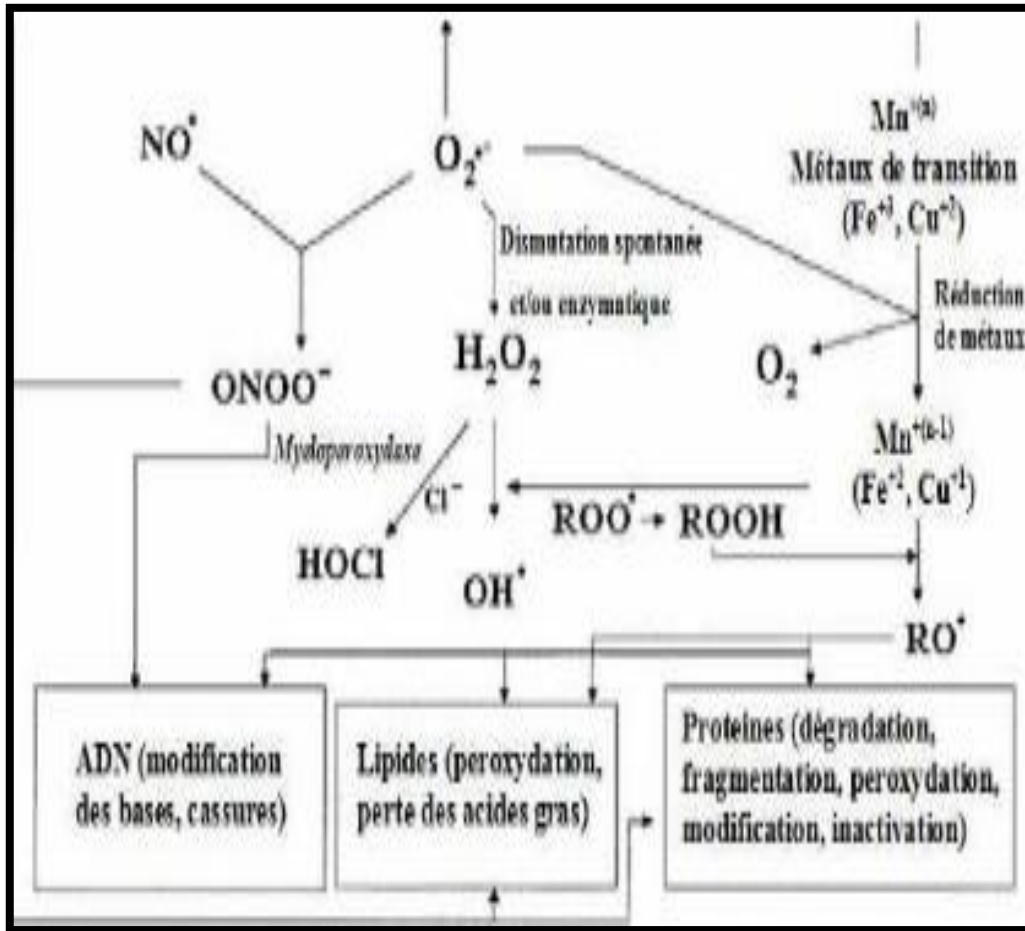
**Figure 3.** Structure en trois dimensions du pentamère de la CRP (Baudy Charlotte., 2008).



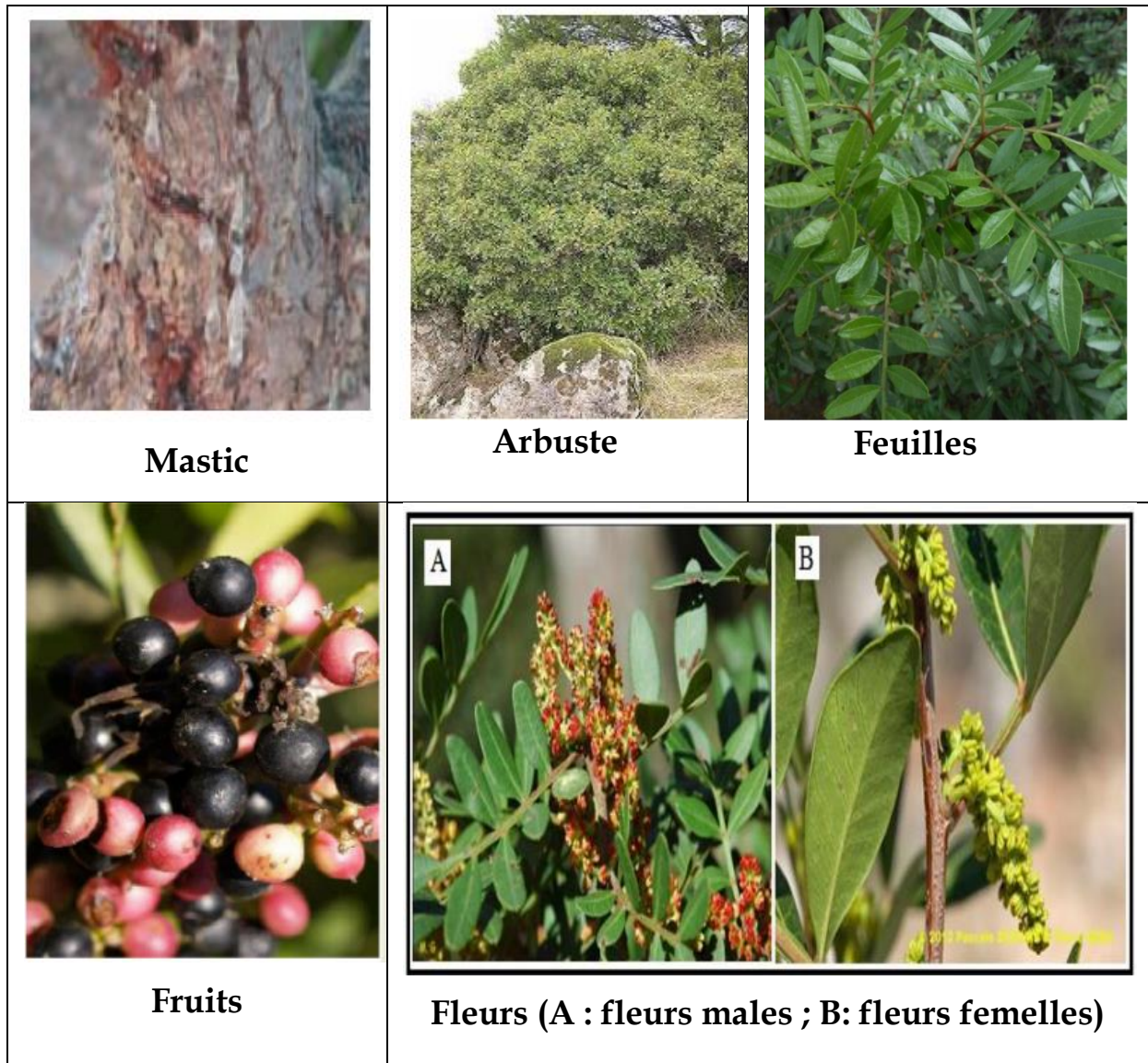
**Figure 4.** Mécanisme d'action des AINS (Nicolas *et al.*, 2001).



**Figure 5.** Les principales réactions conduisant à la production des ROS (Carocho et Ferreira, 2013).



**Figure 6.** Cibles biologiques et endommagement oxydatifs induits par les ROS  
( Kohen et Nyska, 2002).



**Figure 7.** Description botanique de *Pistacia lentiscus* (Ferradji ,2011., Dahmani, 2015).

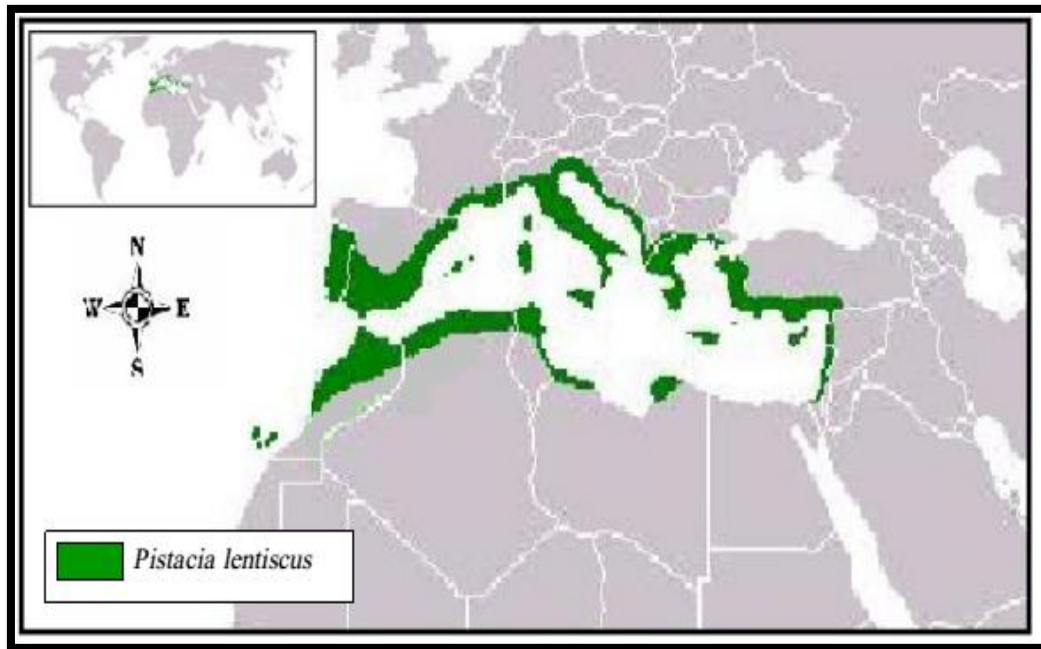


Figure 8. Aire de répartition du *Pistacia lentiscus* dans le bassin méditerranéen (Alyafi, 1979).

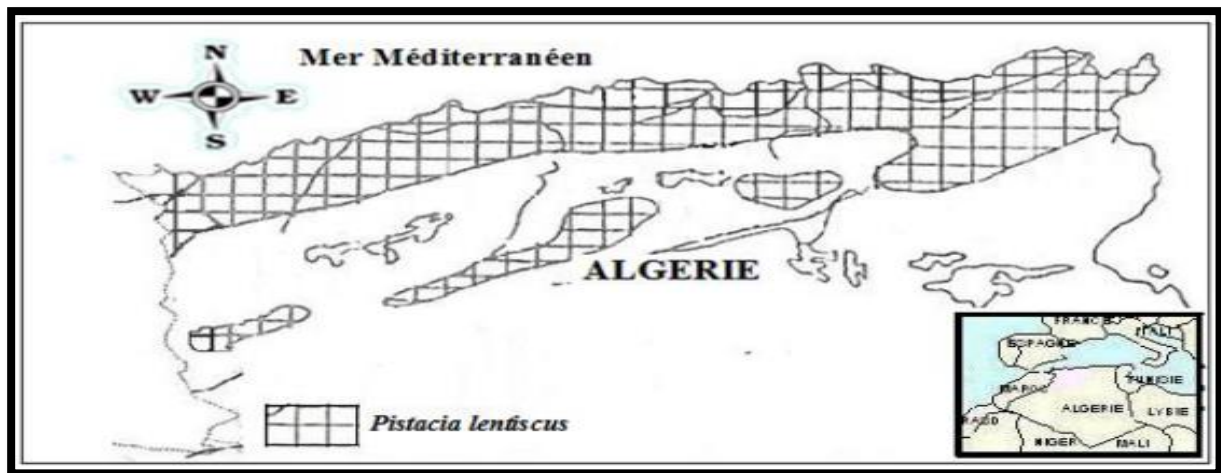
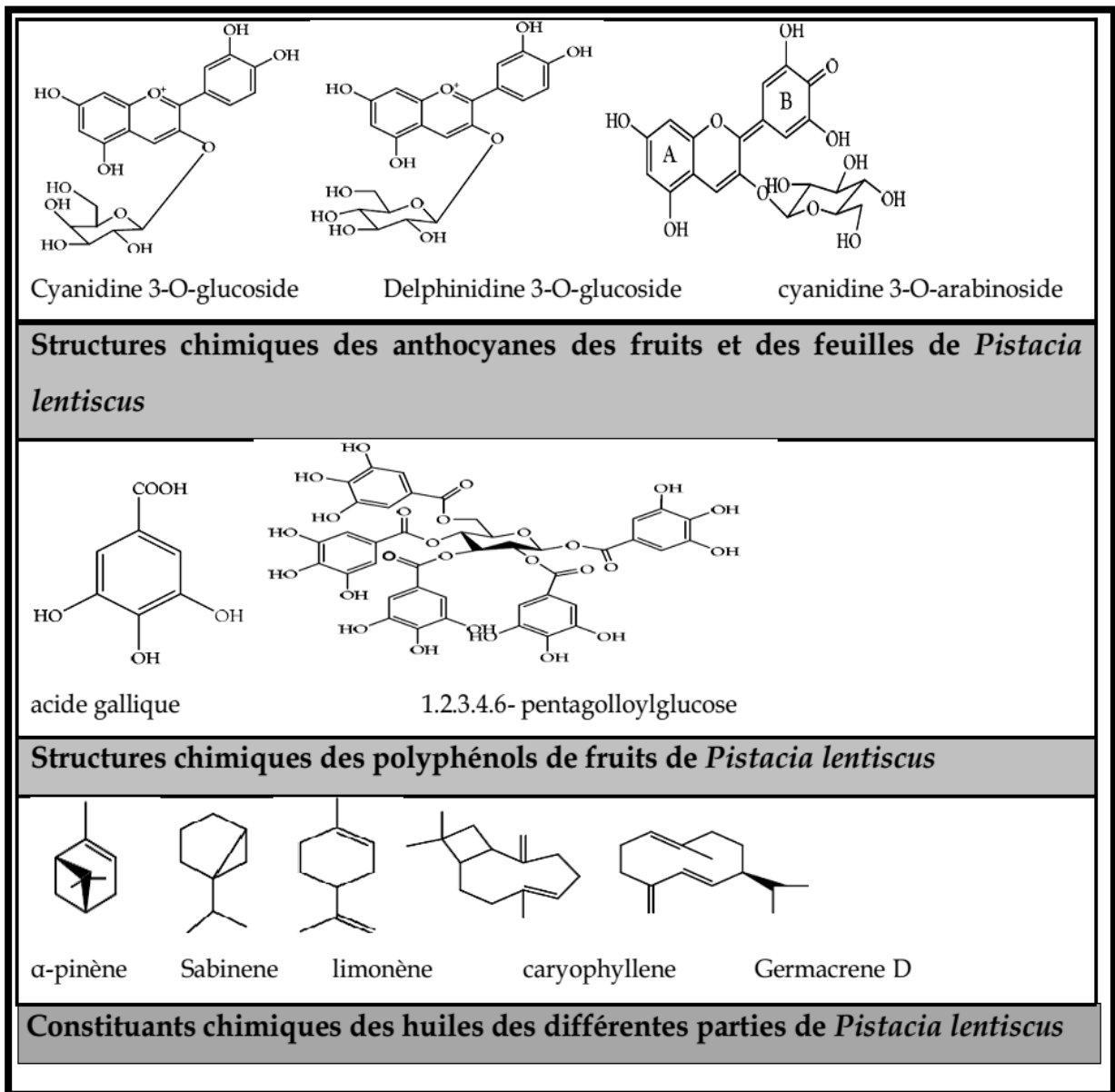


Figure 9. Aire de répartition du *Pistacia lentiscus* en Algérie (Quezel et Santa., 1963).

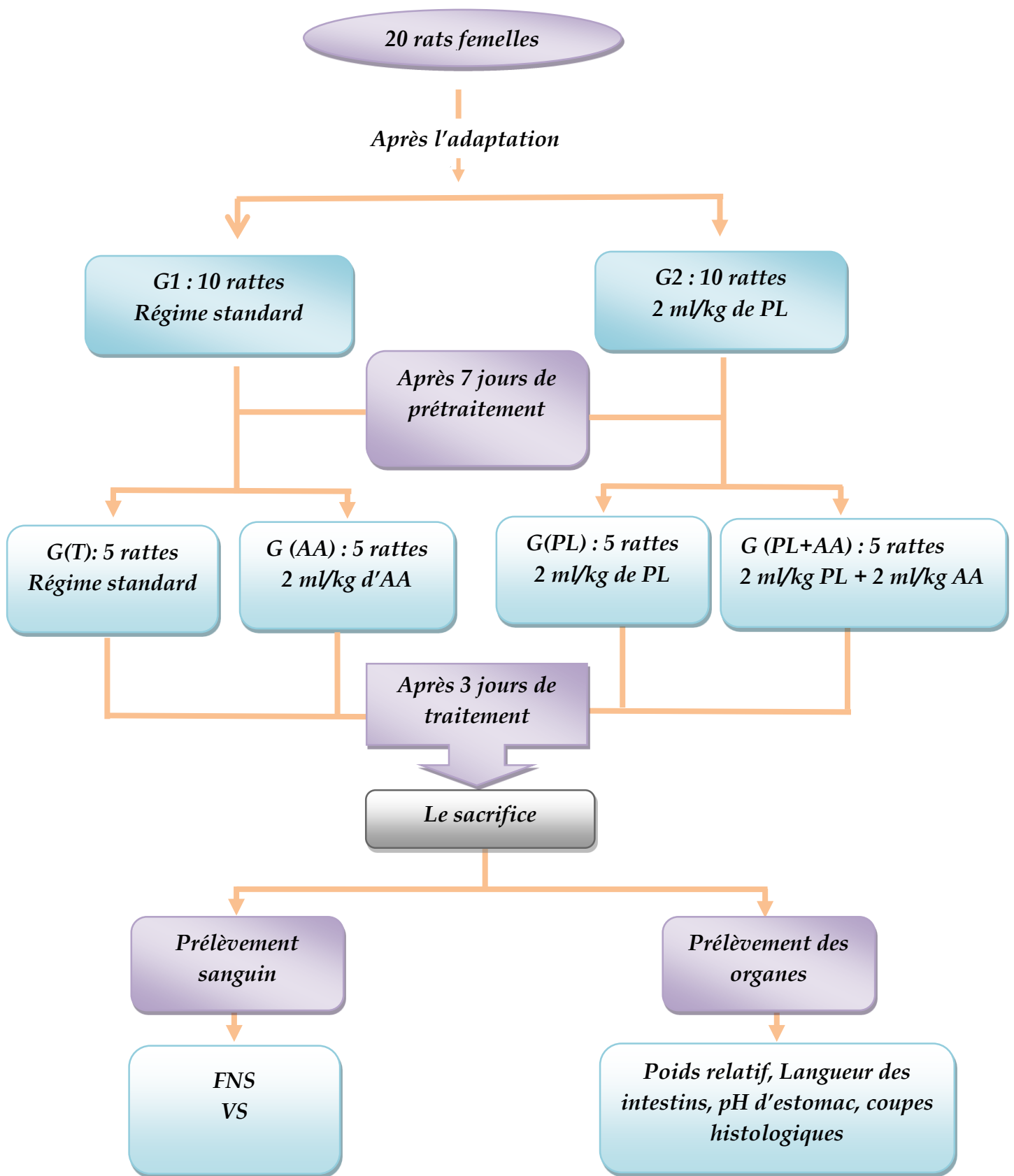


**Figure 10.** Composition en métabolite secondaire de différentes parties de *Pistacia lentiscus* (Belfadel, 2009).

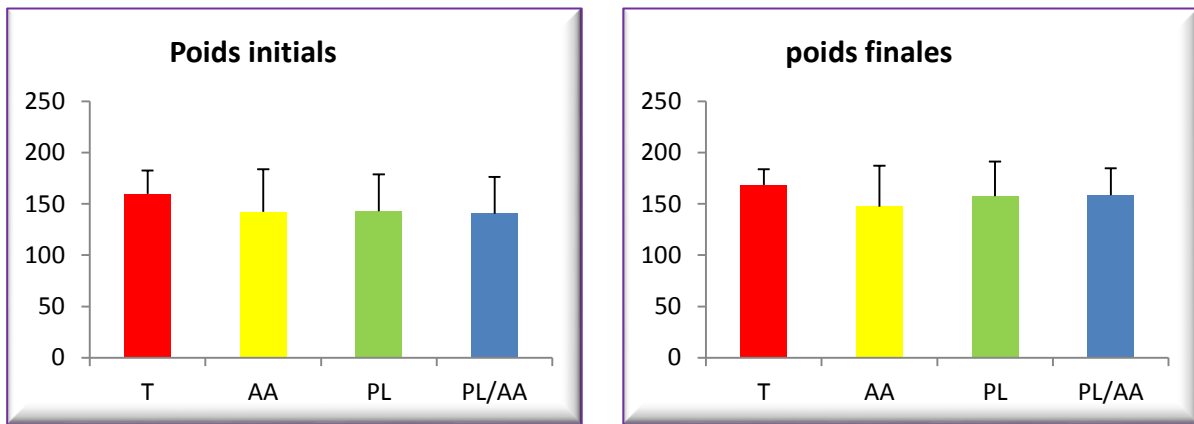


**Figure 11.** Administration de l'acide acétique par voie rectale (originale).

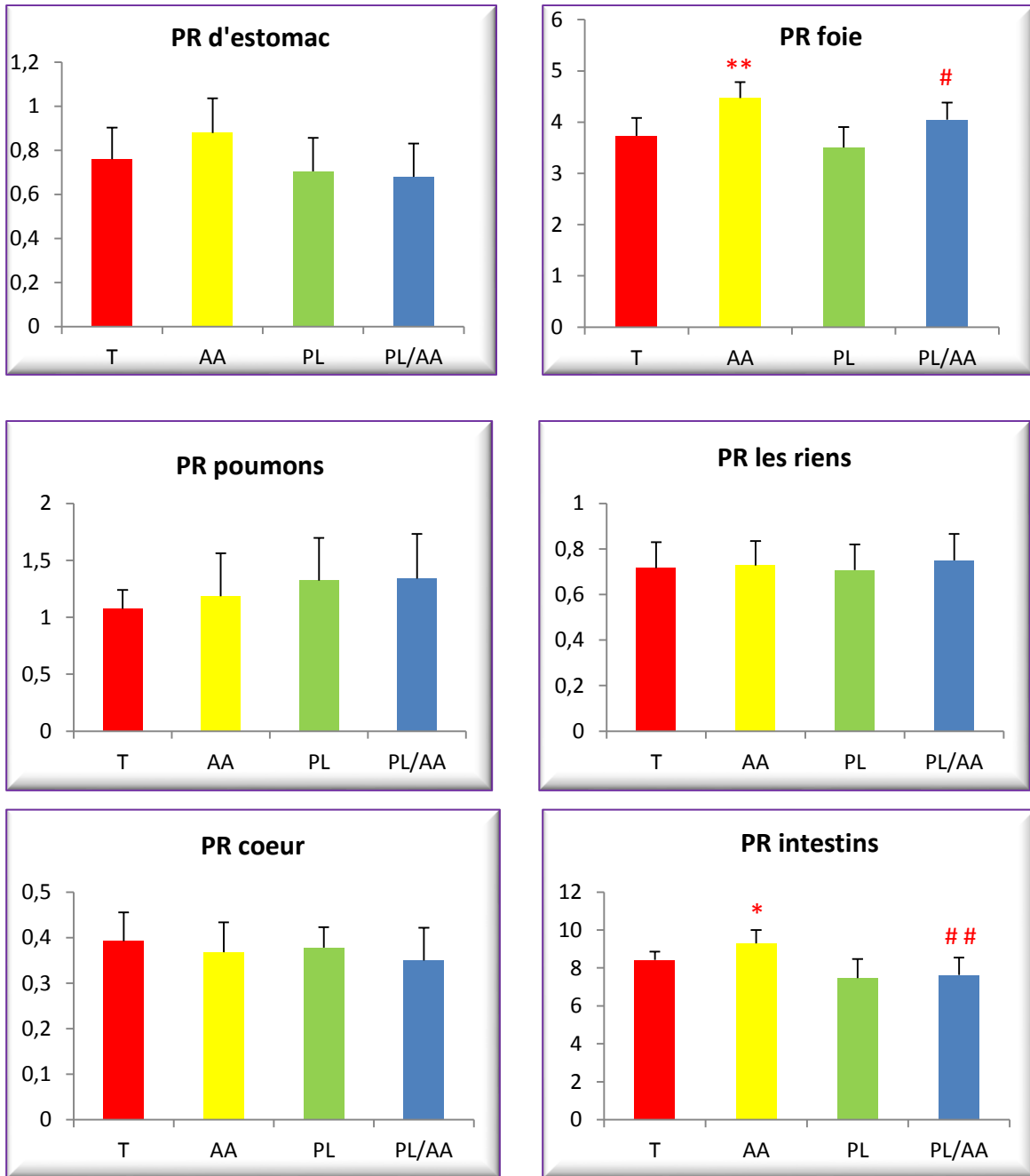




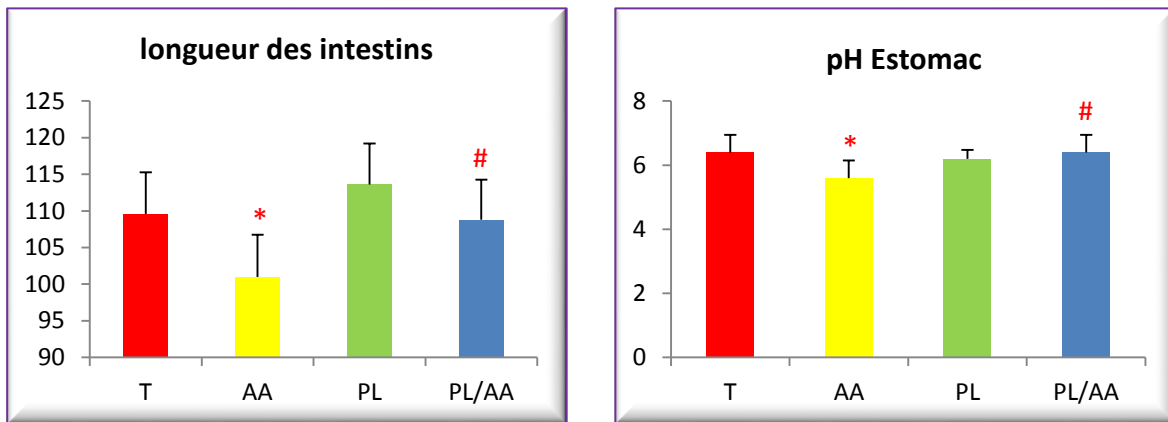
**Figure.12** Schéma récapitulatif de notre expérimentation.



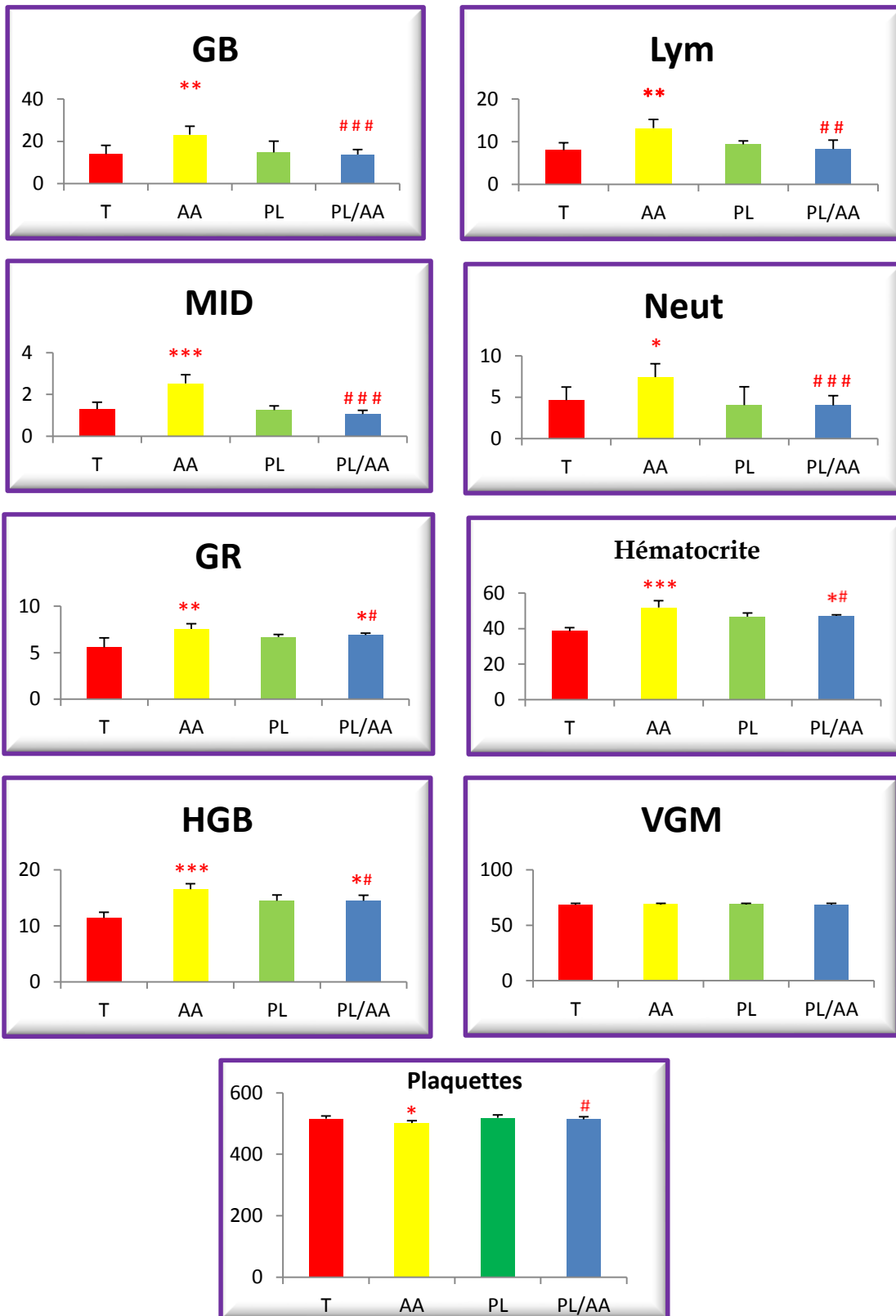
**Figure 13.** Variation de poids corporel en (g) des rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison (AA/PL) après 10 jours de traitement.



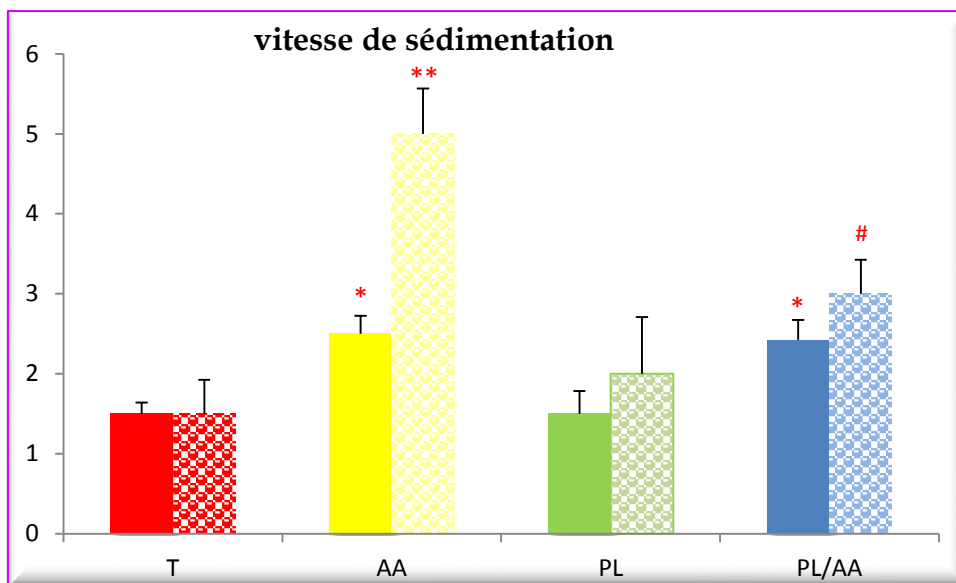
**Figure 14.** Variation du poids relatif de certains organes (estomac, Foie, poumon, reins, cœur et intestin) en g/100 g Pc chez les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison (AA/PL) après 10 jours de traitement.



**Figure 15.** Variation du pH estomac et la longueur intestin chez les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison (AA/PL) après 10 jours de traitement.



**Figure 16.** Variation des globules rouges ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), Taux d'hémoglobine (g/dl), Taux d'hématocrite (%), VGM (f l), des globules blancs ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), neutrophiles ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), lymphocytes ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), MID (%), Les plaquettes ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) chez les rattes témoins et les traitées; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison (AA/PL) après 10 jours de traitement.



**Figure 17.** Variation de la vitesse de sédimentation (mm) de la première heure et la deuxième heure chez les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de lentisque et la combinaison (PL/ AA) après 10 jours de traitement.

## ABSTRACT

---

### ABSTRACT

This work consists in studying the preventive effect, and the anti-inflammatory drug activity of *Pistacia lentiscus* on the ignition colic induced by the acetic acid in the rat.

Our results showed that the treatment of the fingerling potatoes by 2 ml/kg PC of acetic acid with 8% per rectal way during 3 days is the origin of several disturbances which result in; an increase in relative weight of certain bodies (liver and intestine) and sedimentation test, a reduction length of intestine and pH of stomach and an almost total deterioration of the hematologic function (increase in the white globule, neutrophil, red globule...). It even induced serious changes histopathology's on the level of the colonist.

However, the preventive consumption of 2 ml/kg PC of oil *Pistacia lentiscus* before and during the treatment of the fingerling potatoes by the acetic acid improved certain blood parameters and decreased the effects inflammatory, oxidizing acetic acid. This clearly highlights the preventive role of this oil with respect to the ignition and oxidative stress generated during the treatment by the acetic acid.

The whole of these results shows well that the disturbances recorded with the acetic acid are attenuated in the presence of oil *Pistacia lentiscus*, this is due to the wealth of this oil in tannins, flavonoids, phytostéroles and anthocyanins having a whole an anti-inflammatory activity and antioxidant considerable.

Keywords: Acetic acid; Antioxidant; Anti- inflammatory; Preventive effect; Oil of *Pistacia lentiscus*; The ignition; Rats.

### Résumé

Le présent travail consiste à étudier l'effet préventif, et l'activité anti-inflammatoire de l'huile de *Pistacia lentiscus* sur l'inflammation colique induite par l'acide acétique chez le rat.

Nos résultats ont montré que le traitement des rattes par 2 ml/kg PC d'acide acétique à 8% par voie rectale pendant 3 jours est l'origine de plusieurs perturbations qui se traduisent par ; une augmentation de poids relatif de certains organes (foie et intestin) et la vitesse de sédimentation, une diminution de la longueur d'intestin et pH d'estomac et une altération presque totale de la fonction hématologique (l'augmentation du globule blanc, neutrophile, globule rouge ...). Il a même induit des changements histopathologies graves au niveau du colon.

Cependant, la consommation préventive de 2 ml/kg PC d'huile *Pistacia lentiscus* avant et pendant le traitement des rattes par l'acide acétique a amélioré certains paramètres sanguins et ont diminué les effets inflammatoire, oxydant de l'acide acétique. Ceci met nettement en évidence le rôle préventif de cette l'huile vis-à-vis de l'inflammation et stress oxydatif générée au cours du traitement par l'acide acétique.

L'ensemble de ces résultats montre bien que les perturbations enregistrées avec l'acide acétique sont atténuées en présence d'huile *Pistacia lentiscus*, ceci est dû à la richesse de cette huile en tanins, flavonoïdes, phytostéroles et anthocyanines ayant tous une activité antiinflammatoire et antioxydante considérable.

**Mots-clés :** Acide acétique ; Antioxydant ; Antiinflammatoire ; Effet préventif ; Huile de *Pistacia lentiscus* ; L'inflammation ; Rats.



الهدف من هذا العمل هو دراسة الفعل الوقائي، والمضاد للالتهاب لزيت الضرو ضد التهاب القولوني الناجم عن حمض الخليك عند الفئران من سلالة Wistar.

وأظهرت النتائج التي توصلنا إليها من علاج الفئران بجرعة 2 مل / كلغ من وزن الجسم بحمض الخليك 8 % عن طريق المستقيم لمدة 3 أيام أن لحمض الخليك العديد من الاضطرابات التي أدت الى زيادة نسبية في وزن بعض الأعضاء (الكبد، الأمعاء) ' سرعة الترسيب، انخفاض طول الأمعاء وحموضة المعدة. كما أدى الى تغير شبه كامل في الوظيفة الدموية (زيادة خلايا الدم البيضاء، العدلات، خلايا الدم الحمراء...). حتى انه أدى الى تغييرات شديدة عند تشريح النسيج القولوني.

في حين أدت المعاملة الوقائية بجرعة 2 مل / كلغ من وزن الجسم لزيت الضرو قبل وأثناء معاملة الفئران بحمض الخليك إلى تحسن وانخفاض بعض المؤشرات الدموية وتخفيف الالتهاب الحاد الناتج عن حمض الخليك ، مما يدل بوضوح على الدور الوقائي لهذا الزيت ضد للالتهابات والاكسدة الناجمة عن هذا الحمض.

في الأخير، مجمل هذه النتائج أظهرت ان الاضطرابات الضارة والمسجلة عند المعاملة الفأران بحمض الخليك انخفضت بوجود زيت الضرو. هذه النتيجة يمكن ارجاعها لثراء هذا الزيت بالعديد من المركبات الفعالة: tanins, phytostéroles, anthocyanines, flavonoïdes, مما دعم النشاط المضاد للالتهابات والمضادات الأكسدة.

**كلمات الدالة:** حمض الخليك. مضادات الأكسدة. المضادة للالتهابات. تأثير وقائي. زيت الضرو. التهاب. الفئران.



# L'effet préventif de l'huile de *Pistacia lentiscus* sur l'inflammation induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar

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

## Résumé

Le présent travail consiste à étudier l'effet préventif, et l'activité anti-inflammatoire de l'huile de *Pistacia lentiscus* sur l'inflammation colique induite par l'acide acétique chez le rat.

Nos résultats ont montré que le traitement des rattes par 2 ml/kg PC d'acide acétique à 8% par voie rectale pendant 3 jours est l'origine de plusieurs perturbations qui se traduisent par ; une augmentation de poids relatif de certains organes (foie et intestin) et la vitesse de sédimentation, une diminution de la longueur d'intestin et pH d'estomac et une altération presque totale de la fonction hématologique (l'augmentation du globule blanc, neutrophile, globule rouge ...). Il a même induit des changements histopathologies graves au niveau du colon.

Cependant, la consommation préventive de 2 ml/kg PC d'huile *Pistacia lentiscus* avant et pendant le traitement des rattes par l'acide acétique a amélioré certains paramètres sanguins et ont diminué les effets inflammatoires, oxydant de l'acide acétique. Ceci met nettement en évidence le rôle préventif de cette l'huile vis-à-vis de l'inflammation et stress oxydatif générée au cours du traitement par l'acide acétique.

L'ensemble de ces résultats montre bien que les perturbations enregistrées avec l'acide acétique sont atténuées en présence d'huile *Pistacia lentiscus*, ceci est dû à la richesse de cette huile en tanins, flavonoïdes, phytostéroles et anthocyanines ayant tous une activité antiinflammatoire et antioxydante considérable.

**Mots clés :** Acide acétique ; Antioxydant ; Antiinflammatoire ; Effet préventif ; Huile de *Pistacia lentiscus* ; L'inflammation ; Rats.

Jury d'évaluation :

<b>Président du jury :</b>	Melle BOUCHLOUKH Warda	(MAA - UFM Constantine),
<b>Rapporteur :</b>	Melle KLIBET Fahima	(MCB - UFM Constantine),
<b>Examineur :</b>	Mme HABIBATNI Zineb	(MCB - UFM Constantine).

**Date de soutenance :** 29 /06/2016.

