



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET
POPULAIRE



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

Université des Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale **قسم : بيولوجيا الحيوان**

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie et Oncologie

Intitulé :

**Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la
graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* sur un modèle murin
d'arthrite expérimentale**

Présenté et soutenu par : FOUGHALIA Amina

Le : 04/07/2017

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme ZERIZER Sakina Professeur - UFM Constantine1.

Rapporteur : Mme ARIBI Boutheyna Maitre assistante classe B - UFM Constantine1.

Examineur : Mme TEBIBEL Soraya Professeur - UFM Constantine1.

Année universitaire
2016- 2017

Remerciement

Je remercie Dieu tout-puissant de m'avoir donné la santé le courage d'accomplir ce travail.

Ma gratitude et mes remerciements les plus sincères s'adressent à Mme ARIBI Boutheyna de m'avoir encadrée, et qui n'a ménagé aucun effort pour m'aider, supporter et conseiller.

Je remercie Professeur ZERIZER Sakina pour Avoir accepté de présider mon jury.

Je remercie également Professeur TEBIBEL Soraya pour avoir examiné mon travail

J'exprime aussi ma gratitude à Professeur KABOUCHE. Z qui me permettant d'utiliser matériel de son laboratoire.

Mes vifs remerciements s'adressent à ma famille mes chers amies Chafia, Ibtissem, Esma, et mes collègues Abderrezak et Abdelmoula qui m'aident beaucoup.

Enfin je remercie tous ceux et celles qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce mémoire à ...

À ma mère et mon père

A mes chers sœurs Nassira, Sabrina, Lila et Meryem

A mes chers frères Haroune, Moussa, Aissa, Abde Errahime et Zakaria

A tous mes chers amis

A ma directrice de recherche Mme : ARIBI.B

A tous mes collègues de promotion 2017

A tous ceux que j'aime

A tous un grand Merci

Amina

Table de matière

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des illustrations

Introduction 01

Partie Bibliographique

Chapitre I : inflammation

I. Inflammation 03

I.1. Généralités 03

I.2. Causes de l'inflammation 03

I.3. Phases de la réaction inflammatoire 04

I.3.1. la phase vasculo-exsudative ou vasculaire 04

I.3.2. La phase cellulaire 05

I.3.3. La phase de résolution et cicatrisation 06

I.4. Médiateurs de l'inflammation 07

I.4.1. Les médiateurs plasmatiques 07

I.4.2. Les médiateurs cellulaires 09

I.5. Voies d'activation intracellulaire 10

II. Formes cliniques de l'inflammation 13

II.1. Inflammation aiguë 13

II.2. Inflammation chronique 13

III. Les pathologies inflammatoires 14

Chapitre II : Thérapeutiques de l'inflammation

I. Thérapeutiques de l'inflammation 16

I.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) 16

I.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 16

I.3. Les thérapies traditionnelles de l'inflammation 17

II. Modèles d'étude expérimentale de l'inflammation	18
Chapitre III : <i>Camelus dromedarius</i>	
I. <i>Camelus dromedarius</i>	20
I.1. Présentation	20
I.2. Historique et origine	21
I.3. Classification	21
II. Les produits d'origine camelines	22
II.1. Le lait	22
II.2. La viande	22
II.3. Les urines de chameau	23
II.4. La graisse de la bosse	23
Partie Pratique	
Matériel et Méthodes	
I. Test de toxicité de l'extrait brut de la graisse de la bosse de <i>Camelus dromedarius</i>	25
I.1. Matériel	25
I.2. Procédure expérimentale	26
II. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de <i>Camelus dromedarius</i>	27
II.1. Matériel	27
II.2. Procédure expérimentale	28
II.2.1. L'induction de l'arthrite par le formaldéhyde	28
II.2.2. Traitement des souris	29
II.2.3. Les paramètres suivis au cours du traitement	31
II.2.4. Photographie de la patte gauche (œdémateuse) des souris	31
II.2.5. Prélèvement sanguin	32
II.2.6. Dissection et prélèvement d'organes	33
II.2.7. Dosage de la CRP	33
III. Analyse statistique	33

Résultats et Discussion

I. Test de toxicité de l'extrait brut de graisse de la bosse de <i>Camelus dromedarius</i>	34
II. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de <i>Camelus dromedarius</i>	34
II.1. L'évolution pondérale	34
II.2. Photographie de la patte gauche (œdémateuse) des souris	37
II.3. Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse	39
II.4. Pourcentages d'inhibition de l'œdème	42
II.5. Poids de pattes	43
II.6. Dosage de la CRP	44
III. discussion	45
Conclusion et Perspectives	47
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumés	

Liste des abréviations

Liste des abréviations

%Inh :	Pourcentage d’Inhibition
AINS :	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIS :	Anti-Inflammatoire Stéroïdien
AP-1 :	Activating Protein1
C/EBP :	CAAT Enhancer Bin- Ding protein
CFA :	Adjuvant Complet de Freund
COX :	Cyclooxygénase
CRP :	C-Reactive Protein
DL50% :	Dose létale 50%
ERK :	Extracellular signal Regulating Kinases
GlyCAM-1 :	Glycosylation-dependent Cell Adhesion Molecule-1
IFNγ :	Interferon-gamma
Ikk :	I κ B Kinase
IL-1 :	Inerleukine 1
IL-6 :	Inerleukine 6
IL-8 :	Inerleukine 8
IMID :	Immune Mediated Inflammatory Diseases
JAK-STAT :	JANus Kinase-Signal Transducers and Activators of Transcription
JC :	naissance de Jésus-Christ
JNK :	cJun N terminal kinase
LPS :	Lipopolysaccharide
LTB4 :	Leucotriène B4
LX :	Lipoxines
MAP Kinase :	Mitogene -Activated Protein Kinase
NF-κB :	Nuclear Factor-kappa B
NIK:	NF- κ B Inducing Factor
OECD :	l’Organisation de la coopération Economique et Développement
p38 :	Protéine38
PAF :	Platelet Activated Factor
PG :	Protéoglycane
PGH2 :	Prostaglandine H2
PI-3Kinase :	Phosphoinositide-3Kinase

TNFα :	Tumor Necrosis Factor alpha
TRAF :	TNF receptor-associated factor
VEGF :	Vascular endothelial growth factor

Liste des illustrations

Liste des figures

figure	identification	page
01	Les modifications précoces de l'endothélium vasculaire au cours de la réponse inflammatoire	5
02	Les différentes étapes de la phase cellulaire de la réaction inflammatoire	6
03	Figure 03 : Les voies de signalisation intracellulaire induite par les cytokines pro-inflammatoires	12
04	L'inflammation aiguë et l'inflammation chronique (causes et effets)	14
05	<i>Camelus dromedarius</i>	20
06	<i>Camelus bactrianus</i>	20
07	la graisse de la bosse de dromadaire.	24
08	Aspect général de quelques morceaux de la graisse de la bosse du dromadaire	25
09	Les souris utilisées pour le test de toxicité	26
10	L'injection de formaldéhyde 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte gauche	28
11	Application locale de la Diclofenac diéthylamine (Voltrène®)	30
12	Application locale de l'extrait brut de la graisse de la bosse du dromadaire	33
13	Mensuration de diamètre de la patte gauche	31
14	L'effet de l'administration locale de la graisse de bosse de chameau sur le poids des souris pendant 8 jours	35
15	L'effet de l'administration orale de la graisse de la bosse de chameau sur le poids des souris pendant 8 jours.	37
16	Représentation photographique de la patte gauche (œdémateuse) des souris dans l'arthrite induite par le formaldéhyde au 1er, 4ème et 8ème jour	38
17	L'effet de l'administration locale de la graisse de la bosse de dromadaire sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte gauche inflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8	39
18	L'effet de l'administration orale de la graisse de la bosse du dromadaire sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte gauche induit par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8	40

19	L'effet de l'administration de l'anti inflammatoire standard (Diclofénac sodique) sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte gauche induit par le formaldéhyde pendant les différents jours du traitement (J2, J4, J6 et J8)	41
20	L'effet de type de voie d'administration de la graisse de la bosse du dromadaire sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte gauche inflammée par le formaldéhyde pendant les différents jours du traitement (J2, J4, J6 et J8)	41
21	L'effet de la graisse de la bosse de chameau sur le poids des pattes gauche inflammée à la fin de l'expérience (J8)	43
22	L'effet de la graisse de la bosse de chameau sur la concentration de la CRP plasmatique chez les différents groupes	44

Liste des tableaux

tableau	Identification	page
01	Les causes de l'inflammation.	3
02	Les médiateurs plasmatiques de l'inflammation, leurs origines et leurs actions	8
03	Les médiateurs inflammatoires d'origine cellulaire (origine et effets)	9 - 10
04	Exemples de pathologies liées à l'inflammation	15
05	Quelques modèles de l'arthrite inflammatoire expérimentale	18
06	Classification du dromadaire <i>Camelus dromedarius</i>	21
07	Traitement des souris	29
08	L'effet de la graisse de la bosse de chameau sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez la souris en J4, J6 et J8	42

Introduction

Introduction

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme à diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse (CHERITI et al., 2016). Elle se traduit par un ensemble de réactions cellulaires et moléculaires locales et périphériques, déclenchées à partir d'un foyer afin de limiter les dégâts, puis de les résoudre. Il s'agit d'une prévention suivie d'une réparation nécessaire au retour de la fonction du tissu (RAYMONDJEAN, 2007).

L'inflammation est cliniquement classée en deux types ; inflammation aiguë et inflammation chronique. L'inflammation aiguë est rapide et à courte période, généralement elle s'accompagne par une rapide modification du taux de divers protéines plasmatique , mais dans certains maladies une activation immunitaire persistante peut conduire à une inflammation chronique qui est caractérisée par une longue période et une augmentation remarquable de l'infiltration des cellules immunitaires impliquées (neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et en taux de médiateurs inflammatoires qui jouent un rôle important dans la destruction des divers pathogènes mais aussi peuvent entraîner des lésions tissulaires (KINDT et al., 2008).

Bien que l'inflammation soit une réponse immunitaire protectrice, la réponse inflammatoire excessive peut causer des maladies graves (l'arthrite, le diabète, l'asthme, les allergies et le cancer) (VILADOMIU et al., 2016).

Les inflammations aiguës peuvent se guérir de manière spontanée ou avec un traitement en faisant appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Ces médicaments bien qu'efficaces sont associées à des effets iatrogènes surtout en cas d'utilisation à longue durée, particulièrement dans le traitement des inflammations chroniques, parmi ses effets indésirables on trouve des dommages digestifs (ulcères gastroduodénaux, sténose, perforation), des toxicités rénales (insuffisance rénale aiguë, rétention hydrosodée) et même des complications cardiaques (SOUBRIER et al., 2013 ; YUGBARÉ-ZIÉBROU et al., 2016).

En raison de ces problèmes causés, il est impérieux d'orienter la recherche vers de nouveaux agents thérapeutiques anti-inflammatoires qui présentent un minimum d'effet indésirables, c'est la thérapie naturelle basée sur les faits de la médecine traditionnelle fondée

sur l'utilisation des drogues extraites essentiellement des plantes et des produits d'origine animal (KPÉRA et al., 2004 ; YUGBARÉ-ZIÉBROU et al., 2016).

Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientées vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté et l'efficacité des substances utilisées et d'établir des règles scientifiques pour l'usage (CHERITI et al., 2016). Parmi les thérapies traditionnelles utilisées dans les régions sahariennes pour leurs propriétés médicinales anti-inflammatoires figure la graisse de la bosse du dromadaire qui a été utilisée dans le territoire marocain sous forme fondue -seule ou mélangée avec des plantes aromatiques médicinales -reconnu sous le nom de « Loudek » et la population locale lui reconnaît des propriétés thérapeutiques (alicament, massage) dans le cas des rhumatismes articulaires, de l'asthme et de l'eczéma (Catalogue national du Ministère de l'APM, 2011).

A notre connaissance, il n'existe pas de précédents travaux sur l'activité anti-inflammatoire de la graisse de la bosse du dromadaire en Algérie, malgré l'utilisation populaire large de ce produit, ce qui nous a orienté de travailler sur ce produit dans un modèle animal murin de l'inflammation aiguë.

C'est dans ce cadre général que notre travail a été mené pour les objectifs suivants:

- Tester la toxicité aiguë de la graisse de la bosse du dromadaire (*Camelus dromedarius*) ;
- Évaluer l'activité anti inflammatoire de la graisse de la bosse du dromadaire (*Camelus dromedarius*) ;
- Évaluer l'efficacité de l'application locale de la graisse de la bosse du dromadaire (*Camelus dromedarius*) par rapport à l'administration orale.

Partie
Bibliographique

Chapitre I :
Inflammation

I. Inflammation

I.1. Généralités

L'inflammation est l'ensemble des réactions développées par un tissu vivant et vascularisé en réponse à une agression provoquée par des agents endogènes et /ou exogènes (CAPRON, 1993), avec le but ultime étant la destruction de l'agent pathogène envahissant, l'élimination des débris et le début de la réparation et le retour à l'état d'homéostasie (O'CONNOR et NICHOL, 2015).

L'inflammation est cliniquement définie comme un processus physiopathologique caractérisé par la rougeur, l'œdème, la fièvre, la douleur et la perte de fonction. (EL CADI et al., 2012).

Bien que l'inflammation soit une réponse immunitaire protectrice la réponse inflammatoire excessive peut causer des maladies graves y compris le choc septique, l'arthrite, le diabète, l'asthme, les allergies et le cancer (VILADOMIU et al., 2016 ; YANG et al., 2017).

I.2. Causes de l'inflammation

L'inflammation est une réponse physiologique complexe à des stimuli nocifs et à des conditions telles que des agents pathogènes ou des molécules endogènes qui entraînent des lésions tissulaires et cellulaires (VILADOMIU et al., 2016).

On peut classer ces causes en deux grands groupes (tableau 01):

Tableau 01 : Les causes de l'inflammation. Synthétisé à partir de (DIEBOLD et al., 1995., WEILL et BATTEUX, 2003).

Éléments physiques	Éléments solides exogènes ou endogènes
la chaleur (brûlure) ; le froid (gelure) ; les rayonnements ionisants.	les pathogènes microbiennes ; un dard d'insecte ou des microcristaux ; des produits chimiques (acide, base, toxique) ; des produits biologiques (toxine, produits de dégradation tissulaire) ; des composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques et cytokines).

I.3. Phases de la réaction inflammatoire

L'inflammation est un mécanisme universel de défense et de réparation tissulaire après agression (MUSTER, 2005). Elle suit une voie similaire quel que soit le déclenchement initial (invasion de micro-organismes, un traumatisme, etc.), ce qui conduit à la libération de plusieurs protéines provoquant une cascade d'événements conduisant à la réaction inflammatoire (O'CONNOR et NICHOL, 2015).

I.3.1. la phase vasculo-exsudative ou vasculaire

Elle comporte les phénomènes suivants: congestion active, œdème et diapédèse leucocytaire (DIEBOLD et al., 1995 ; ZEGHAL et SAHNOUN, 2013).

La congestion est caractérisée par une vasodilatation et une augmentation du débit sanguin au site de lésion suivie par la libération des médiateurs pro-inflammatoires principalement les amines vasoactives (par exemple l'histamine) par les macrophages résidants et les mastocytes (ESPINOSA et CHILLET, 2006 ; DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ et al., 2014).

L'œdème inflammatoire résulte de l'augmentation de la perméabilité vasculaire qui entraîne une fuite d'un liquide proche du plasma appelé exsudat (ESPINOSA et CHILLET, 2006) -constitué d'eau et de protéines-, du sang vers les tissus où il est maintenu dans l'espace interstitiel et provoque un changement dans la pression osmotique colloïdale, ce qui entraîne un œdème (O'CONNOR et NICHOL, 2015).

La 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 puis un peu plus tard les monocytes et les lymphocytes (KINDT et al., 2008).

La vasodilatation entraîne l'augmentation du flux sanguin qui explique la chaleur la rougeur observée au site inflammatoire ; elle diminue le débit sanguin dans les vaisseaux favorisant le contact des leucocytes avec les cellules endothélium vasculaire.

L'augmentation de la perméabilité vasculaire conduit à l'œdème donc à la douleur et favorise le passage de molécule effectrice comme les immunoglobulines et les protéines du complément sur le lieu de l'inflammation

En fin l'expression de molécules d'adhérences à la surface des cellules endothéliales permet l'interaction entre l'endothélium et les leucocytes circulante favorisant la diapédèse (figure 01) (WEILL et BATTEUX, 2003).

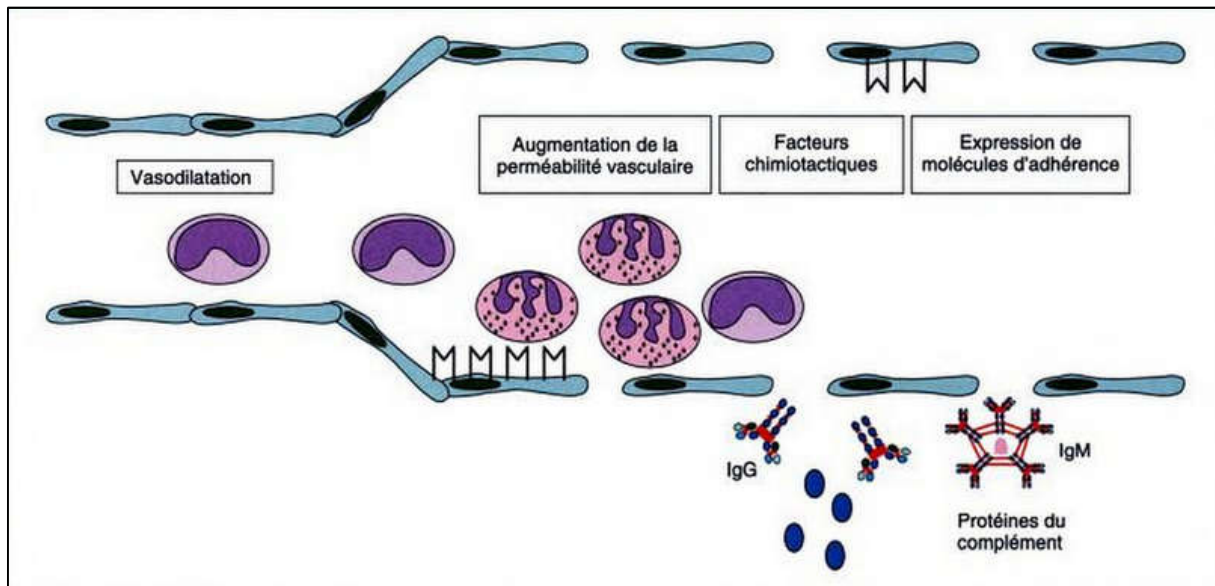


Figure01 : Les modifications précoces de l'endothélium vasculaire au cours de la réponse inflammatoire (WEILL et BATTEUX, 2003)

I.3.2. La phase cellulaire

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes et les granulocytes neutrophiles sont les premières cellules recrutées et attirées par les chimiokines produit par les endothéliums et les macrophages tissulaires (DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ et al., 2014).

L'afflux vasculaire interstitiel de leucocyte peut évoluer en trois étapes :

La 1^{ère} étape met en jeu -dans les premières minutes- les cellules de l'immunité innée : granulocytes neutrophiles les monocytes/ macrophages pour exercer la fonction d'éliminer les microorganismes et les tissus lésés par phagocytose.

La 2^{ème} étape met en place une réponse non adaptative précoce qui implique des lymphocytes porteurs de récepteurs pour l'antigène.

La 3^{ème} étape se met en place si les deux premières étapes n'ont pas été suffisantes pour contrôler définitivement l'agression, elle est caractérisée par une réponse immunitaire

adaptative qui implique l'activation des lymphocytes B et T spécifiques de l'antigène (Figure 02) (WEILL et BATTEUX, 2003).

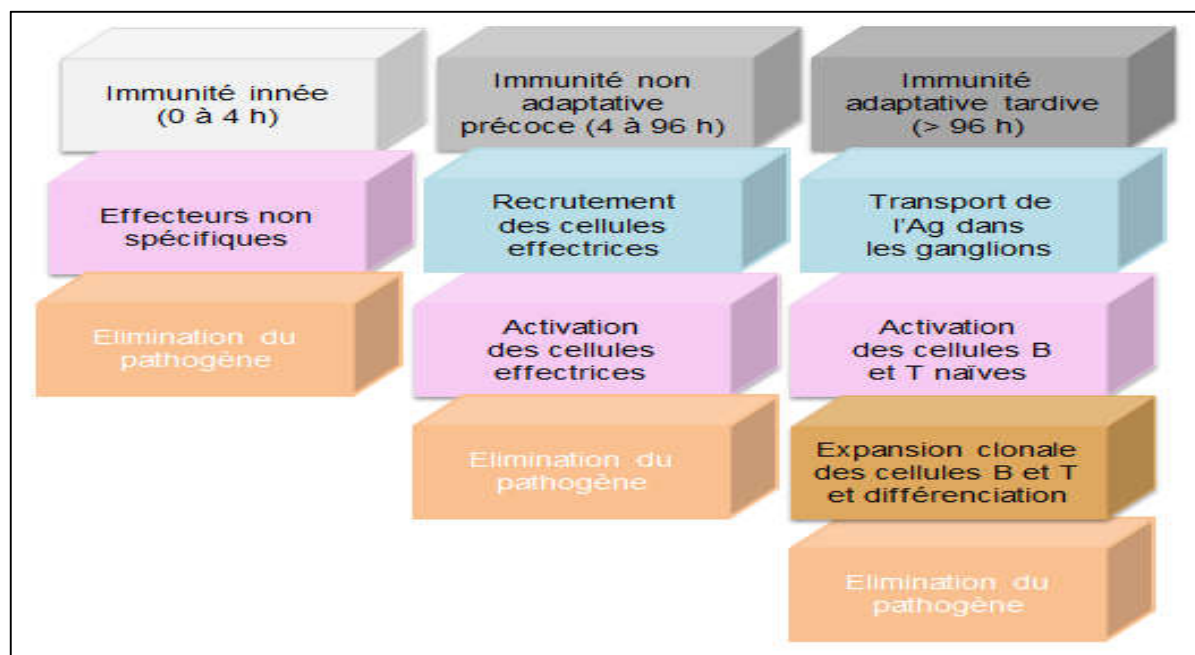


Figure 02 : Les différentes étapes de la phase cellulaire de la réaction inflammatoire (WEILL et BATTEUX, 2003)

I.3.3. La phase de résolution et cicatrisation

La phase de résolution, dite de réparation, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire (WEILL et BATTEUX, 2003).

La résolution de l'inflammation est un processus actif, qui n'est pas uniquement médié par la décroissance de médiateurs pro-inflammatoires, mais qui dépend également de la production précoce de médiateurs anti-inflammatoires et pro-résolvant (BARNIG, 2016).

Parmi les molécules impliquées dans la résolution de l'inflammation, une famille de médiateurs lipidiques dérivés des acides gras polyinsaturés a été récemment identifiée. Ces médiateurs, appelés lipoxines, protectines, résolvines et marésines formés localement au niveau du site de l'inflammation peu de temps après l'initiation de la réponse inflammatoire,

ils possèdent des fonctions clés dans les mécanismes endogènes de régulation de l'inflammation et d'activation de la résolution (BARNIG, 2016).

Les lipoxines (LX), notamment la LXA4, elles sont dérivées de l'acide arachidonique suite à deux voies : lipoxygénase et cyclooxygénase, Mais les protectines, résolvines et marésines elles sont des dérivées de l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque suite à l'activation du voie de lipoxygénase (BARNIG, 2016).

Ces médiateurs de résolution induisent notamment l'arrêt du recrutement des leucocytes, l'inhibition de la production de médiateurs pro-inflammatoires, et l'ingestion de cellules apoptotiques et de débris cellulaire par les cellules phagocytaires (BARNIG, 2016).

Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine) (WEILL et BATTEUX, 2003).

Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogenèse par la sécrétion de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) (WHITEFORD et al., 2016), mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaire (le collagène, la fibronectine et la lamine) pour permettre la reconstruction des tissus (WEILL et BATTEUX, 2003).

I.4. Médiateurs de l'inflammation

Les médiateurs de l'inflammation peuvent être d'origine plasmatique ou d'origine cellulaire, et elles sont responsables à l'induction de divers effets tels que l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la vasodilatation et la chimiotaxie (RAYMONDJEAN, 2007 ; MENALDO et al., 2017).

I.4.1. Les médiateurs plasmatiques

Il s'agit des protéases plasmatiques qui sont constituées de trois systèmes : système du complément, les kinines et le système de coagulation (ZEGHAL et SAHNOUN, 2013);

Le tableau (02) résume l'origine et les effets des plus importants médiateurs plasmatiques de l'inflammation :

Tableau 02 : Les médiateurs plasmatiques de l'inflammation, leurs origines et leurs actions. (HENROTIN et al., 2001 ; FOURRIER, 2003 ; CAVAILLON, 2005 ; KINDT et al., 2008 ; ZEGHAL et SAHNOUN, 2013)

Médiateurs	Origine	Actions
C3a	Fraction C3 du complément inactif.	Provoque la dégranulation des mastocytes et des basophiles et la libération de l'histamine ;
C5a	Fraction C5 du complément inactif.	Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophiles ; Exerce un effet chimiotactique en vers les phagocytes ; Augmente la perméabilité vasculaire et stimule la contraction du muscle lisse ;
Bradykinine	Présent dans le plasma sous forme de kininogène.	Augmente la vasodilatation, l'hyperperméabilité capillaire 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	Présent dans le plasma.	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes ;
Fibrine	Présent dans le plasma, formé à partir du fibrinogène.	Intervient dans la formation du caillot sanguin ;

I.4.2. Les médiateurs cellulaires

Chaque processus inflammatoire nécessite le mouvement et l'interaction de la majorité des cellules du système immunitaire, y compris les basophiles, les neutrophiles, les mastocytes, les lymphocytes T, les cellules B, etc (VILADOMI et al., 2016).

Le tableau (03) résume les effets les plus importants des médiateurs inflammatoires d'origine cellulaire :

Tableau 03 : Les médiateurs inflammatoires d'origine cellulaire (origine et effets).
(HENROTIN et al., 2001 ; JAMET et al., 2006 ; WATKIN et al., 2007 ; KINDT et al., 2008 ; ZEGHAL et SAHNOUN, 2013)

Médiateurs	Origine	Actions
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes.	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire et induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire ;
Leucotriènes : -LTB4	Essentiellement par les leucocytes.	Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin local et induit la libération des enzymes lysosomiales ;
PAF (Platelet Activated Factor)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales.	Le chimiotactisme des éosinophiles l'activation et la dégranulation des neutrophiles et des éosinophiles ; Stimule l'agrégation plaquettaire et augmente la perméabilité vasculaire ;
Prostaglandines	Essentiellement par les leucocytes.	Provoquent la vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes ; Augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur ;

Inerleukine8 (IL-8)	Monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocytes.	Active le chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages ; Induit la libération des enzymes lysosomiales et intervient dans la réparation tissulaire ;
Cytokines (IL-1, TNF α)	Lymphocytes, macrophage et cellules endothéliales.	L'activation des lymphocytes T et B ; Favorise l'interaction de leucocytes - endothélium, l'activation de la voie d'acide arachidonique et induit la production de cytokine ;
Inerleukine6 (IL-6)	Les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales	Stimule lymphocytes B à la production d'anticorps et à la libération des protéines de la phase aiguës.

I.5. Voies d'activation intracellulaire

Les voies de signalisation intra cellulaire permettent la transmission et la modulation d'un signal, de la membrane cellulaire aux noyaux ; Le signal est déclenché le plus souvent par la fixation d'un peptide (cytokine par exemple) sur un récepteur membranaire, le signal chemine dans la cellule par une succession d'étape d'activation sous forme de phosphorylation induite par des kinases ou d'inhibition sous l'effet des phosphatases, qui se termine à la fin par l'activation du facteur de transcription responsable de la modification de l'expression des gènes cibles (WENDLING et al., 2010).

Il existe plusieurs voies de signalisation, tandis que au cours de l'inflammation la transduction du signal se fait essentiellement par : la voie de MAP Kinase (Mitogene - Activated Protein Kinase), voie de JAK-STAT (JAnus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription), voie de PI-3Kinase (phosphoinositide-3Kinase) et voie de TRAF/I κ BK/NF- κ B (figure 03) (MOREL et BERENBAUM, 2004).

- **La voie des MAP Kinases**

Les MAP Kinases se divisent en trois familles: ERK1/2 (extracellular signal regulating Kinases), JNKs (cJun N terminal kinase) et p38 (Protéine38). Les trois différent MAP Kinases contrôlent l'activation de nombreux facteurs de transcription tels que: AP-1, NF- κ B ou C/EBP, tandis que parmi les trois MAP kinases la MAP kinase p38 est principalement activée dans les cellules impliquées dans l'inflammation, alors le MAP Kinase p38 induit la synthèse des chimiokines et des molécules d'adhésion (figure 03) (MOREL et BERENBAUM, 2004).

- **La voie JAK/STAT**

Cette voie est activé principalement après la liaison de l'IL-6 ou de l'IFN γ avec leur récepteur, le facteur de transcription activé c'est Stat qui s'associe en dimère et migre dans le noyau et active la transcription des gènes (figure 03) (MOREL et BERENBAUM, 2004).

- **La voie PI-3 Kinase**

Cette voie est activée par les hormones, les facteurs de croissance et aussi les cytokines, elle peut activer les facteurs de transcription NF- κ B et AP-1(figure 03) (MOREL et BERENBAUM, 2004).

- **La voie TRAF/NIK/I κ BK/ NF- κ B:**

Cette voie est activée par une variété de stimulus comprenant entre autre les cytokines pro-inflammation comme IL-1 β et TNF α , les LPS bactériens et les protéines virales, alors que le facteur de transcription activé dans cette voie c'est le NF- κ B qui contrôle la synthèse de nombreux médiateurs impliqués dans l'inflammation (IL-1, IL-6 et TNF α), les collagénases, les molécules d'adhésion et les chimiokines (figure 03) (MOREL et BERENBAUM, 2004).

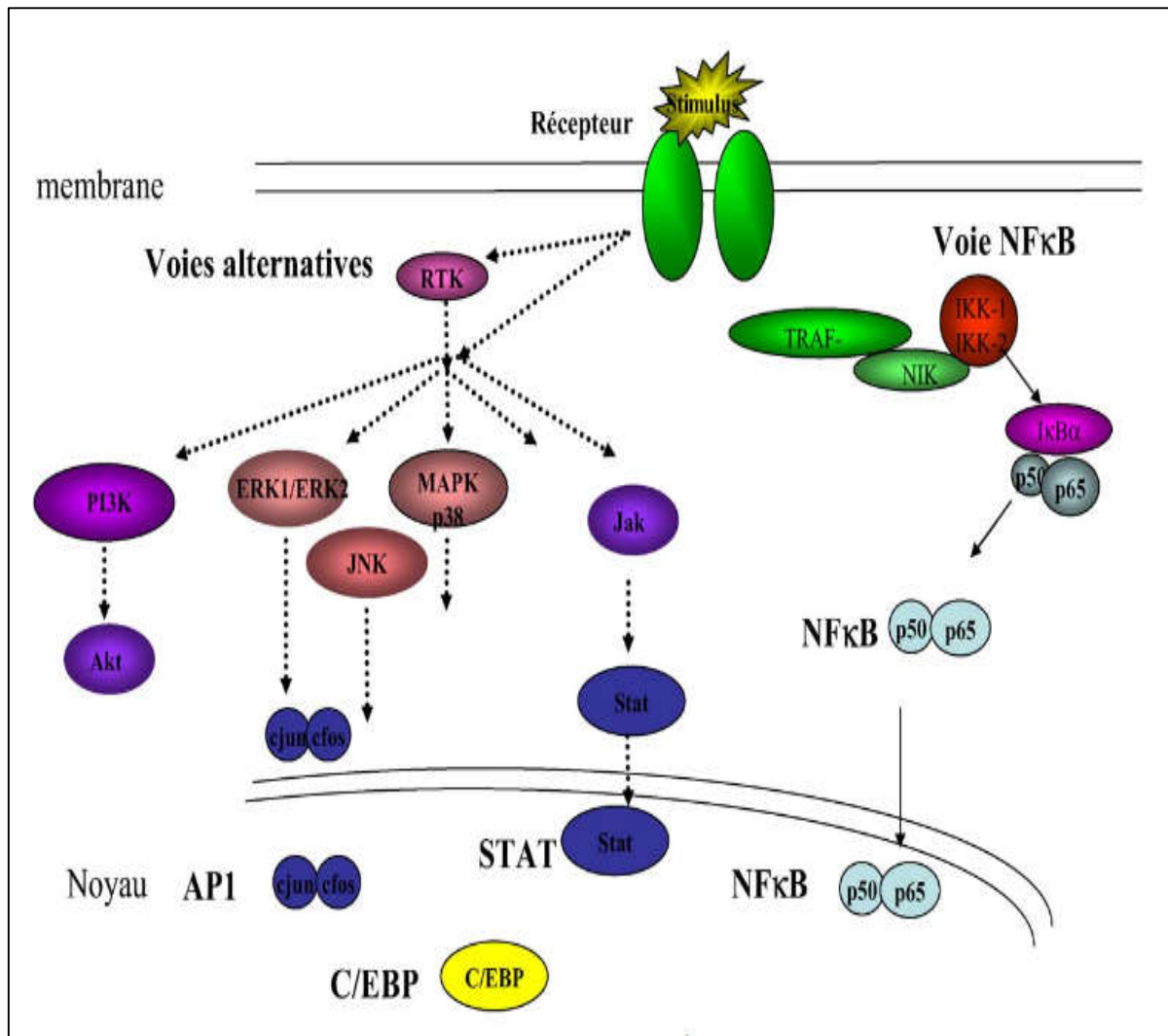


Figure 03 : Les voies de signalisation intracellulaire induite par les cytokines pro-inflammatoires (MOREL et BERENBAUM, 2004)

TRAF : TNF receptor-associated factor ; **NIK:** NF-κB inducing factor; **IKK:** I_κB kinase; **NF-κB:** Nuclear Factor Kappa B ; **MAPK :** Mitogen activated protein kinase ; **ERK :** Extracellular regulated kinase ; **PI3 kinase :** phospho-inositides 3 kinase; **Jak :** Janus kinase ; **Stat :** signal transducer and activator of transcription; **AP-1 :** activating protein1.

II. Formes cliniques de l'inflammation

L'inflammation est considérée comme une mesure de protection prise par l'organisme pour éliminer les stimuli nuisibles et commencer le processus de réparation. Elle est classée comme aiguë ou chronique, selon qu'il s'agit d'une réponse courte ou prolongée, respectivement (DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ et al., 2014). (figure04)

II.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est un processus à court terme et est résolu en quelques minutes à quelques jours de l'agression et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses qui s'accompagne de la mise en jeu explosive de médiateurs humoraux (SERHAN et al., 2010).

Elle se caractérise aussi par l'absence de l'infiltration importante de monocytes et par l'évolution vers la guérison lorsque le stimulus disparaît (JEAN, 2012).

II.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est la réaction qui survient lorsque les réponses aiguës sont insuffisantes pour éliminer les agents pro-inflammatoires. Elle comprend une prolifération de fibroblastes et une infiltration de neutrophiles avec exsudation de fluides. Elle se produit à cause de la prolifération et le développement des cellules immunitaires qui peuvent se propager ou former un granulome (AHMAD et al., 2015).

Une inflammation chronique peut également se produire en raison de la persistance d'une infection ou d'un antigène, d'une lésion tissulaire récurrente ou d'une défaillance des mécanismes anti-inflammatoires endogènes (KAIDAMA et GACCHE, 2015).

Cette affection inflammatoire prolongée est associée à un grand nombre de troubles humains chroniques, dont le cancer, l'allergie, l'arthrite, l'athérosclérose et les maladies auto-immunes (DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ et al., 2014).

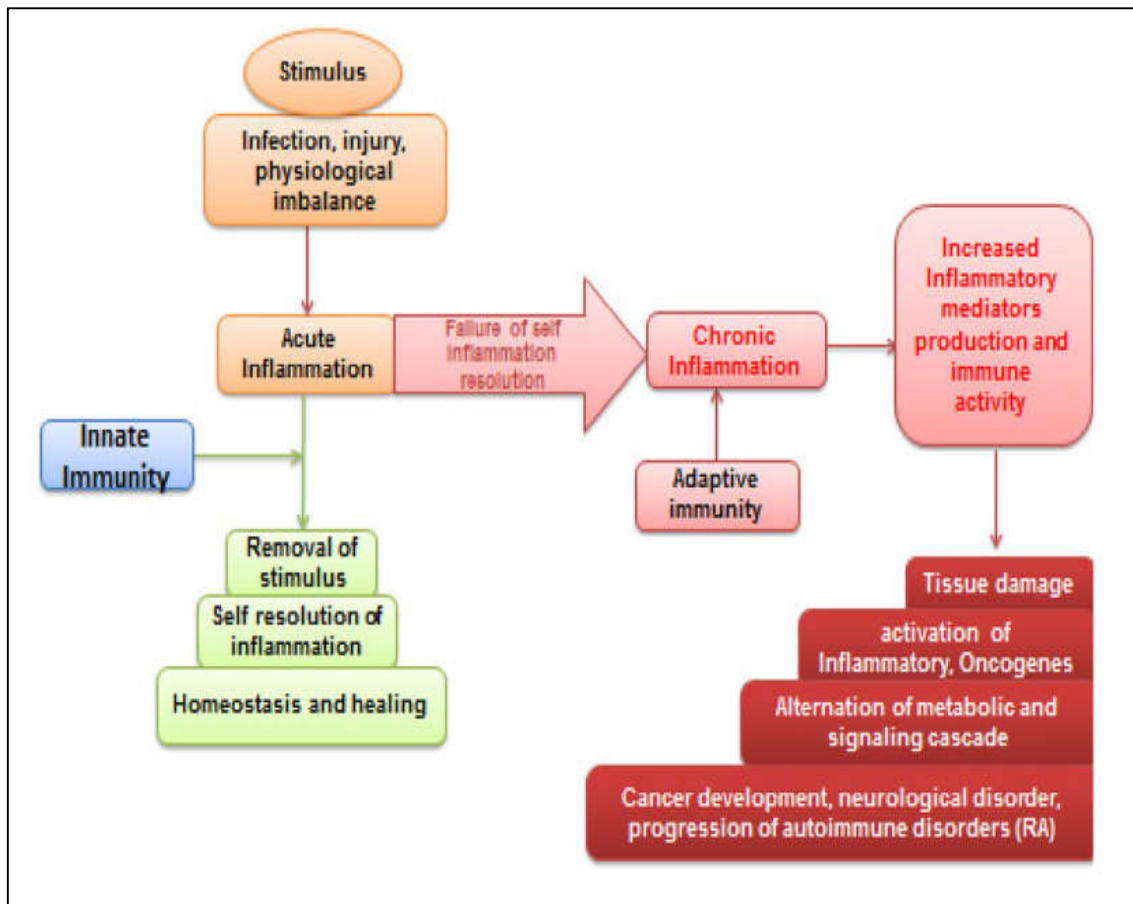


Figure 04 : L'inflammation aiguë et l'inflammation chronique (causes et effets) (TIWARI, 2017)

III. Les pathologies inflammatoires

De nombreuses maladies inflammatoires sont liées à des mécanismes considérés comme dysfonctionnement immunitaire. Ces affections récemment regroupées sous le terme d'IMID (Immune Mediated Inflammatory Diseases) comprennent trois grandes entités nosologiques : les maladies auto-immunes systémiques (non spécifiques d'organe) et localisées (spécifiques d'organe), les maladies auto-inflammatoires, les affections inflammatoires de mécanisme indéterminé dont le mécanisme n'est pas auto-immun (SIBILIA, 2007).

Selon le lien de l'inflammation à la pathologie on peut classer les pathologies inflammatoires en trois types (tableau 04) :

Tableau 04: Exemples de pathologies liées à l'inflammation (NATHAN, 2002)

Désordres dans lesquelles le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation	
Asthme	Polyarthrite rhumatoïde
Artériosclérose	Arthrose
Goutte	Thyroïdite d'Hashimoto
Maladie d'Alzheimer	Lupus érythémateux disséminé
Eczéma	Maladie de Crohn
Maladies d'origine infectieuse dans lesquelles l'inflammation contribue à la pathologie	
Hépatite C	Tuberculose
Dysenterie bactérienne	Syndrome de sepsis
Maladies d'origines diverses dans lesquelles la fibrose post-inflammatoire est la cause principale de la pathologie	
Fibrose pulmonaire	idiopathique
Cirrhose hépatique post virale ou alcoolique	Bilharziose rejet d'allogreffe chronique

Chapitre II :
Thérapeutiques de
l'inflammation

I. Thérapeutiques de l'inflammation

La thérapie anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réaction spécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique (MUSTER, 2005).

I.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les glucocorticoïdes sont des stéroïdes analogues ou précurseurs de la cortisone, naturellement sécrétée par les glandes surrénales. Ils sont de puissantes molécules anti-inflammatoires, immunomodulatrices, antiprolifératives et cytotoxiques, qui provoquent également des effets indésirables importants (MUSTER, 2005).

Ils exercent leurs actions au niveau nucléaire par des mécanismes d'activation de transcription (trans-activation) et par des mécanismes de répression d'expression de gènes (trans-répression) (DEJEAN et RICHARD, 2013).

Les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes sont dus à l'inhibition des fonctions cellulaires spécifiques: ils inhibent la synthèse de cytokines, de molécules d'adhésion intercellulaires et de protéases, et en conséquence, diminuent le nombre, la migration ou l'activation de divers types cellulaires participant à la réaction inflammatoire (lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles, cellules endothéliales et épithéliales) (ROUMESTAN et al., 2004).

Malgré leur efficacité, ces traitements ont de nombreux effets adverses sur le long terme incluant la résorption osseuse, des désordres hydro-électrolytiques, des troubles endocriniens, métaboliques et digestifs (DEJEAN et RICHARD, 2013).

I.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques la plus utilisée dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques (MUSTER, 2005).

Les AINS inhibent la biotransformation en prostaglandine H₂ (PGH₂) de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires, par une enzyme, la cyclooxygénase (COX). Il existe deux isoformes distinctes de COXs (COX-1 et COX-2) ce qui permet de

classer les AINS en 3 classe : les inhibiteurs sélectifs de COX-1 correspondant à l'aspirine, les inhibiteurs non sélectifs des COX correspondant à la majorité des AINS classiques et les inhibiteurs préférentiels de COX-2 (coxibs) (BLAIN et al., 2000).

Malgré l'efficacité proportionnelle de ses AINS ils ont des effets indésirables à cause de l'implication des COXs dans des processus physiologiques ; leur principal effet indésirable est le risque de complication digestif (ulcère, saignement, perforation et occlusion). Ils ont également un effet sur la fonction rénale, et leur utilisation doit être accompagnée de nombreuses précautions chez certains patients à risque (personnes âgées, diabétiques,...) (LELONG et al., 2012).

I.3. Les thérapies traditionnelles de l'inflammation

La médecine traditionnelle est essentiellement basée sur l'utilisation des plantes médicinales et aussi des remèdes d'origine animal même s'ils sont beaucoup moins nombreux que ceux qui sont d'origines végétal (TCHIBOZO et MOTTE-FLORAC, 2004 ; SAWADOGO et al., 2008).

D'une part, les plantes anti-inflammatoires regroupent des espèces de diverses familles dont les principes actifs sont responsables de l'activité anti-inflammatoire. On peut citer comme exemples : le *Zygophyllum goetulum* utilisé traditionnellement comme anti-inflammatoire anti-diabétique au Maroc (KHABBAL et al., 2006) et Parmi les plantes de la médecine traditionnelle chinoise, on trouve les extraits de *Tripterygium wilfordii* et de *Siegesbeckia orientalis* qui interviendraient dans l'arthrite rhumatoïde par des effets anti-inflammatoire, immunostimulant et antirhumatismal (BABULKA, 2007).

D'autre part, les traitements anti inflammatoires d'origine animale basée sur l'utilisation des produits de telle et telle espèce animale par exemple les produits et les sous-produits de crocodile (la peau (dorsale et ventrale), du museau, des pattes, des os, de la graisse, des crottes, des dents, du foie, des poumons, du cœur, du pénis) ; qui sont utilisés en médecine traditionnelle au nord du Bénin comme remèdes pour guérir des maladies dont l'asthme, la hernie inguinale, l'ictère, la rougeole, le rhumatisme, l'otite, le panaris, la douleur, etc (KPÉRA et al., 2004), on trouve aussi le lait de chameau qui est utilisé traditionnellement en Inde pour le traitement de la jaunisse, de la tuberculose, de l'asthme et de l'anémie (AL-ASHQAR et al., 2015).

Cependant, la médecine traditionnelle comporte un certain nombre de risques: toxicité et interaction avec les médicaments pharmacologiques. De ce fait, plusieurs études se sont intéressées aux remèdes traditionnels (HMAMOUCI et al., 2012).

II. Modèles d'étude expérimentale de l'inflammation

De nombreuses espèces animales ont été utilisées dans tous les domaines de recherche, en fonction de la disponibilité, des capacités de reproduction, des coûts et des similitudes. Les souches consanguines de rats étaient populaires en pharmacologie, et le développement de l'immunologie était largement associé à l'utilisation de souris (BESSIS et al., 2017).

L'étude du processus inflammatoires et des drogues anti-inflammatoires se réalise dans plusieurs modèles animal, On prend comme exemple un modèle de l'inflammation chronique : le modèle des rhumatismes inflammatoires.

Le tableau (05) montre les modèles de l'arthrite les plus utilisés.

Tableau 05 : Quelques modèles de l'arthrite inflammatoire expérimentale (BESSIS et al., 2017)

Souris transgénique pour le TNF-α
<ul style="list-style-type: none"> • Caractérisée par une stabilité accrue de l'ARNm du TNF-α et à l'expression subséquente du TNF-α humain ; • Polyarthrite érosive progressive chronique sur toutes les articulations ; • Hyperplasie synoviale, comme infiltration polynucléaire et lymphocytaire dans l'espace synovial ; • Destruction osseuse et cartilagineuse.
L'arthrite induite par le collagène
<ul style="list-style-type: none"> • Chez la souris, les rats, les primates non humains • Induite par immunisation avec collagène de type II (CII) • Arrivée aux jours 21-28 • Réponse de cellule T et cellule B spécifique au CII. • L'infiltration synoviale (cellules T, cellules B, macrophages et neutrophiles) conduisant à l'hyperplasie de membrane de synoviocytes, destruction osseuse et cartilagineuse
L'arthrite induite par les protéoglycanes
<ul style="list-style-type: none"> • Chez les souris et les rats ; • induite par immunisation en utilisant le protéoglycane (PG) isolé du cartilage (habituellement humain) émulsifié avec Adjuvant complet de Freund (CFA); • Arrivée aux jours 21-28 • Réponse de cellule T et cellule B spécifique au PG ; • Développement de la polyarthrite, présence de facteur rhumatoïde, dépôt de complexes immuns dans l'articulation, inflammation articulaire persistante

Des autres modèles sont utilisés largement pour évaluer l'effet anti-inflammatoire de tel et tel produit à des propriétés pharmaceutiques ; on peut citer : l'œdème aigu de l'oreille de souris induite par le xylène, l'œdème aigu de patte induit par l'agar chez les rats, la perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique chez les souris et l'arthrite induite par le formaldéhyde (OKOLI et al., 2008 ; LIMA et al., 2016).

➤ **l'arthrite induit par le formaldéhyde**

La technique d'induction de l'arthrite par le formaldéhyde permet la formation d'une arthrite aiguë après injection de formaldéhyde au niveau des articulations, si la dose administrée est importante l'arthrite passe vers la phase chronique qui a été caractérisée par un œdème modéré et une prolifération du tissu conjonctif très prononcée, avec un raidissement de l'articulation (SELYE, 1949).

L'induction de l'arthrite par le formaldéhyde se réalise chez les rats ou chez les souris avec une différence dans la dose injectée (CHERITI et al., 2016 ; AKINNAWO et al., 2017).

Chapitre III :

Camelus dromedarius

I. *Camelus dromedarius*

I.1. Présentation

Le dromadaire (*Camelus dromedarius*), le chameau à une seule bosse ou le chameau d'Arabie (FAYE et al., 2002., AL-SWAILEM et al., 2007) c'est une espèce animale domestique d'importance biologique et économique considérable en particulier, dans la région aride et semi-aride, et pour qu'il survive à ces conditions le chameau a été adapté par des mécanismes de résistance (recyclage de l'urée, réserves de graisse de la bosse et résistance à la soif) (NASSER et al., 2015).

Dans ces régions il est considéré comme source d'alimentation humaine, en particulier la viande, le lait et la graisse sans oublier son utilisation en transport qui a été l'origine de la nomination dromadaire qui dérive du mot *dromos* (route en grec) (OUAJD et KAMEL, 2009 ; AL-JUBOORI et al., 2013 ; NASSER et al., 2015)

Il existe une autre espèce appartenant au même genre que le dromadaire c'est le bactrien (*Camelus bactrianus*) ou le chameau à deux bosses, l'habitat de cette espèce est principalement les régions désertiques froides de la Mongolie et de la Chine (MBURU et al., 2003).

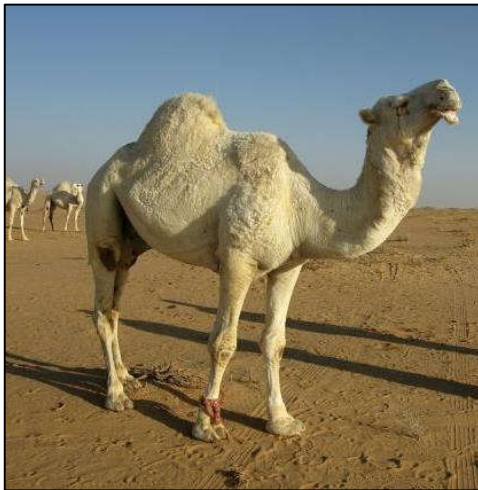


Figure 05: *Camelus dromedarius*



Figure 06 : *Camelus bactrianus*

I.2. Historique et origine

Généralement la domestication des chameaux a commencé quelque part dans la péninsule arabique vers 3000 avant la naissance de Jésus-Christ (JC) (MBURU et al., 2003., OUAJD et KAMEL, 2009).

Il existe des opinions dissidentes quant à la date à laquelle ils ont été introduits pour la première fois en Afrique du Nord, et des dates allant du troisième millénaire avant JC au septième siècle après JC ont été suggérées. En Afrique de l'Est, on pense que le chameau a été introduit après une route plus directe à travers la Corne de l'Afrique au milieu du premier millénaire avant JC (MBURU et al., 2003).

Aujourd'hui la localisation géographique du dromadaire se situe à partir du nord-ouest indien et des basses terres de l'Afghanistan à l'extrémité de la péninsule arabique et de la Somalie au sud et à l'ouest dans les déserts africains (MBURU et al., 2003).

I.3. Classification

Le dromadaire (*Camelus dromedarius*) appartient à la classe des Mammifères, à la sous-classe des Placentaires, à l'ordre des Artiodactyles, au sous-ordre des Ruminants, au groupe des Tylopodes, à la famille des Camélidés et au genre *Camelus* (MUKASA-MUGERWA, 1985).

Selon FAYE, B (en 2013), la classification du dromadaire dans le règne animal est montrée comme suit (tableau 06) (FAYE, 2013) :

Tableau 06 : Classification du dromadaire *Camelus dromedarius* (FAYE, 2013)

Règne :	Animalia
Embranchement	Chordata
Classe	Mamalia
Sous-classe	Placentalia
Ordre	Artiodactyla
Famille	camelidea
Genre	Camelus
Espèce	<i>Camelus dromedarius</i>

II. Les produits d'origine camelines

Les chameaux sont un pilier fondamental de l'économie nationale et de la sécurité alimentaire dans de nombreux pays du monde, en particulier en Asie et en Afrique. Ces animaux jouent un rôle essentiel dans la fourniture d'aliments humains, en particulier de la viande, du lait et de la graisse (SBIHI et al., 2013).

Un autre produit d'origine camelines c'est l'urine a été utilisé dans la médecine traditionnelle chez les Arabes (GADER et ALHAIDER, 2016).

II.1.Le lait

Le lait de chamelle est considéré comme l'une des sources alimentaires les plus précieuses en raison de sa valeur nutritive et de ses propriétés médicinales ; Il est beaucoup plus nutritif que le lait de vache car il contient de faibles quantités de matières grasses et de lactose et plus élevé en potassium, en fer et en vitamine C (AL-ASHQAR et al., 2015).

Le lait de chamelle a également des propriétés thérapeutiques puissantes, car il contient une forte concentration de composés anti-bactériens, antifongiques, anti-viraux et antiparasitaires (AL-JUBOORI et al., 2013 ; AL-ASHQAR et al., 2015).

Le lait de chamelle est utilisé traditionnellement pour traiter plusieurs maladies par exemple en Inde, il a été utilisé pour le traitement de la jaunisse, de la tuberculose, de l'asthme et de l'anémie (AL-ASHQAR et al., 2015).

II.2.La viande

La viande de chameau est assez proche de la viande de bœuf, tant dans sa composition chimique globale que dans ses particularités gustatives et sa valeur nutritionnelle. Toutefois, du fait de la concentration du gras dans la bosse, la viande de chameau apparaît relativement maigre et particulièrement pauvre en cholestérol (FAYE et al., 2013).

SAHRAOUI et al (en 2014), montre que la viande de dromadaire contient une teneur assez faible en lipides et elle semble posséder des atouts nutritionnels pour satisfaire les attentes en matière de santé humaine (SAHRAOUI et al., 2014).

II.3. Les urines de chameau

Actuellement, certaines études expérimentales montrent l'efficacité de l'utilisation thérapeutique des urines de chameau mélangé avec le lait de chameau pour le traitement de certains cas clinique tel que le diabète, le cancer, l'allergie alimentaire et l'hépatite (GADER et ALHAIDER, 2016).

En plus de cela, GADER et ALHAIDER ont découvert un certain nombre d'effets thérapeutiques probables de l'urine de chameau sur le cœur et le système vasculaire (GADER et ALHAIDER, 2016).

II.4. La graisse de la bosse

Les graisses de chameau, en particulier la graisse de la bosse, sont utilisées pour préparer de nombreux plats dans différents pays d'Asie et d'Afrique du Nord (SBIHI et al., 2013).

En Maroc la graisse de la bosse du dromadaire fondu, ou comme elle se nomme en arabe dialectale « Loudek », est consommée à l'état frais seul ou associé avec des plantes aromatiques et médicinales et la population locale lui reconnaît des propriétés thérapeutiques (alicament, massage) (Catalogue national du Ministère de l'APM, 2011).

Plusieurs études ont été réalisées sur la composition de graisse de la bosse en acide gras (MIRGAN, 1977 ; EMMANUEL, 1981 ; RAWDAH et al., 1994). Généralement les graisses de la bosse sont composées essentiellement des phospholipides et des traces de triglycérides (OUAJD et KAMEL, 2009).

Selon SBIHI et al (en 2013), les acides gras les plus importants dans les graisses de la bosse sont l'oléique qui représente 33,35% des acides gras totaux, le palmitique, le stéarique, l'Acide palmitoléique et myristique, qui représentaient ensemble environ 88% des acides gras totaux. Selon the National Cholesterol Education Program/American Heart Association, les acides gras palmitiques et stéariques sont les acides gras saturés les plus salubre dérivés de sources naturelles (SBIHI et al., 2013).

Et d'autre part l'analyse thermique a montré que la graisse de Hachi (le jeunes chameaux) présentait une bonne stabilité et était adaptée à la friture des aliments à la maison (SBIHI et al., 2013).



Figure07 : La graisse de la bosse du dromadaire

Partie Pratique

Matériels et Méthodes

I. Test de toxicité de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius*

I.1. Matériel

➤ L'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius*

L'extrait de la graisse de la bosse a été obtenu au mois de Février (2017)₂ à partir d'un chameau *Camelus dromedarius* (Annexe n°01).

Cet extrait est caractérisé par un aspect solide blanchâtre, et elle doit être conservée au frais.



Figure 08 : Aspect général de quelques morceaux de la graisse de la bosse du dromadaire

➤ Animaux

Afin d'éviter les variabilités inter-sexe, l'étude a été réalisée sur des mâles. Nous avons utilisé 6 souris adultes (*Mus musculus*) âgées entre 1,5 et 2 mois ayant un poids moyen d'environ 27,98g, en provenance de l'Institut centrale de Pharmacie, Université Constantine³. Les souris ont été maintenues dans des conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie centrale de l'université des Frère Mentouri Constantine¹.

L'élevage a été effectué dans une cage en plastique qui est tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. La cage a été nettoyée et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation, Les 6 souris ont libre accès à l'eau et à la nourriture qui consiste à un aliment sous forme de bouchon utilisé pour l'élevage. Ce régime est composé de

Mais, Son, Remoulage, Soja,... (Annexe n°02) et provient de l'usine LA RATION, Bouzaréah, Alger.

Les souris ont été soumises à une période d'adaptation de 10 jours environ avant l'expérience.



Figure 09 : Les souris utilisées pour le test de toxicité

I.2. Procédure expérimentale

Pour évaluer et tester la toxicité de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius*, la méthode « Up-and-Down » a été appliquée, cette méthode est considérée comme une bonne méthode pour tester la toxicité aiguë orale selon l'Organisation de la coopération Economique et Développement (OECD) (BRUCE, 1987 ; YAM et al., 1991).

Les souris ont été au préalable mises à jeun 18 heures avec accès libre à l'eau avant le traitement. La préparation du traitement se fait par l'incorporation soigneuse d'une dose de 2000 mg/kg (ELDAHSHAN et ABDEL-DAIM, 2015) (calculée par rapport au poids de chaque souris et pesée par une balance de précision SARTORUS avec 0,0001 précision) de l'extrait brute de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* dans une boule de farine de 0.25g.

La préparation des doses à administrer a été effectuée au niveau du Laboratoire d'Obtention de Substances Thérapeutiques, Université des Frères Mentouri Constantine1, par contre le traitement des animaux a été réalisé au niveau de la salle de dissection de l'animalerie centrale de l'université.

Le test de toxicité préliminaire consiste à administrer par voie orale la dose incorporée dans la boule de farine à la première souris, puis cette souris a été placée dans une cage individuelle pour observations. Ces observations ont concerné le comportement, l'état générale de la souris et tout signes de mortalité (agressivité inhabituelle, sédation somnolence, tic, tremblement, catatonie, paralysie, convulsion, prostration et locomotion insolite) durant la première heure, et ensuite à chaque heure pendant trois heures et finalement après 24 heures du traitement.

Si la première souris a survécu, la même dose du traitement (2000mg/kg) est administrée aux 5 souris qui restent.

Toutes les souris ont été soumises à une observation durant 14 jours, et le nombre de souris mortes a été calculé durant cette période. Si trois souris ou plus restent en vie, on peut dire que la LD50% est supérieur à 2000mg/kg.

II. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius*

II.1. Matériel

➤ l'extrait brut de la Graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* :

Le même extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* décrit dans le premier test de la partie expérimentale a été utilisé.

➤ Animaux:

On a utilisé pour cette expérience 30 souris mâles adultes, du genre (*Mus musculus*) âgées de 1,5 à 2 mois, ayant un poids moyen d'environ 29,7g.

Les souris ont été maintenues dans les conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie de l'université des Frères Mentouri Constantine1 dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière.

Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation, elles ont accès libre à l'eau et à l'aliment standard.

Les souris ont été acclimatées pendant une bonne période (plus de 10 jours) avant l'essai.

II.2.Procédure expérimentale

II.2.1. L'induction de l'arthrite par le formaldéhyde

Pour induire l'arthrite inflammatoire on a suivi la méthode de formaldéhyde-induced-arthritis in rats (OMOWUMI et al., 2017) avec certaines modifications concernant les concentrations ainsi que les doses afin d'adapter le protocole à nos souris qui sont plus sensibles que les rats.

L'induction de l'arthrite a été effectuée par l'injection d'une solution de formaldéhyde à 1% (0.04ml) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure gauche de la souris (RAHMANI et al., 2016).

Avant l'injection, les souris ont été préalablement mises à jeun pendant 17h avec accès libre à l'eau.

L'injection de formaldéhyde (0.04 ml/souris ; 1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte gauche de la souris a été réalisée avant 30 minutes de l'administration du traitement et elle a été effectuée deux fois, une dans le premier jour et l'autre dans le troisième jour de l'expérience.



Figure 10 : L'injection de formaldéhyde 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte gauche

II.2.2. Traitement des souris

Les souris ont été réparties en 6 groupes de 5 souris chacun ; la répartition et le traitement des souris est résumé dans le tableau ci-après:

Tableau 07 : Traitement des souris

Groupe expérimental	Traitement	Mode d'administration	Injection de formaldéhyde	Nombre d'animaux	Dose quotidienne
N (Normal)	/	/	---	5	/
C (Contrôle non traité)	/	/	+++	5	/
SI (standard I)	Diclofenac de sodium (pommade)	Voie cutanée	+++	5	2.5 mg/souris
EI (expérimental I)	Graisse de la bosse	Voie cutanée	+++	5	2.5 mg/souris
SII (standard II)	Diclofenac de sodium (comprimé)	Voie orale	+++	5	200mg/kg
EII (expérimental II)	Graisse de la bosse	Voie orale	+++	5	200mg/kg

/ : Non traité +++ : injection --- : pas d'injection

Le traitement a été appliqué une fois par jour pendant 8 jours à un intervalle de temps régulier.

La substance à évaluer (l'extrait brut de la graisse de bosse) et le traitement anti-inflammatoire de référence (le Diclofénac sodique) ont été administrés selon deux modes d'application :

➤ **Administration locale**

Pour la Diclofénac, on a appliqué soigneusement une quantité équivalente à un grain de blé (≈2.5mg) de la pommade à base de Diclofenac diethylamine (Voltrène®) sur la patte gauche de chaque souris à traiter (groupe: SI).

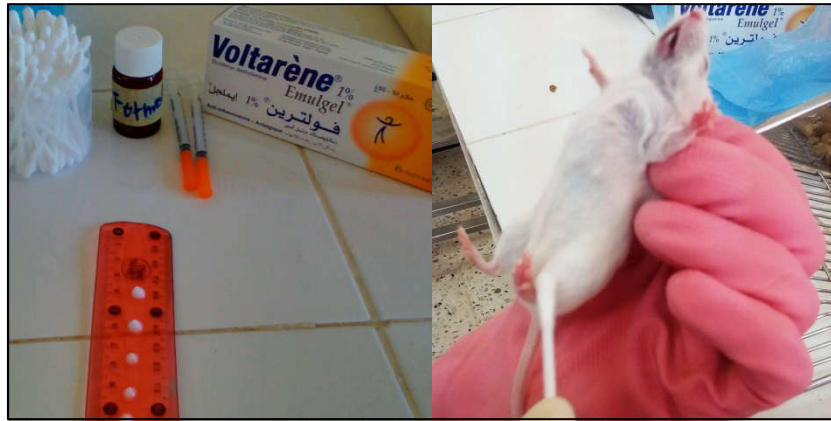


Figure 11 : Application locale de la Diclofenac diéthylamine (Voltrène®)

Pour l'extrait brut de la graisse de la bosse, on a pris une quantité équivalente à un grain de blé ($\approx 2,5\text{mg}$) de la graisse brute de la bosse pour chaque souris puis on a essayé de la fondre un peu à l'aide de la plaque chauffante (température $\leq 37^\circ$) et immédiatement l'appliquer sur la patte gauche (inflammée) de la souris (lot : EI).



Figure 12 : Application locale de l'extrait brut de la graisse de la bosse du dromadaire

➤ Administration orale

Les doses de la Diclofénac sodium (ROFINAC®-D) et de l'extrait brut de la graisse de la bosse sont calculées par rapports au poids de chaque souris à traiter (200mg/kg/jour) (ELDAHSHAN et ABDEL-DAIM, 2015).

On a utilisé la balance de précision pour peser la dose, puis on a incorporé cette dose aux boules de farine de 0.25g , ensuite chaque souris a reçu le traitement (la boule) par voie orale.

II.2.3. Les paramètres suivis au cours du traitement

✓ le poids

Le poids vif des animaux est mesuré tous les jours à l'aide d'une balance Sartorius, précision: 0,01 g).

II.2.4. Photographie de la patte gauche (œdémateuse) des souris

Les prises de vue ont été effectuées à J1, J4 et J8 de l'expérience, l'instrument utilisé est un appareil photographique numérique FUJIFILM FinePix JX600 (14MEGA PIXELS), équipé de macro zoom.

✓ Evolution de l'œdème

Le suivi de l'évolution de l'œdème est fait par mesure du diamètre de la patte gauche (mm) de chaque groupe chaque jour pendant toute la période de l'essai (8 jours) à l'aide d'un pied à coulisse électronique digital (précision 0,03mm).



Figure 13 : Mensuration de diamètre de la patte gauche

L'évaluation de l'évolution de l'œdème chez les différents groupes est donnée par la formule (RAHMANI et al., 2016):

$$\Delta E = E_j - E_0$$

Avec,

ΔE : la différence de l'œdème entre j_0 et j_x ;

E_0 : l'épaisseur initiale (mm) de la patte gauche (avant l'injection de formaldéhyde) ;

E_j : l'épaisseur de la patte gauche (mm) à jour « j » après l'injection de formaldéhyde.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire se fait grâce au calcul des pourcentages d'inhibition de l'œdème dans la patte gauche des souris traitées ; par les différents produits testés (le Diclofénac et l'extrait brut de la graisse de la bosse) et par les différents modes d'application du traitement.

Le pourcentage d'inhibition «%Inh» est calculé pour chaque groupe de souris traitées par rapport au groupe contrôle considéré comme le 100% d'inhibition ; Il est obtenu par la formule suivante (RAHMANI et al., 2016):

$$\%Inh = 100 \left[1 - \frac{\Delta Et}{\Delta Ec} \right]$$

Avec,

ΔEt : représente la différence de l'œdème entre j_0 et j_x de la patte gauche de la souris traitée.

ΔEc : représente la différence de l'œdème entre j_0 et j_x de la patte gauche de la souris témoin.

II.2.5. Prélèvement sanguin

A la fin de l'expérience le sang a été prélevé au niveau des sinus caverneux des souris dans des tubes héparinés, puis a été centrifugé à 3000 tours pendant 15 minutes pour récupérer le sérum dans des tubes Eppendorfs ; pour le dosage des paramètres biochimiques.

II.2.6. Dissection et prélèvement d'organes

À la fin de l'expérience, et après prélèvement sanguin les souris ont été sacrifiées, les pattes postérieures ont été coupées puis pesées immédiatement à l'aide d'une balance de précision.

II.2.7. Dosage de la CRP

La CRP (C-reactive protein) c'est une protéine hépatique de la phase aiguë de l'inflammation elle est considéré comme un acteur clé de l'immunité innée et elle est reconnue comme le marqueur le plus important de la réponse inflammatoire (DUPUY et al., 2003).

Le dosage de la CRP s'est effectué selon le test immuno-turbidimétrique au niveau du laboratoire d'analyses médicales Dr. Bellil à Constantine.

III. Analyse statistique

Les données obtenues ont été analysées à l'aide du programme Statistical Package for Social Science (SPSS), version 20

La différence statistique entre les résultats a été réalisée grâce à l'analyse des variances (ANOVA), suivie du test de comparaison multiple de Tukey, avec un seuil de signification $P < 0,05$. Toutes les valeurs sont présentées sous la forme moyenne \pm SD.

Les valeurs de $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ ont été considérés comme significatifs (*), hautement significatifs (**) et très hautement significatif (***) respectivement.

Résultats et Discussion

I. Test de toxicité de l'extrait brut de graisse de la bosse de *Camelus dromedarius*

A partir de l'étude de la toxicité aiguë de l'extrait brut de la graisse de bosse de l'espèce *Camelus dromedarius*, la dose 2000mg/Kg s'est avérée non toxique. L'ensemble des animaux utilisés a resté en vie et n'a présenté aucun signe de toxicité tout au long de la période d'observation.

La toxicité aiguë systémique se définit par des effets secondaires qui apparaissent à la suite d'une exposition unique ou de plusieurs expositions au cours de 24 heures après exposition par une voie spécifique (orale, cutanée, inhalation), à la suite d'une période d'observation de 14 jours (ZUANG et al., 2013).

Etant donné que la dose 2000mg/Kg n'a produit aucun signe clinique de toxicité tels que l'hyperactivité et la sédation, donc ce produit présente un large écart d'utilisation avec un minimum de risques de toxicité.

À la base de ce résultat obtenu, la dose de 200 mg/kg de l'extrait a été sélectionnée pour une évaluation *in vivo* supplémentaire qui concerne l'activité anti-inflammatoire.

II. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius*

II.1. L'évolution pondérale

Les animaux ont été pesés le jour de la première injection du formol (J1) et la mesure de poids est suivie régulièrement chaque jour tout au long de l'expérience (J1-J8).

Au début de l'expérience les animaux pesaient entre 25 et 36 grammes. Le poids moyen des différents groupes est 29,75 grammes.

Le suivi de l'évolution pondérale (figure 14 et figure 15) des souris traitées pendant la période expérimentale (8jours) conduit à constater une diminution du poids corporel chez tous les groupes expérimentales (groupe normal (N), groupe contrôle positif (C), groupe référence1 (SI), groupe traité1 (EI), groupe référence2 (SII) et groupe traité2 (EII)) les premiers jours qui suivent l'injection de formaldéhyde.

La diminution a été notée chez le groupe contrôle négatif à partir du 4^{ème} jour (après la deuxième injection de formaldéhyde) et le poids vif des animaux a continué de baisser jusqu'au 8^{ème} jour, par contre pour les groupes traités (SI et EI), on a remarqué un rétablissement (peu important) du poids pendant les derniers jours de l'expérience.

Le traitement oral des souris par le Diclofénac de sodium ou la graisse brute de la bosse (groupes SII et EII) n'a pas influencé le poids corporel des animaux, la figure (15) présente peu de variations tout au long de la période expérimentale.

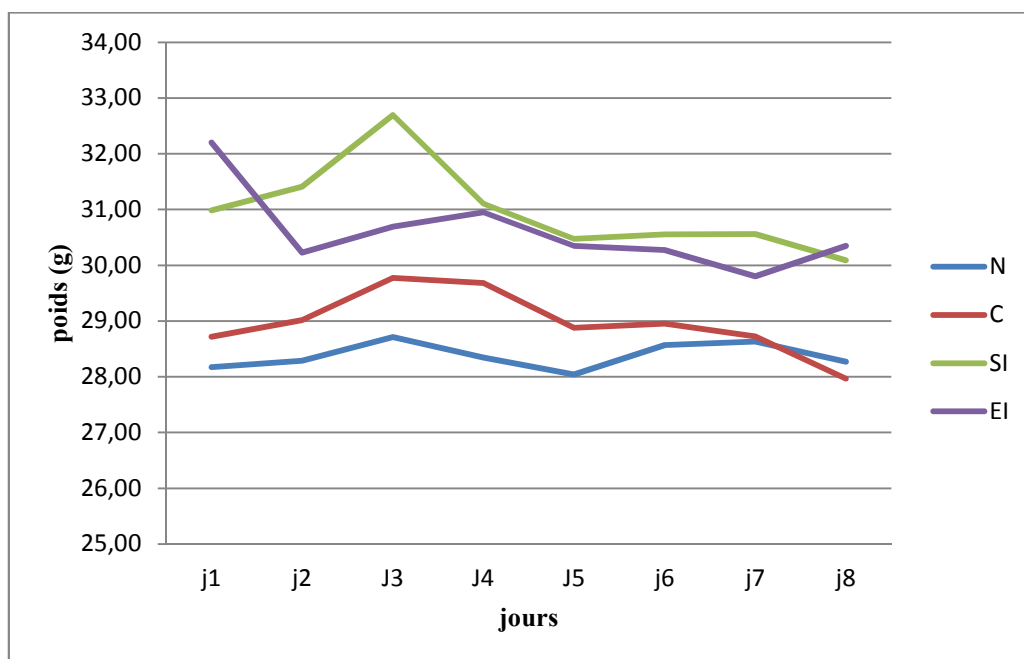


Figure 14 : L'effet de l'administration locale de la graisse de bosse de chameau sur le poids des souris pendant 8 jours

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

N : groupe normal ; **C :** groupe contrôle non traité ; **SI :** groupe standard I traité par Diclofénac sodique (2.5 mg/souris/traitement local) ; **EI :** groupe expérimental traité par la graisse de la bosse de chameau (2.5 mg/souris/traitement local).

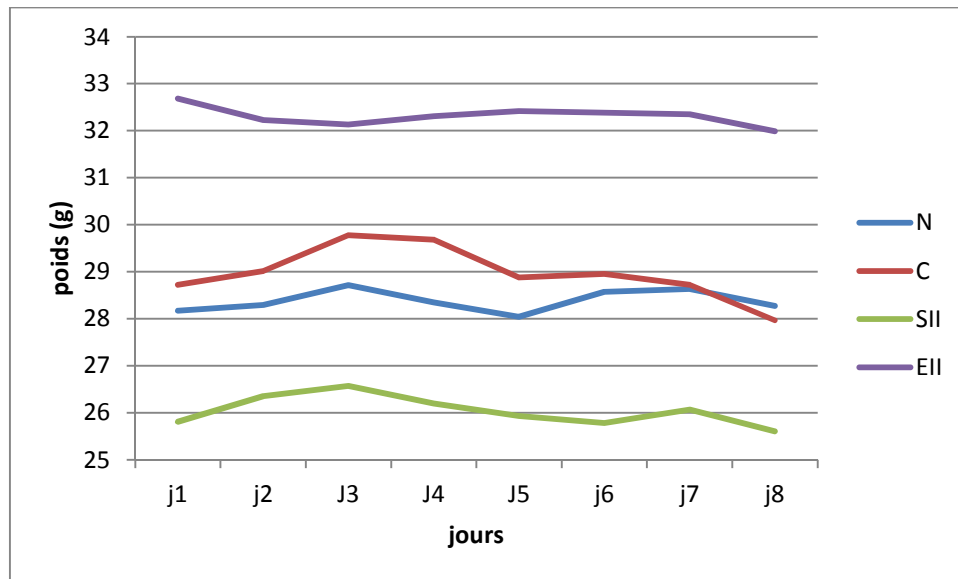


Figure 15 : L'effet de l'administration orale de la graisse de la bosse de chameau sur le poids des souris pendant 8 jours

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

N : groupe normal ; **C** : groupe contrôle non traité ; **SII** : groupe standard II traité par Diclofénac sodique (200mg/kg/administration orale) ; **EII** : groupe expérimental II traité par la graisse de la bosse de chameau (200mg/kg/administration orale).

Les valeurs obtenues chez le groupe traité par l'extrait de bosse du chameau par voie orale montrent clairement que cette graisse ne possède pas une action directe sur l'augmentation du poids corporel des animaux.

Le poids des animaux a été considéré dans notre expérience pour apprécier l'état physiologique des animaux, notamment l'effet des différents traitements sur le poids des souris et spécifiquement la graisse de bosse du chameau.

Les résultats durant les premiers jours de l'essai montrent que la diminution du poids corporel, indépendamment de la nature du traitement, est probablement liée à l'effet direct du processus inflammatoire.

Plusieurs facteurs pourraient être impliqués dans cette altération de la croissance pondérale des animaux traités. Etant donné que le processus inflammatoire nécessite l'intervention de plusieurs systèmes médiateurs biologiques.

La diminution de la consommation des nourritures sensiblement constatée durant la première période de l'expérience peut être aussi indirectement impliquée dans le ralentissement de la croissance pondérale chez les animaux traités.

II.2. Photographie de la patte gauche (œdémateuse) des souris

Les signes de l'arthrite et de l'inflammation sont apparus chez tous les groupes qui ont subi l'injection de formaldéhyde après quelques heures de l'injection, ces signes ont atteint leur niveau maximal en 4^{ème} jour (après la 2^{ème} injection).

Les symptômes comportent une rougeur, un gonflement et une déformation de la patte et ces signes étaient plus importants chez le groupe contrôle positif (non traité) comme le montre la figure (16). Cependant, aucun signe de ce type n'est observé chez le groupe normal (physiologique) qui n'a pas subi une injection de formol au niveau de la patte.

La prise de vue (figure 16) montre clairement que les groupes traités par la graisse de chameau soit par voie orale ou traitement local (EI et EII) ont présenté des signes inflammatoires modérés par rapport au groupe contrôle. L'observation visuelle a montré qu'à J8, une réduction importante du volume de la patte s'amorce chez les groupes références (SI et SII) et les groupes traités (EI et EII) avec une meilleure réduction chez les groupes traités par l'extrait (voie orale).

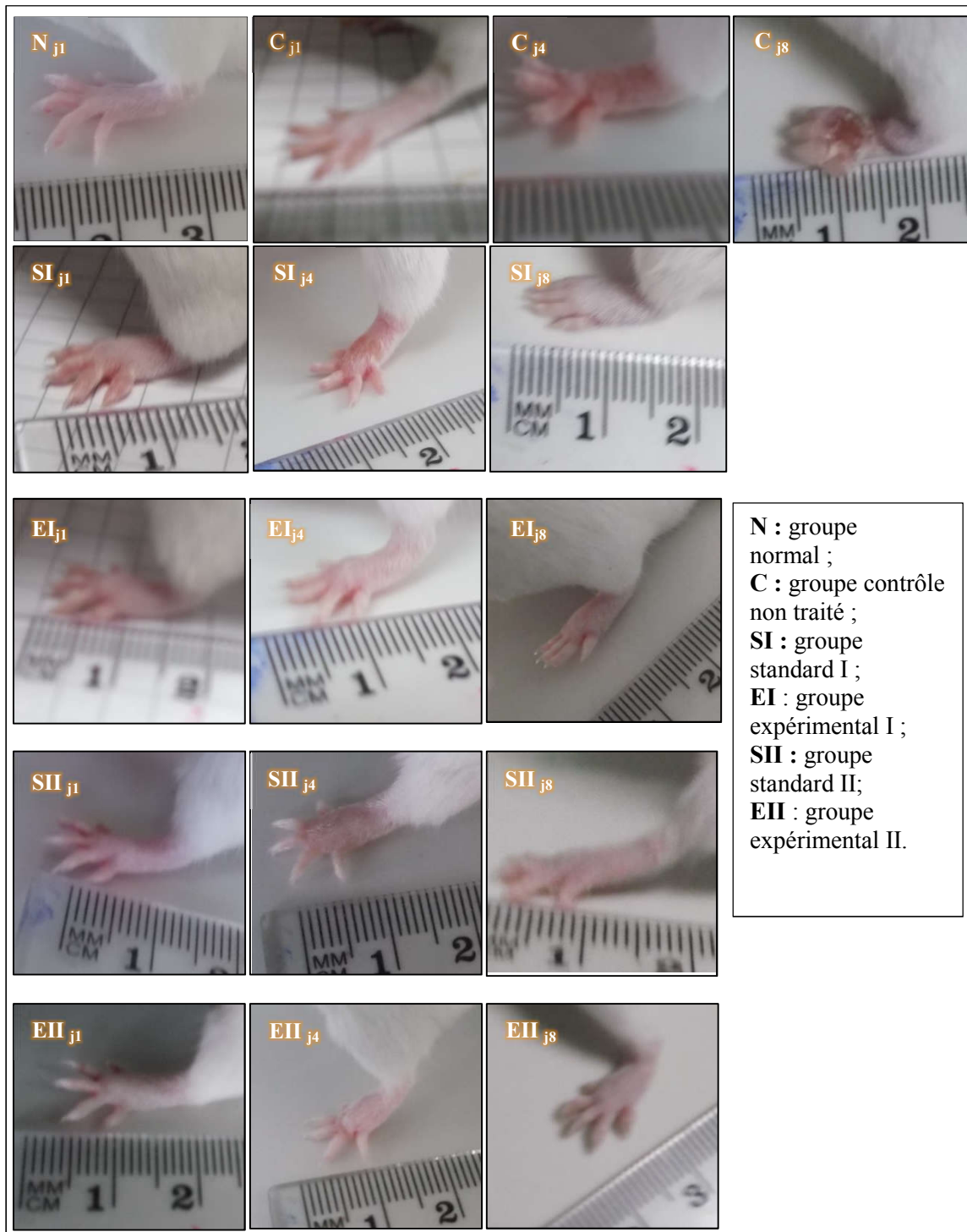


Figure16 : Représentation photographique de la patte gauche (œdémateuse) des souris dans l'arthrite induite par le formaldéhyde au 1^{er}, 4^{ème} et 8^{ème} jour

II.3. Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse

Les figures (17) et (18) répertorient l'évolution des mensurations de l'œdème (ΔE) de la patte inflammée durant la période d'expérimentation à J2, J4, J6 et J8 pour les deux types du traitement (local et oral) respectivement.

On constate une réduction de l'œdème des pattes représenté par la différence entre les diamètres des pattes –inflammée et non inflammée- (ΔE) dans les 2 lots traités localement par l'extrait et le standard mais de façon inégale, cette diminution est plus importante dans le groupe traité par la graisse par rapport au groupe de référence (figure17)

Les données de la figure (18) montrent qu'il existait une activité anti-œdémateuse exercée par le traitement par voie orale -à base de la graisse de la bosse de chameau- et elle est comparable avec celle exercée par le Diclofénac administré oralement.

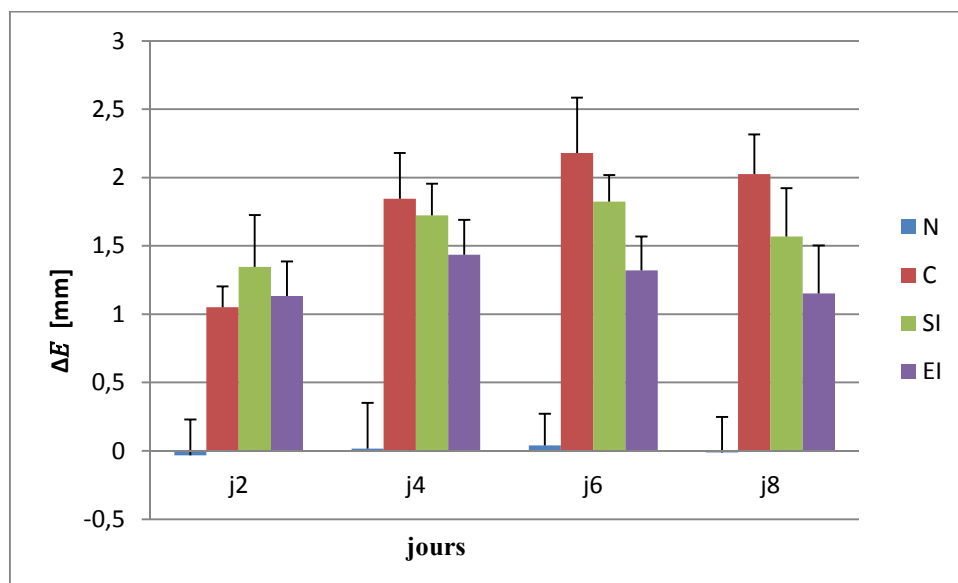


Figure 17 : L'effet de l'administration locale de la graisse de la bosse de dromadaire sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte gauche inflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) souris par groupe La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

ΔE : la différence de l'œdème entre j_0 et j_x ; **N** : groupe normal ; **C** : groupe contrôle non traité ; **SI** : groupe standard I traité par Diclofénac sodique (2.5 mg/souris par application locale) ; **EI** : groupe expérimental traité par la graisse de la bosse (2.5 mg/souris par application locale).

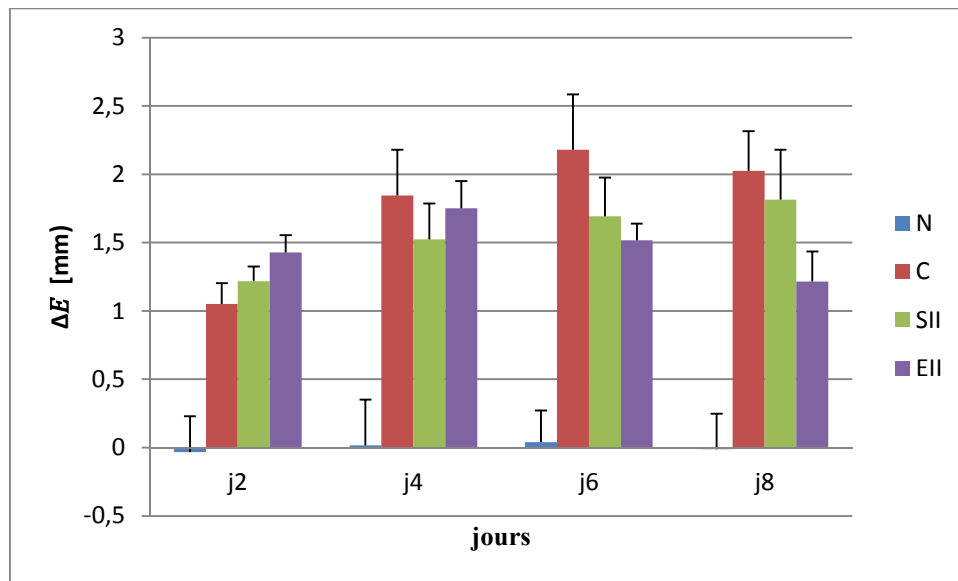


Figure 18 : L'effet de l'administration orale de la graisse de la bosse du dromadaire sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte gauche induit par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

ΔE : la différence de l'œdème entre j_0 et j_x ; **N** : groupe normal ; **C** : groupe contrôle non traité ; **SII** : groupe standard II traité par Diclofénac sodique (200mg/kg par administration orale) ; **EII** : groupe expérimental II traité par la graisse de la bosse (200mg/kg par administration orale).

La figure (19) et (20) représente l'effet du traitement en appliquant l'anti-inflammatoire standard Diclofénac par les deux modes d'administration (local et orale) et l'effet du traitement en appliquant la graisse de chameau par les deux modes d'administration (local et orale) respectivement. Les résultats ont montré l'efficacité des deux types de traitement dans la réduction de la taille de l'œdème. En effet, l'application locale a montré une activité plus importante par rapport à l'administration du traitement par voie orale, et cela concerne les deux traitements.

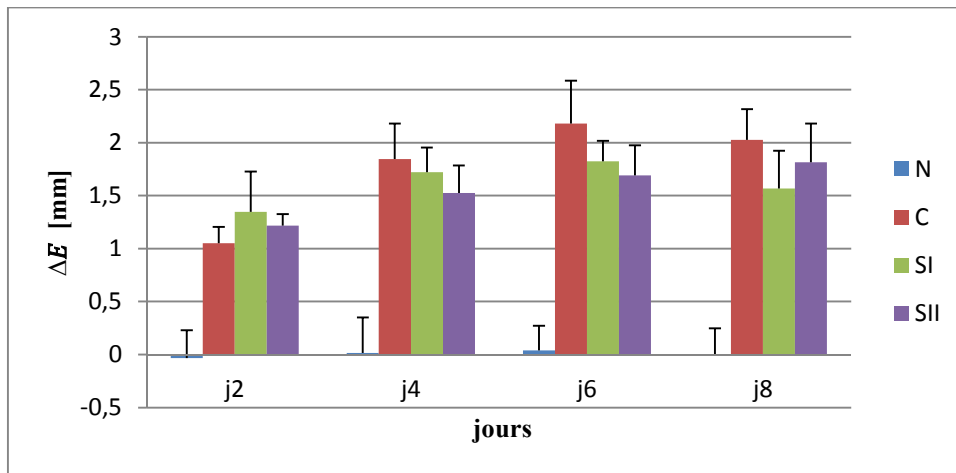


Figure 19 : L'effet de l'administration de l'anti inflammatoire standard (Diclofénac sodique) sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte gauche induit par le formaldéhyde pendant les différents jours du traitement (J2, J4, J6 et J8)

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) souris par groupe La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

ΔE : la différence de l'œdème entre j_0 et j_x ; **N** : groupe normal ; **C** : groupe contrôle non traité ; **SI** : groupe standard I traité par Diclofénac sodique (2.5 mg/souris par administration locale) ; **SII** : groupe standard II traité par Diclofénac sodique (200mg/kg par administration orale).

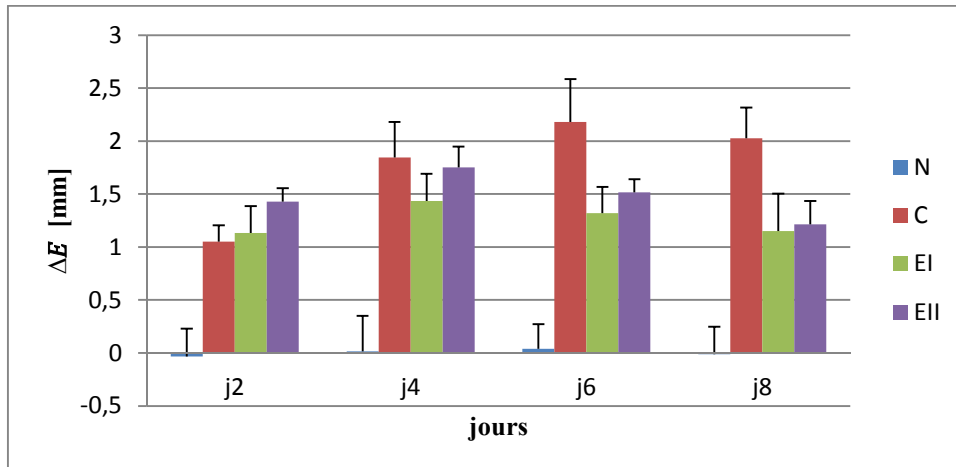


Figure 20 : L'effet de type de voie d'administration de la graisse de la bosse du dromadaire sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte gauche inflammée par le formaldéhyde pendant les différents jours du traitement (J2, J4, J6 et J8)

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) souris par groupe La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

ΔE : la différence de l'œdème entre j_0 et j_x ; **N** : groupe normal ; **C** : groupe contrôle non traité ; **EI** : groupe expérimental traité par la graisse de la bosse (2.5 mg/souris par administration locale) ; **EII** : groupe expérimental II traité par la graisse de la bosse (200mg/kg par administration orale).

II.4. Pourcentages d'inhibition de l'œdème

Pour le groupe standard, l'administration du Diclofénac par application locale présente une inhibition non significative de l'œdème de la patte de souris à J4, J6 et J8 ($p>0,05$). En effet, cette activité atteint 22,61% au 8^{ème} jour de l'expérimentation. De plus chez le groupe standard traité par voie orale, une inhibition non significative de l'augmentation de la taille des pattes des souris a été remarquée et a atteint seulement 10,46% au dernier jour de l'expérience.

Par contre, ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que l'extrait brut de la graisse de la bosse de chameau appliqué localement ou administré oralement exerce une inhibition hautement significative ($P<0.01$) de l'augmentation du diamètre des pattes des souris qui a atteint 43,14 et 40,08%, respectivement (tableau 08).

L'inhibition maximale (43,14%) de l'augmentation du diamètre des pattes des animaux à la fin de l'expérience a été enregistrée dans le groupe traité par l'extrait de chameau par une application locale (groupe EI).

Tableau 08: L'effet de la graisse de la bosse de chameau sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez la souris en J4, J6 et J8

Groupe	nombre d'animaux	Traitement	Dose et mode d'administration	Pourcentages d'inhibition (%inh) de l'œdème (%)		
				Jour4	Jour6	Jour8
N (Normal)	5	/	/	/	/	/
C (Contrôle non traité)	5	/	/	0,00	0,00	0,00
SI (standard I)	5	Diclofénac sodique	2.5 mg/souris locale	6,62	16,33	22,61
EI (expérimental I)	5	Graisse de la bosse	2.5 mg/souris locale	22,23	39,45	43,14 **
SII (standard II)	5	Diclofénac sodique	200mg/kg orale	17,35	22,39	10,46
EII (expérimental II)	5	Graisse de la bosse	200mg/kg orale	4,99	30,46	40,08 **

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

II.5. Poids de pattes

Les changements du poids des pattes à la fin de l'expérience (figure 21) ont également été utilisés comme paramètre pour évaluer l'évolution de l'inflammation et l'activité anti-inflammatoire des traitements utilisés.

En effet, les groupes traités par l'extrait testé ou par le traitement de référence en utilisant les deux modes d'administration ont révélé une diminution significative du poids des pattes par rapport au groupe control (C).

Le groupe traité par une application locale de l'extrait brut de la graisse de la bosse de chameau a présenté une diminution hautement significative du poids de la patte œdémateuse mesuré à la fin de l'expérience après le sacrifice des animaux.

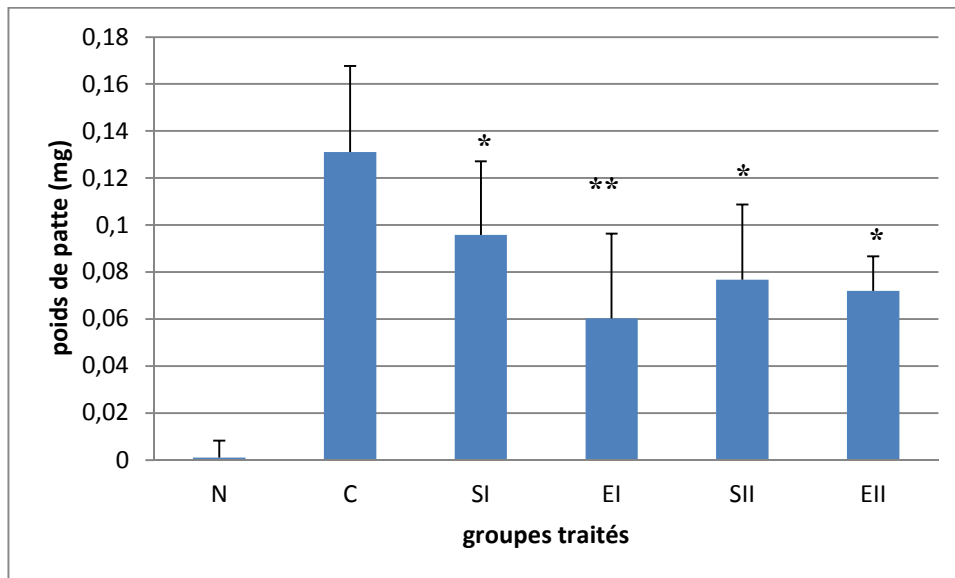


Figure 21: L'effet de la graisse de la bosse de chameau sur le poids des pattes gauche inflammée à la fin de l'expérience (J8)

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

N : groupe normal ; **C :** groupe control non traité ; **SI :** groupe standard I traité par Diclofénac diéthylamine (2.5 mg/souris par administration locale) ; **EI :** groupe expérimental traité par la graisse de la bosse (2.5 mg/souris par administration locale). **SII :** groupe standard II traité par Diclofénac sodique (200mg/kg par administration orale) ; **EII :** groupe expérimental II traité par la graisse de la bosse (200mg/kg par administration orale).

II.6. Dosage de la CRP

Les données ont montré qu'il existait une différence significative entre les groupes pour les concentrations plasmatiques moyennes de la CRP ($P=0.000$). La figure (22) montre que la concentration de la CRP chez le groupe contrôle positif (C) a augmenté d'une façon significative par rapport au groupe physiologique (normal). En outre, la concentration de la CRP des groupes traités par la graisse de bosse de chameau a diminué de façon significative $P=0.000$ par rapport au groupe contrôle (C), mais n'a pas atteint la concentration de la CRP du groupe normal (N). De même le traitement utilisant l'anti-inflammatoire de référence (groupe SI et SII) a provoqué la diminution de la protéine CRP au niveau plasmatique d'une façon significative.

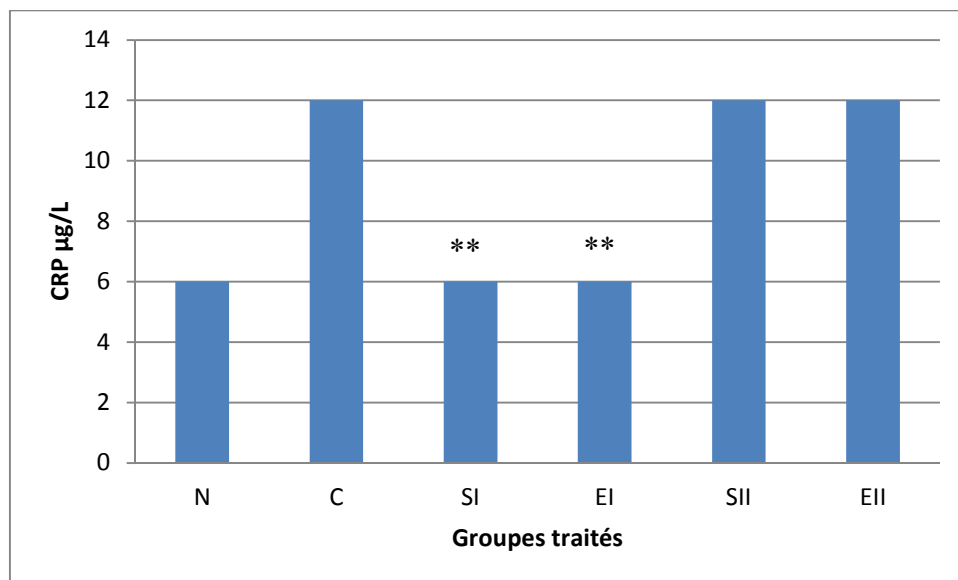


Figure 22 : L'effet de la graisse de la bosse de chameau sur la concentration de la CRP plasmatique chez les différents groupes

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de trois (3) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

N : groupe normal ; **C :** groupe control non traité ; **SI :** groupe standard I traité par Diclofénac diéthylamine (2.5 mg/souris par administration locale) ; **EI :** groupe expérimental traité par la graisse de la bosse (2.5 mg/souris par administration locale). **SII :** groupe standard II traité par Diclofénac sodique (200mg/kg par administration orale) ; **EII :** groupe expérimental II traité par la graisse de la bosse (200mg/kg par administration orale).

III. Discussion

L'inflammation de la patte induite par le formaldéhyde chez la souris qui est le modèle expérimental utilisé dans notre étude, pour évaluer l'effet anti-œdémateux et anti-inflammatoire de la graisse brute de la bosse de chameau *Camelus dromedarius*.

Au cours du suivi des différents lots utilisés dans cette expérience pendant une période de 8 jours, et après l'injection du formaldéhyde au niveau de la patte postérieure gauche des souris, on a noté une augmentation de volume de la patte de tous les lots. Cependant, l'augmentation du volume de la patte chez le groupe témoin (contrôle) a été plus importante que les groupes traités. Ce qui prouve bien que le formol a induit une réaction inflammatoire générant un œdème (RAHMANI et al., 2016).

Les résultats ont montré aussi que le poids de l'œdème du groupe contrôle positif (reçu uniquement le formol) a été réduit par le diclofénac (application locale/orale) et il a été également réduit par l'extrait de la graisse de la bosse de chameau.

En effet, l'injection du formaldéhyde provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques responsables du processus inflammatoire. Cette réponse inflammatoire induite est biphasique dont la phase initiale (≈ 1 heure) est due à la libération de l'histamine et de la sérotonine, la bradykinine est libérée au cours de la deuxième phase (1,5–3 heures), et la biosynthèse des prostaglandines intervient après la troisième heure (REANMONGKOL et al., 2009). Ces médiateurs augmentent la perméabilité vasculaire. En conséquence, l'exsudat s'échappe de la circulation sanguine vers l'espace interstitiel, cet exsudat (lymphe non canalisé et liquide interstitiel) est la cause de l'œdème localisé et la sensation de la douleur (MANSOUR, 2015).

Pour l'évaluation du test anti-inflammatoire nous avons utilisé le test d'inhibition de l'œdème de la patte gauche postérieure de souris au formol. Par ce principe la graisse de la bosse de chameau a montré une activité anti-inflammatoire puissante comparable avec celle des anti-inflammatoires de référence comme le Diclofénac sodique. Ces résultats concordent avec plusieurs recherches qui montrent que l'activité anti-inflammatoire des extraits naturels peut s'expliquer en partie par la présence de molécules bioactives responsables de cet effet.

D'autre part, nos résultats montrent que l'extrait de la bosse de *Camelus dromedarius* a réduit de façon significative l'œdème induit par le formaldéhyde à partir du deuxième jour de l'essai. En plus à la fin de l'expérimentation, le dosage de la concentration de la protéine

CRP plasmatique (paramètre biochimique de l'inflammation) a révélé et a confirmé la réduction du processus inflammatoire et cela a été marqué par une diminution significative de la concentration de la CRP chez les groupes traités localement par le produit gras de la bosse ainsi que le groupe standard (application locale).

Nos résultats sont similaires aux résultats de ARIBI (en 2016) qui elle a été étudié l'effet anti inflammatoire de l'extrait de l'*Argania spinosa* (100 mg/Kg) sur un modèle d'arthrite induit par formaldéhyde, de façon que elle constate que l'extrait de l'*Argania spinosa* exerce un pourcentage d'inhibition (42.87 %) qui a été presque égale au pourcentage d'inhibition exerce par notre extrait chez le groupe traité par application locale (43.14%) (ARIBI, 2016).

En plus, ces résultats sont en accord avec l'utilisation traditionnelle du produit qui rapporte que le genre *Camelus* ainsi que ses produits dérivés (viande, lait et urine) est connu dans l'antiquité, et cela pour le traitement de certaines maladies comme le diabète sucré, le cancer, l'allergie alimentaire et dans certaines infections virales ou bactériennes (BENGOUMI et Faye , 2015).

L'administration orale de la graisse de chameau n'a pas influencé le poids des animaux d'une façon directe et les variations ont été modérées, SBIHI et al. en 2013 a pu montré que la graisse de Hachi (jeune chameau) contient un pourcentage relativement élevé d'acides oléique et palmitique et l'analyse thermique a montré que cette graisse présente une bonne stabilité et par conséquent, elle est susceptible d'être une source alimentaire importante (SBIHI et al., 2013) à côté de ces propriétés thérapeutiques.

*Conclusion et
Perspectives*

Conclusion et Perspectives

La toxicité évaluée chez les souris en utilisant le test « up and down » a montré que l'extrait brut de la graisse de la bosse de chameau *Camelus dromedarius* n'induit aucun effet toxique à la dose de 2000mg/Kg du poids corporel.

Par ailleurs, l'activité anti-inflammatoire de la bosse de chameau a été évaluée par une étude *in vivo* chez les souris qui est le modèle de l'arthrite expérimentale induite par le formaldéhyde.

Les résultats obtenus à l'issue de cette étude montrent un effet anti-inflammatoire d'efficacité relative pour les différents traitements testés et les différents modes d'administration.

Une activité anti-inflammatoire et anti-œdémateuse qui s'exprime d'une façon hautement significative a été révélée dans les groupes des souris traités par la graisse de la bosse en comparaison avec le groupe contrôle et les groupes de référence. Les valeurs des paramètres suivis (CRP, pourcentage d'inhibition de l'œdème, poids des pattes) sont améliorées chez le groupe traité localement par la graisse par rapport aux valeurs des autres groupes d'animaux traités, par conséquent, l'application locale de la graisse au niveau de la patte œdémateuse a révélé une activité anti-inflammatoire nettement meilleure.

Notre étude a permis la mise en évidence de l'activité anti-inflammatoire de la bosse de chameau et sa matière grasse en comparaison avec le témoin et la référence et en appliquant deux méthodes différentes du traitement (orale et locale).

Par ailleurs, cette étude ouvre de nouvelles voies d'investigation pour ;

- Analyser la composition de l'extrait de la bosse de chameau *Camelus dromedarius*.
- Déterminer le mécanisme d'action des substances à activité inhibitrice de l'inflammation.
- Utiliser d'autres modèles expérimentales pour confirmer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait et évaluer d'autres activités biologiques (antimicrobienne, anti-tumorale, antiparasitaire,..).

- Tester les autres produits d'origine caméline (viande, lait, urine,...).
- Utiliser des formulations à base de plantes médicinales combinées avec la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius*.

Références
Bibliographiques

Liste des références

- AHMAD, Ijaz., ABDUL WAHEED, Fozia., TAHIR, Nafisa Batool., et al. (2015).** Anti-inflammatory constituents from *Perovskia atriplicifolia*. *Pharmaceutical biology*, 53(11), 1628-1631.
- AKINNAWO, Omowumi O., GOD'SWILL, N. Anyasor., et OSILESI, Odutola. (2017).** Aqueous fraction of *Alstonia boonei* de Wild leaves suppressed inflammatory responses in carrageenan and formaldehyde induced arthritic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 95-101.
- AL-ASHQAR, Roqaya A., SALEM, Khadim M. Al-Mohammad., AL HERZ, Abdul Kareem M., et al. (2015).** The CD markers of camel (*Camelus dromedarius*) milk cells during mastitis: The LPAM-1 expression is an indication of possible mucosal nature of the cellular trafficking. *Research in veterinary science*, 89, 77-81.
- AL-JUBOORI, A. T., MOHAMMED, M., RASHID, J., et al. (2013).** Nutritional and medicinal value of camel (*Camelus dromedarius*) milk. *WIT Transactions on Ecology and the Environment*, 170, 221-232.
- AL-SWAILEM, Abdulaziz M., AL-BUSADAH, Khalid A., SHEHATA, Maher M., et al. (2007).** Classification of Saudi Arabian camel (*Camelus dromedarius*) subtypes based on RAPD technique. *JOURNAL OF FOOD AGRICULTURE AND ENVIRONMEN*, 5(1), 143-148.
- ARIBI, BOUTHEYNA. (2016).** Biological activities of some medicinal plants on rheumatoid. *THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF DOCTORAT 3ème CYCLE . Option: Immunology*. University of Frères Mentouri Constantine, algeria.
- BABULKA, P. (2007).** Plantes médicinales du traitement des pathologies rhumatismales: de la médecine traditionnelle à la phytothérapie moderne. *Phytothérapie*, 5(3), 137-145.
- BARNIG, C. (2016).** Médiateurs lipidiques pro-résolvant dans l'inflammation allergique. *Revue Française d'Allergologie*, 56(1), 38-42.
- BENGOUMI, M., et Faye, B . (2015).** Production laitière cameline au Maghreb. *Watch letter* (35),1-4.
- BESSIS, Natacha., DECKER, Patrice., ASSIER, Eric., et al. (2017).** Arthritis models: usefulness and interpretation. *Springer Berlin Heidelberg*, 1-18.
- BLAIN, H., JOUZEAU, J. Y., NETTER, P., et al. (2000).** La revue de médecine interne. *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives*, 21(11), 978-988.
- BRUCE, R. D. (1987).** Aconfirmatory study of the Up-and-Down Method for acute Oral Toxicity Testing. *Fondamental and Applied Txicicology*, 8, 97-100.

- CAPRON, L. (1993).** Mécanismes inflammatoires de l'athérosclérose: inférences pathogéniques et étiologiques. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 86, 19-30.
- Catalogue national du Ministère de l'APM. (2011, Avril).** Produits de terroir du Maroc, Direction de Développement des Filières de Production (éd. 2011).Maroc: pcm.
- CAVAILLON, J.M. (2005).** Médiateurs de l'inflammation. Dans *Sepsis sévère et choc septique* (pp. 23-49). Paris: Springer Paris.
- CHERITI, Abdelkrim., RAHMANI, Smahia., BELBOUKHARI, Nasser., et al. (2016).** EVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE D'EXTRAITS AQUEUX DE FEUILLES *Limoniastrum feei* (PLUMBAGINACEA). *Algerian Journal of Arid Environment "AJAE"*, 6(1), 80-86.
- DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ, Rita., ANDRADE, Luciana Nalone., DOS REIS BARRETO DE OLIVEIRA, Rafael., et al. (2014).** A review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. *Molecules*, 19(2), 1459-1480.
- DEJEAN, C., et RICHARD, D. (2013).** Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de médecine interne*, 34(5), 264-268.
- DIEBOLD, J., MOLINA, T., BIGORGNE, C., et al. (1995).** les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire. *revue française des laboratoires*, 1995(276), 21-26.
- DUPUY, A. M., TERRIER, N., SÉNÉCAL, L., et al. (2003).** La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation? *Néphrologie*, 24(6), 337-342.
- EL CADI, M. Ait., MAKRAM, S., ANSAR, M., et al. (2012).** Activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique de *Zygophyllum gaetulum*. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 70, 113—116.
- ELDAHSHAN, Omayma A., et ABDEL-DAIM, Mohamed M. (2015).** Phytochemical study, cytotoxic, analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activities of *Strychnos nux-vomica*. *Cytotechnology*, 67(5), 831-844.
- EMMANUEL, B. (1981).** Fatty acid synthesis in camel (*Camelus dromedarius*) hump and sheep (*Ovis aries*) tail fat. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 68(4), 551-554.
- ESPINOSA, Eric et CHILLET, Pascal. (2006).** *Immunologie*. Paris: ellipses.
- FAYE, Bernard. (2013).** Classification, history and distribution of the camel. Dans *camel meat and meat products* (pp. 1-7). Pondichéry-Inde: MPG Book Group.
- FAYE, Bernard., ABDELHADI, Omer., RAIYMBEK, Gulzhan., et al. (2013).** La production de viande de chameau: état des connaissances, situation actuelle et perspectives. *INRA Productions Animales*, 26(3), 289-299.

- FAYE, Bernard., GRECH, Sébastien., et KORCHANI, Touhami. (2002).** Le dromadaire, entre féralisation et intensification. *Anthropozoologica*, 39 (2), 7-13.
- FOURRIER, F. (2003).** Inhibiteurs de la coagulation et états septiques graves. *La Revue de médecine interne*, 24(5), 295–304.
- GADER, Abdel Galil M. Abdel., et ALHAIDER, Abdulqader A. (2016).** The unique medicinal properties of camel products: A review of the scientific evidence. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 11(2), 98-103.
- HENROTIN, Yves, DEBY-DUPONT, G., et REGINSTER, Jean-Yves. (2001).** Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue médicale de Liege*, 56(6), 433-442.
- HMAMOUCI, Ihsane., RACHIDI, Mouna., ABOURAZZAK, F. Ezzahra., et al. (2012).** Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales marocaines en rhumatologie. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, 22, 52-56.
- JAMET, A., BOTTURI, K., DIQUET, B., et al. (2006).** Histamine: le rôle du médiateur. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 46(5), 474-479.
- JEAN, C. (2012).** *Immunité chez les animaux et les végétaux*. paris: Lavoisie.
- KAIDAMA, Warda Mohamed., et GACCHE, Rajesh N. (2015).** Anti-Inflammatory Activity of Chrysin in Acute and Chronic Phases of Inflammation in Guinea Pigs. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 5(2), 1-5.
- KHABBAL, Y., CADI, M. Ait El, ALAOUI, K., et al. (2006).** Activité antiinflammatoire de *Zygophyllum gaetulum*. *Phytotherapie*, 4(5), 227-229.
- KINDT, Thomas J., GOLDSBY, Richard A., et OSBORNE, Barbara A. (2008).** *IMMUNOLOGIE le cours de Janis Kyby avec question de révision* (éd. 6). Paris: DUNOD.
- KPÉRA, G. N., MENSAH, G. A., et SINSIN, B. (2004).** Utilisation des produits et sous-produits de crocodile en médecine traditionnelle au nord du Bénin. *Bulletin de la Recherche Agronomique du Bénin*, 44, 1-12.
- LELONG, H., LY, C., et BLACHER, J. (2012).** Risque cardiovasculaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens: Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Médecine des maladies métaboliques*, 6(1), 19-24.
- LIMA, Ana LA., ALVES, Adriano F., XAVIER, Aline L., et al. (2016).** Anti-inflammatory activity and acute toxicity studies of hydroalcoholic extract of *Herissantia tiubae*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(2), 225-232.
- MANSOUR, S. (2015).** Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium L* , *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericum scarboides* - Etude in vivo-. *Thèse de Doctorat. Université des Sciences et de la Technologie Mohamed BOUDIAF Oran*.

- MBURU, D. N., OCHIENG, J. W., KURIA, S. G., et al. (2003).** Genetic diversity and relationships of indigenous Kenyan camel (*Camelus dromedarius*) populations: implications for their classification. *Animal Genetics*, 34(1), 26-32.
- MENALDO, Danilo L., BERNARDES, Carolina P., ZOCCAL, Karina F., et al. (2017).** immune cells and mediators involved in the inflammatory responses induced by a P-I metalloprotease and phospholipase A2 from *Bothrops atrox* venom. *Molecular Immunology*, 85, 238-247.
- MIRGANI, Tag. (1977).** Fatty acid composition of hump triglycerides of the camel *Camelus dromedarius*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 58(2), 211-213.
- MOREL, Jacques., et BERENBAUM, Francis. (2004).** Les voies de signalisation intracellulaire: de nouvelles cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, 71(12), 1104-1113.
- MUKASA-MUGERWA, E. (1985).** *Le chameau (Camelus dromedarius): etude bibliographique* (éd. 5). Addis Abeba - Éthiopie: ILRI (aka ILCA and ILRAD).
- MUSTER, D. (2005).** Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1), 21-29.
- NASSER, Boubker., EL KEBBAJ, M'hamed Said., MOUSTAID, Khadija., et al. (2015).** Lipid analysis of tissues from camel (*Camelus dromedaries*) reveals unique composition in fatty acids. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 6, 270-276.
- NATHAN, Carl. (2002).** Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.
- O'CONNOR, Cormac., et NICHOL, Alistair . (2015).** Inflammation, immunity and allergy. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16(7), 328-333.
- OKOLI, Charles O., AKAH, Peter A., ONUOHA, Nkemjika J., et al. (2008).** *Acanthus montanus*: An experimental evaluation of the antimicrobial, anti-inflammatory and immunological properties of a traditional remedy for furuncles. *BMC complementary and alternative medicine*, 8(1), 1-27.
- OMOWUMI, O. A., GOD'SWILL, N. A et ODUTOLA, O. (2017).** Aqueous fraction of *Alstonia boonei* de Wild leaves suppressed inflammatory responses in carrageenan and formaldehyde induced arthritic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 95-101.
- OUAJD, Souilem., et KAMEL, Barhoumi. (2009).** Physiological particularities of dromedary (*Camelus dromedarius*) and experimental implications. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Sciences*, 36(1), 19-29.

- RAHMANI, Smahia., BELBOUKHARI, Nasser., CHERITI, Abdelkrim., et al. (2016).** EVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE D'EXTRAITS AQUEUX DE FEUILLES *Limoniastrum feei* (PLUMBAGINACEA). *Algerian Journal of Arid Environment "AJAE"*, 6(1), 80-86.
- RAWDAH, Tarik N., EL-FAER, M. Zamil., et KOREISH, Sherif A. (1994).** Fatty acid composition of the meat and fat of the one-humped camel (*Camelus dromedarius*). *Meat Science*, 37(1), 149-155.
- RAYMONDJEAN, M. (2007).** Les mécanismes de l'inflammation périphérique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007(389), 21-28.
- REANMONGKOL, Wantana., NOPPAPAN, Tassanee., et SUBHADHIRASAKUL, Sanan. (2009).** Antinociceptive, antipyretic, and anti-inflammatory activities of *Putranjiva roxburghii* Wall. leaf extract in experimental animals. *Journal of natural medicines*, 63(3), 290.
- ROUMESTAN, C., GOUGAT, C., JAFFUEL, D., et al. (2004).** Les glucocorticoïdes et leur récepteur: mécanismes d'action et conséquences cliniques. *La revue de médecine interne*, 636-647.
- SAHRAOUI, Naima., DOTREPPE, Olivier., ERRAHMANI, Mohamed Brahim., et al. (2014).** Caractérisation des acides gras de la viande cameline en Algérie. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(5), 231-234.
- SAWADOGO, W. R., LOMPO, M., GUISSOU, I. P., et al. (2008).** Dosage des triterpènes et stéroïdes de *Dicliptera verticillata* et évaluation de leur activité anti-inflammatoire topique. *Médecine d'Afrique Noire*, 55, 223-229.
- SBIHI, Hassen Mohamed., NEHDI, Imededdine Arbi., et AL-RESAYES, Saud Ibrahim. (2013).** Characterization of Hachi (*Camelus dromedarius*) fat extracted from the hump. *Food chemistry*, 139(1), 649-645.
- SELYE, H. (1949).** Participation of adrenal cortex in pathogenesis of arthritis. *British Medical Journal*, 2(4637), 1131-1135.
- SERHAN, Charles N., WARD, Peter A., et GILROY, Derek W. (2010).** Fundamentals of inflammation. *Cambridge University Press*, 2-3.
- SIBILIA, J. (2007).** Comment définir et classer les maladies inflammatoires? *Revue du rhumatisme*, 74(8), 714-725.
- SOUBRIER, Martin., ROSENBAUM, David., TATAR, Zuzana., et al. (2013).** Anti-inflammatoires non stéroïdiens et vaisseaux. *Revue du rhumatisme*, 80(3), 204-208.
- TCHIBOZO, Séverin., et MOTTE-FLORAC, Elisabeth. (2004).** Animaux médicinaux du Bénin: des drogues anciennes toujours actuelles. *Bulletin de liaison de l'Association des Amis du Musée de la Pharmacie*, 29, 40-47.

- TIWARI, M. (2017).** The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1-7.
- VILADOMIU, Monica., HONTECILLAS, Raquel., et BASSAGANYA-RIERA, Josep. (2016).** Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid. *European journal of pharmacology*, 785, 87-95.
- WATKIN, R. W., HARPER, L. V., VERNALLIS, Ann B., et al. (2007).** Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF- α , IL1 β , procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *Journal of Infection*, 55(3), 220-225.
- WEILL, Bernard., et BATTEUX, Frédéric. (2003).** *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Bruxelles-Belgique: De Boeck Supérieur.
- WENDLING, Daniel., PRATI, Clément., TOUSSIROT, Éric., et al. (2010).** Targeting intracellular signaling pathways to treat rheumatoid arthritis: Pandora's box? *Joint Bone Spine*, 77(2), 96-98.
- WHITEFORD, J. R., DE ROSSI, G., et WOODFIN, A. (2016).** Chapter Six-Mutually Supportive Mechanisms of Inflammation and Vascular Remodeling. *International review of cell and molecular biology*, 326, 201-278.
- YAM, J., REER, P. J., et BRUCE, R. D. (1991).** Comparison of the up-and-down method and the fixed-dose procedure for acute oral toxicity testing. *Food and chemical toxicology*, 29(4), 259-263.
- YANG, Woo Seok., KIM, Donghyun., YI, Young-Su., et al. (2017).** AKT-targeted anti-inflammatory activity of the methanol extract of *Chrysanthemum indicum* var. *albescens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 201, 82-90.
- YOUGBARÉ-ZIÉBROU, M. N., OUÉDRAOGO, N., LOMPO, M., et al . (2016).** Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tiges feuillées de *Saba senegalensis* Pichon (Apocynaceae). *Phytothérapie*, 14(4), 213-219.
- ZEGHAL, K. M., et SAHNOUN, Z. (2013).** La réaction inflammatoire et le stress oxydant. In : *Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes*. Springer Paris, 47-53.
- ZUANG, V., SCHAFFER, M., TUMAINEN, AM., et al. (2013).** EURL ECVAM progress report on the development, validation and regulatory acceptance of alternative methods (2010-2013). Ispra: JCR Scientific and policy Reports; 2013 IN: TERROT Laure, 2016. Evaluation de la toxicité de molécules présentes dans les plantes en vue d'une utilisation de leurs extraits dans les produits cosmétiques ; thèse d'état docteur en -pharmacie, Université CLAUDE BERNARD – LYON 1.

Annexes

Annexe (01) : La source de l'extrait brute de la graisse de la bosse de dromadaire

Camelus dromedarius qui réside dans le sud-est d'Algérie et précisément de la wilaya de Ghardaïa (Suk M'ZAB).

Annexe (02) : Alimentation des souris

Tableau 0 : Composition de l'alimentation des souris pour 1 kg d'aliment
(source : ONAB)

Matière alimentaire	Quantité en g/kg d'aliment	Pourcentage %
Maïs	620	62
soja	260	26
Phosphate	16	1,6
Calcaire	9	0,9
Cellulose	10	1
Minéraux	10	1
Vitamines	10	1

Annexe (03) : Calcul des doses du traitement

1. Test de la toxicité aiguë : Dose de l'extrait brut de la graisse de la bosse du dromadaire (2000mg/kg)

2 (g) —————> 1000 (g)

X (g) —————> poids de la souris (g)

$$X (g) = \frac{2(g) \times \text{poids de la souris (g)}}{1000 (g)}$$

X (g) : dose de l'extrait brut de la graisse de la bosse du dromadaire en g pour une souris.

2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire : Dose de l'extrait brut de la graisse de la bosse du dromadaire (200mg/kg)

0,2 (g) —————> 1000 (g)

X (g) —————> poids de la souris (g)

$$X (g) = \frac{0,2(g) \times \text{poids de la souris (g)}}{1000 (g)}$$

X (g) : la dose de l'extrait brut de la graisse de la bosse du dromadaire en g pour une souris.

Résumé

Résumé

Ce travail repose sur une étude expérimentale dont le but est de tester la toxicité aiguë et d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius*. La toxicité de l'extrait a été testée suivant la méthode up and down qui repose sur l'administration d'une dose « limite » à un animal et le suivie pendant 14 jours des autres animaux du lot, qui sont introduits après la survie du 1^{er} animal. En outre, l'effet anti-inflammatoire a été étudié sur un modèle d'inflammation chronique *in vivo* consistant à induire l'arthrite au niveau de la patte de la souris par le formaldéhyde en comparaison avec Diclofénac utilisé comme référence, et cela selon deux types du traitement (par voie orale/application locale).

Nos résultats montrent que l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* ne possède aucun effet toxique à la dose de 2000 mg/kg ; et que cet extrait - appliqué localement ou administré oralement à la dose 200 mg/Kg- inhibe l'œdème de la patte induite par formaldéhyde.

De plus, l'étude comparative réalisée sur ce modèle animal d'inflammation chronique a révélé que le lot qui a reçu une application locale quotidienne de notre produit d'origine cameline a pu diminuer le taux plasmatique de la protéine CRP et cet effet s'exerce d'une façon hautement significative ($P < 0,01$), comparativement au lot contrôle et à celui traité par le même produit administré par voie orale. Notre étude a également montré que l'activité anti-inflammatoire de notre extrait naturel à base du tissu gras de la bosse de chameau –application locale/voie orale- a été nettement meilleure par rapport à l'agent de référence et cela est confirmé par l'augmentation significative du pourcentage d'inhibition de l'œdème calculé à la fin de l'expérience.

En conclusion, l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* -un extrait naturel d'origine animal- possède un pouvoir anti-inflammatoire avec un faible risque de toxicité, ces résultats préliminaires constituent une base scientifique qui justifie l'utilisation de la bosse de chameau dans les remèdes traditionnels.

Mots clés

Inflammation, *Camelus dromedarius*, Graisse de la bosse, Toxicité aiguë, Anti-inflammatoire.

Abstract

This work is based on an experimental study that aims to test the acute toxicity and evaluate the anti-inflammatory activity of the crude extract of the *Camelus dromedarius* hump's fat. The toxicity of the extract was tested according to the up and down method, which is based on the administration of a "limit" dose to an animal and is followed for 14 days by the other animals in the group, which are introduced after the survival of the first 1st animal. In addition, the anti-inflammatory effect was studied in a model of chronic inflammation *in vivo*, which is induced arthritis in the mouse paw by formaldehyde in comparison with Diclofenac used as reference, according to two types of Treatment (oral / local).

Our results show that the crude fat extract of the *Camelus dromedarius* hump has no toxic effect at the 2000mg / kg level; And that this extract-locally applied or administered orally at a dose of 200 mg / Kg-inhibits formaldehyde-induced paw edema.

Moreover, the comparative study conducted on this animal model of chronic inflammation revealed that the group which received a daily local application of our camel's product could reduce the plasma level of the CRP protein and this effect is Highly significant ($P < 0.01$), compared to the control group and those treated with the same product administered orally. Our study also shows that the anti-inflammatory activity of our natural extract based on the fatty tissue of the camel's hump (local application / oral) was significantly better compared to the reference agent and this was confirmed by the significant increase in the percentage of inhibition of the edema calculated at the end of the experiment.

In conclusion, the crude fat extract of the *Camelus dromedarius* hump, a natural extract of animal origin, has an anti-inflammatory power with a low risk of toxicity. These preliminary results provide a scientific basis for the use of the camel's hump in traditional medicines.

Keywords

Inflammation, *Camelus dromedarius*, Hump fat, Acute toxicity, Anti-inflammatory.

ملخص

يستند هذا العمل على دراسة تجريبية لاختبار السمية الحادة وتقييم الفعالية المضادة للالتهاب للمستخلص الخام لدهون سنام الجمل *dromedarius Camelus*. بحيث تم اختبار سمية المستخلص باستخدام طريقة up and down والتي تقوم على إعطاء جرعة "الحد" لحيوان الأول ومراقبته لمدة 24 ساعة بعد ذلك يتم تقديم نفس الجرعة للحيوانات الأخرى في نفس المجموعة و مراقبتها لمدة 14 يوما، وبالإضافة إلى ذلك، تم دراسة تأثير مضاد للالتهابات وذلك على نموذج تجريبي للالتهاب المزمن وهذا بتوليد التهاب المفاصل على مستوى مخلب الفأر بفعل الفورمالديهايد (formaldéhyde) وذلك بالمقارنة مع ديكلوفيناك Diclofénac، وفقا لطريقتين من العلاج (عن طريق الفم / موضعيا).

نتائجنا تبين أن مستخلص الدهون الخام لسنام *Camelus dromedarius* ليس له تأثير سمي عند جرعة 2000 مغ/كغ. وأن هذا المستخلص المقدم عن طريق الفم او المطبق موضعيا عند جرعة 200 مغ/كغ له خاصية تثبيط تورم مخلب الفأر الناتج بعد توليد التهاب المفاصل بواسطة الفورمالديهايد.

علاوة على ذلك، كشفت الدراسة المقارنة التي أجريت على هذا النموذج الحيواني للالتهاب المزمن أن المجموعة التي تلقت العلاج بالتطبيق الموضعي اليومي من مستخلص دهن سنام الجمل في الأصل ادى الي انخفاض معنوي كبير ($P<0.01$) في بروتين- C- التفاعلي CRP في البلازما مقارنة بالمجموعة المعالجة بنفس المستخلص عن طريق الفم. تبين دراستنا أيضا أن النشاط المضاد للالتهابات في مستخلصنا الطبيعي قائم على الأنسجة الدهنية في سنام الجمل (تطبق موضعي / عن طريق الفم) كان أفضل بكثير مقارنة بالعلاج المرجعي (Diclofénac) وهذا ما أكدته الزيادة الكبيرة في نسبة تثبيط تورم مخلب الفأر المحسوبة في نهاية التجربة.

نستخلص ان المستخلص الخام لدهون سنام الجمل *Camelus dromedarius* مستخلص طبيعي من أصل حيواني، لديه قوة مضادة للالتهابات مع خطر منخفض من السمية. وتوفر هذه النتائج الأولية أساسا علميا لاستخدام سنام الإبل في العلاجات التقليدية.

الكلمات المفتاحية

التهاب، *Camelus dromedarius*، دهون السنام، والسمية الحادة، مضاد الالتهاب.

Nom : FOUGHALIA

Prénom : Amina

Année universitaire: 2016-2017

Intitulé : Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* sur un modèle d'arthrite expérimentale

Mémoire pour l'obtention du diplôme de master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire: Oncologie

Résumé

Ce travail repose sur une étude expérimentale dont le but est de tester la toxicité aiguë et d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius*. La toxicité de l'extrait a été testée suivant la méthode up and down qui repose sur l'administration d'une dose « limite » à un animal et le suivie pendant 14 jours des autres animaux du lot, qui sont introduits après la survie du 1^{er} animal. En outre, l'effet anti-inflammatoire a été étudié sur un modèle d'inflammation chronique *in vivo* consistant à induire l'arthrite au niveau de la patte de la souris par le formaldéhyde en comparaison avec Diclofénac utilisé comme référence, et cela selon deux types de traitement (par voie orale/application locale).

Nos résultats montrent que l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* ne possède aucun effet toxique à la dose de 2000 mg/kg ; et que cet extrait -appliqué localement ou administré oralement à la dose 200 mg/Kg- inhibe l'œdème de la patte induite par formaldéhyde.

De plus, l'étude comparative réalisée sur ce modèle animal d'inflammation chronique a révélé que le lot qui a reçu une application locale quotidienne de notre produit d'origine cameline a pu diminuer le taux plasmatique de la protéine CRP et cet effet s'exerce d'une façon hautement significative ($P < 0,01$), comparativement au lot contrôle et à celui traité par le même produit administré par voie orale. Notre étude a également montré que l'activité anti-inflammatoire de notre extrait naturel à base du tissu gras de la bosse de chameau -application locale/voie orale- a été nettement meilleure par rapport à l'agent de référence et cela est confirmé par l'augmentation significative du pourcentage d'inhibition de l'œdème calculé à la fin de l'expérience.

En conclusion, l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* -un extrait naturel d'origine animal- possède un pouvoir anti-inflammatoire avec un faible risque de toxicité, ces résultats préliminaires constituent une base scientifique qui justifie l'utilisation de la bosse de chameau dans les remèdes traditionnels.

Mots clés:

Inflammation, *Camelus dromedarius*, Graisse de la bosse, Toxicité aiguë, Anti-inflammatoire.

-Laboratoire d'Obtention de Substances Thérapeutiques, Université des Frères Mentouri Constantine1.

-Laboratoire d'Ethnobotanie,-Palynologie et Ethnopharmacologie-Toxicologie, Université des Frères Mentouri Constantine1.

Jury d'évaluation:

Président du jury : Mme ZERIZER Sakina - Pr à UFM Constantine1

Rapporteur : Mme ARIBI Boutheyna - MA à UFM Constantine1

Examineur : Mme TEBIBEL Soraya - Pr à UFM Constantine1

04/07/2017