



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



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

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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire
قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie moléculaire et santé

Intitulé :

L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis L.* sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar

Présenté et soutenu par :

Le : 02/07/2017

- KHEDDACHE Zaineb
- HAMPLAOUI Amina

Jury d'évaluation :

Présidente du jury :	M ^{me} . HABIBETNI.	(MCB - UFM Constantine1).
Rapporteur :	M ^{me} . KLIBET.	(MCB- UFM Constantine1).
Co-rapporteur :	Mr ZOUITEN	(MA- HMRU Constantine).
Examinatrice :	M ^{me} . SAMRA.	(MAA- UFM Constantine1).

Année universitaire
2016 - 2017

Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la persistance et nous a permis d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

*Nous exprimons d'abord les grands remerciements et notre profonde reconnaissance à Mme **KLIBET F** Maître de conférences « B » à l'université des Frères Mentouri qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants. Nous la remercions pour sa sérieuse et ses efforts Afin de nous aider, de nous conseiller et de nous orienter, Nous lui exprimons notre profond respect et nos chaleureux remerciements. Nous exprimons nos vifs remerciements à Mme **HABIBATENI Z** Maître de conférences « B » à l'université des Frères Mentouri pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire. Aussi, nous tenons à exprimer également notre profonde reconnaissance à Mme **SAMRA I** Maître assistante « A » à l'université des Frères Mentouri d'avoir accepté d'examiner notre travail. Nous tenons à remercier profondément notre coencadreur Dr **ZOUITENI** Maître assistant de l'hôpital militaire de Constantine, pour son bienveillance et ces conseils et qui nous ont beaucoup aidés lors de notre travail. Nos remerciements s'adressent aussi à tous les travailleurs du l'hôpital. Nous adressons également nos remerciements à Mme **KAHALI** Maître assistante « A » à l'université des Frères Mentouri pour l'attention qu'elle a porté à ce travail, sa support et ses encouragements. Un grand merci à notre collègue **KHELIFA abderrezak** pour leur aide dans notre mémoire afin d'obtenir des bons résultats. Nous remercions aussi profondément **Mr BAHRI** et **Mr Abdénour** et **Mr KEMMACHE** pour leurs soutiens, et leur aide. Nos remerciements vont également et aussi à tous les enseignants et tous les responsables de laboratoire de la biochimie et de la faculté de sciences de la nature et la vie. Enfin nous remercions gracieusement toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Zaïneb et Amîna



Dédicaces

C'est avec une grande joie que je dédie ce modeste travail, fruit de mes études en exprimant ma profonde gratitude à tous mes proches particulièrement :

A ma mère : « Aïda », la tendresse, la sympathie et le sacrifice, qui m'a toujours orienté pour le meilleur ;

A mon père : « ALI » qui m'a inculqué le courage, l'espoir et m'a permis d'atteindre mes objectifs, il a été d'un grand secours par son soutien et sa présence pendant les moments difficiles ;

A mes chères sœurs : Wahida et Sarah

A mes chers frères : Billel, Yakoub, Chouaib et Ayoub

A ma encadrant Mme Klïbet Fahima

Mon affection pour vous est sans limite, votre soutien a sans doute été important pour le bon déroulement de mes études ;

A tous mes amies surtout : Roumaïssa, Nariman, Abir et Asma

A mon binôme Zineb qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail et à sa famille ;

A toutes personnes qui m'a aidé d'un mot, d'une idée ou d'un

Encouragement.

Je dis « Merci »

Amîna





Dédicaces

Avant tout, le plus grand merci est pour dieu qui m'a donnée la bonne santé, la volonté et la patience pour accomplir mon travail.

Je dédie ce modeste travail avec le profond remerciement, aux être les plus chère à mon cœur

A ma chérie mère qui jouait le plus grand rôle dans ma réussite avec ses conseils et son aide et de m'avoir donnée le courage et la patience pour que ce travail soit achevé, elle est pour moi la source d'amour, de tendresse et de gentillesse, que dieu la protège et la garde pour moi.

A mon cher père, qui m'a tendu la main quand j'avais besoin de son aide et qui a attendu ce jour depuis longtemps, que dieu me le protège et me le guérisse.

A mes sœurs, Amina et Asma pour m'avoir aidé dans les moments les plus pénibles.

A tous les membres de ma famille Petits et grands

A ma encadreur Mme Klîbet fahîma

A mon chère binôme Amina et à sa famille

A mes chères amies : Roumeïssa, Narîmen, Abîr, Asma.

A toute la promotion de biochimie.

Enfin je vous dédie ce présent mémoire espérant qu'il aura votre entière satisfaction.



Zaïneb

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE PARTIE I.ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE CHAPITRE I : L'INFLAMMATION

I. L'inflammation	1
I.1. Les facteurs déclenchant l'inflammation	1
I.2. Les différents types de l'inflammation	2
I.2.1.L'inflammation aigue	2
I.2.1.1.La phase vasculaire	2
I.2.1.2. LaPhase cellulaire	4
I.2.1.3.Résolution ou réparation	4
I.2.2.Inflammation chronique	4
I.3.Les cellules et médiateurs de l'inflammation	5
I.3.1.Les cellules	5
I.3.2.Les cytokines et chimiokines (Médiateurs cellulaires)	8
I.3.3. Médiateurs plasmatiques	9
I.4.Les marqueurs de l'inflammation.....	10
I.4.1.Les protéines de l'inflammation.....	10
I.4.1.1.La protéine C réactive(CRP).....	10
I.4.1.2.Autre protéine de l'inflammation.....	11
I.4.2.La vitesse de sédimentation (VS).....	13
I.4.3.Numération formule sanguine(NFS).....	13

I.5. Les anti-inflammatoires.....	14
I.5.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	14
I.5.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	14
II. Inflammation colique.....	15
II.1. Anatomie du côlon.....	15
II.2. Histologie du côlon	15
II.3. Les maladies inflammatoires intestinales.....	17
II.3.1. La maladie de Crohn (MC).....	17
II.3.2. La rectocolite hémorragique (RCH).....	17
II.4. Le mécanisme d'inflammation.....	17
II.5. Les modèles de colites induites chimiquement	18
II.5.1. Induction par instillation d'acide acétique.....	18
III. Le stress oxydatif et l'inflammation.....	19
III.1. Stress oxydatif.....	19
III.2. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS).....	19
III.3. Les principales espèces réactives de l'oxygène	19
III.4. L'Origine des radicaux libres	20
III.4.1. La production endogène.....	21
III.4.2. La production exogène.....	21
III.5. Les systèmes de défenses antioxydants	22
III.6. Stress oxydatif et l'inflammation	24

CHAPITRE II : *Myrtus communis* L.

IV. Les plantes médicinales.....	25
IV.1.Description botanique de l'espèce <i>Myrtus communis</i> L... ..	25
IV.2.Classification taxonomique de <i>Myrtus communis</i> L.....	26
IV.3. Répartition géographique.....	27
IV.4. Etude chimique de l'espèce <i>Myrtus communis</i> L.....	27
IV.5.L'huile essentielle.....	28
IV.5.1. Composition chimique des huiles essentielles de <i>M. Communis</i> L.....	29
IV.6.Utilisation thérapeutique de <i>Myrtus communis</i> L.....	30
IV.6.1.Utilisation traditionnelle.....	30
IV.6.2.Utilisation médicinale.....	31

PARTIE II.ETUDE PRATIQUE

CHAPITRE I : MATÉRIEL ET MÉTHODE

I.1. Matériel végétal.....	32
I.2.Mode d'obtention de l'huile.....	32
I.3. Matériel biologique.....	32
I.4.Traitement des rats.....	33
I.5.Prise du poids corporel.....	34
I.6.Sacrifice et prélèvement des organes.....	34
I.6.1. Prélèvement sanguin.....	34
I.6.2. Prélèvement des organes.....	35
I.7. Traitement statistique des résultats.....	35

CHAPITRE II : RÉSULTATS

II.1. Etude pondérale.....	37
II.1.1. La croissance corporelle.....	37
II.1.2. Le poids relatif de certains organes.....	37
II.2. Le pH et la longueur du colon	38

II.3. Etude de quelques paramètres hématologiques.....	39
II.3.1. Globules blancs, monocytes, éosinophiles, basophiles, lymphocytes et neutrophiles.....	39
II.3.2. Globules rouges, hématicrite, HGB, VGM, plaquettes, MCH et MCHC.....	40
II.4. Vitesse de sédimentation.....	42
II.5. Protéine C réactive.....	42
II.6.Aspect macroscopique.....	43
CHAPITREIII : DISCUSSION.....	44
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	
BIOBLOGRAPHIE	
ANNEXES	

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Formation de l'œdème.....	3
Figure 02 : La diapédèse.....	3
Figure 03 : Les effets systémiques de l'inflammation.....	8
Figure 04 : Le système des kinines.....	10
Figure 05 : Structure du pentamère de la CRP.....	10
Figure 06 : Mécanisme d'action des AINS.....	14
Figure 07 : Côlon.....	15
Figure 08 : La paroi du côlon.....	15
Figure 09 : L'Origine des radicaux libres.....	20
Figure 10 : Schéma des défenses antioxydants enzymatique.....	22
Figure 11 :Description botanique de <i>Myrtus communis</i> L.....	25
Figure 12 : Répartition géographique de <i>Myrtus communis</i> L.....	27
Figure 13 : Les différentes molécules d'huiles essentielles.....	29
Figure 14 : Extraction de l'huile essentielle par hydrodistillation.....	32
Figure 15 : Administration de l'huile de <i>Myrtus communis</i> L par voie orale.....	33
Figure 16 :Administration de l'acide acétique par voie rectale	33
Figure 17 :Schéma récapitulatif de notre expérimentation	33
Figure 18 :Technique de dosage de NFS (A), protéine C-réactive (B) et la vitesse de sédimentation (C).....	34
Figure 19 : Variation de poids corporel en (g) des rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de <i>Myrtus communs</i> Let la combinaison (AA/HMC) après 3 jours de traitement.....	37
Figure 20 :Variation du poids relatif de certains organes (Foie, rein, cœur, rate et colon) en g/100 g Pc chez les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile essentielle de <i>Myrtus communs</i> L et la combinaison (AA/HEMC) après 3 jours de traitement.....	37

Figure 21 : Variation du pH et la longueur du colon chez les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile essentielle de <i>Myrtus communis</i> Let la combinaison (AA/HEMC) après 3 jours de traitement.....	39
Figure 22 : Variation des globules blancs ($\times 10^3/\mu\text{l}$), des lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{l}$), MEB ($\times 10^3/\mu\text{l}$), des neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{l}$) et des plaquettes ($\times 10^3/\mu\text{l}$) chez les rates témoins et traitées, par l'acide acétique, Le myrte et la combinaison (myrte+ acide acétique) après 3 jours de prétraitement.....	40
Figure 23 : Variation des plaquettes ($\times 10^3/\mu\text{l}$), globules rouge ($\times 10^3/\mu\text{l}$), Taux d'hématocrite (%), Taux d'hémoglobine (g/dl), VGM (fl), chez les rates témoins et traitées, par l'acide acétique, l'myrte et la combinaison (l'myrte + acide acétique) après 3 jours de prétraitement.....	40
Figure 24 : Variation de la vitesse de sédimentation (mm) chez les rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de myrte et la combinaison (HEMC/AA) après 3 jours de traitement	42
Figure 25 : Les résultats obtenus de protéine C réactive.....	42
Figure 26 : Côlon de lot témoin et les lots traités, A : lot témoin ; B : lot traité par AA ; C : lot traité par HEMC ; D : lot traité par HEMC+AA.....	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Evolution des protéines de la phase aiguë au cours du processus inflammatoire.....	12
Tableau 02 : Les quatre couches de la paroi du côlon.....	16
Tableau 03 : Principales espèces réactives dans les systèmes biologiques.....	20
Tableau 04 : principales sources des ERO.....	22
Tableau 05 : les principaux antioxydants enzymatiques et non-enzymatiques.....	23
Tableau 06 : les principales Composition chimique des feuilles et des fruits d' <i>M. Communis L</i> et Leurs différentes formes.....	28
Tableau 07 : Composition chimique des huiles essentielles <i>M. Communis L</i>	30
Tableau 08 : Composition de l'alimentation pour 1 Kilogramme d'aliment (ONAB)	33
Tableau 09 : Variation du poids corporel PC (g) et du poids relatif PR (g/100 g de poids corporel) des organes (foie, rein, cœur, rate et colon) chez les rattes témoins et traitées par l'acide acétique, l'huile essentielle de <i>Myrtus communis L.</i> et à la combinaison (HEMC+AA).....	38
Tableau 10 : Variation de pH et la longueur de côlon chez les rattes témoins et traitées par l'acide acétique, l'huile essentielle de <i>Myrtus communis L.</i> et à la combinaison (HEMC+AA).....	39
Tableau 11 : Variation de quelques paramètres hématologiques chez les rattes témoins et les traitées ; par l'huile essentielle de myrte, l'acide acétique et à la combinaison (HEMC/ AA) après 3 jours de traitement.....	41
Tableau 12 : Variation de la vitesse de sédimentation (mm) chez les rattes témoins et traités, par acide acétique, le myrte et la combinaison (Myrte + acide acétique) après 3 jours de traitement.....	42

Tableau 13 :Variation de protéine C reactive chez les rattes témoins et traités, par acide acétique, le myrte et la combinaison (Myrte + acide acétique) après 3 jours de traitement.....**43**

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIS	: Anti-inflammatoires stéroïdiens
CAT	: Catalase
COX	:Cyclo-oxygénases
CRP	: Protéine C réactive
DSS	: Sulfate de dextrane sodique
ERO	: Espèces réactives de l'oxygène
GPx	: Glutathion peroxydase
GSH	: Glutathion réduit.
GSSG	: Glutathion oxydé.
H₂O₂	: Peroxyde d'hydrogène
HCT	: Hématocrite
HPT	: Haptoglobine
ICAM 1	: Molécule d'Adhésion Intercellulaire-1
IL	: Interleukine
LT	: leucotriène
MC	: Maladie de Crohn
MCP1	: Monocyte Chemoattractant Protéine-1
MDA	:Malondialdehyde
mPGES	: Microsomal prostaglandin E synthase
MPO	:Myeloperoxidase

NADH	: Nicotinamide adénosine dinucléotide
NADPH	: Nicotinamide dinucleotide phosphate
NFS	: Numération formule sanguine
O₂⁻	: Radical superoxyde
OH[·]	: Radical hydroxyle
ORO	: Orosomucoïde
PAF	: Facteur d'agrégation plaquettaire
PC	: Poids corporel
PDF	: Produits de dégradation de fibrine
PG	: prostaglandine
PGI 2	: Prostaglandine 2
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
RCH	: Rectocolite Hémorragique
SAA	: Amyloïde sérique A
SOD	: Superoxydedismutase
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TPN	: α-Terpinéol
VGM	: Volume globulaire moyen des hématies
VS	: Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION GENERALE

Introduction

La réaction inflammatoire est la réponse de l'organisme à une agression ayant pour origine des éléments physiques : chaleur, froid, rayonnements ionisants... ou des éléments exogènes ou endogènes : pathogènes microbiens, piqûre d'insecte, produits chimiques ou biologiques. Quelle que soit la nature du facteur déclenchant, les manifestations de la réponse inflammatoire seront les mêmes mais avec des intensités et des durées variables. En effet, elle a pour rôle de détecter l'agent agresseur, de l'éliminer de l'organisme et de réparer les lésions tissulaires. S'il est mal régulé, ce mécanisme peut cependant devenir néfaste pour l'organisme. Au cours de l'inflammation il y a surproduction des espèces réactives d'oxygène donnant lieu au stress oxydant qui est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies allant de l'artériosclérose au cancer tout en passant par les maladies inflammatoires, les ischémies et le processus du vieillissement.

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

Les plantes médicinales continuent d'être une source importante et constituent un réservoir immense de nouveaux composés bioactifs potentiels, grâce à ses molécules qui présentent l'avantage d'une grande diversité de structure chimique et d'activité biologique avec des effets indésirables presque nuls.

Les plantes aromatiques sont caractérisées par leur richesse en substances bioactives telles que ; les polyphénols, les vitamines, les flavonoïdes et les huiles essentielles qui sont dotées des propriétés différentes et importantes.

Les huiles essentielles sont largement employées dans nos jours, pour leurs propriétés biologiques (antimicrobienne, antioxydante, analgésique, anti-inflammatoire, anti-cancérogène, antiparasitaire, insecticide...) et leurs applications

INTRODUCTION

dans des multiples et diverses industrie : alimentation, cosmétique, parfumerie et pharmacie.

Myrtus communis L est l'une des espèces des plantes aromatiques les plus utilisée en Algérie. Le *M communis L*. C'est un arbrisseau aromatique appartient à la famille des Myrtaceae pousse spontanément et en abondance dans les régions méditerranéennes. L'huile essentielle de cette plante est utilisée en Algérie comme un agent aromatisant et aussi pour ces propriétés ; antiseptique, astringente et anti-inflammatoire. Elle soigne les infections digestives, pulmonaires ou urinaires ainsi que les ulcérations cutanées et les hémorroïdes, elle allège les jambes lourdes et prépare le corps à l'effort pour lui éviter les crampes et courbatures.

Actuellement, il n'existe pas de données scientifiques publiées pour valider les revendications populaires de l'effet anti-inflammatoire de l'huile essentielle de cette plante.

Dans ce cadre, le but de la présente étude est d'évaluer l'effet anti-inflammatoire et antioxydant de l'huile essentielle de *Myrtus communis L*. sur un modèle d'inflammation colique induite par l'acide acétique chez les rats blanc de la souche Wistar.

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

- La première partie constitue l'étude bibliographique, répartie en deux chapitres ;
 - ✓ Chapitre 1 : L'inflammation et l'inflammation colique.
 - ✓ Chapitre 2 : *Myrtus communis L*.
- La deuxième partie est consacrée à la ;
 - ✓ Description de notre protocole expérimentale.
 - ✓ Présentation des résultats obtenus.
 - ✓ Discussion de l'ensemble des résultats trouvés.

**ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE
CHAPITRE I :
L'INFLAMMATION**

I. L'inflammation

L'inflammation est la réponse des tissus à une blessure et elle a pour objet de diriger les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers le site de la lésion tissulaire (Male, 2005).

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique, puisque son but est d'éliminer l'agent pathogène, et de réparer les lésions. Toutefois, elle peut être néfaste de fait de l'agressivité du pathogène, de sa persistance, ou encore de régulation anormale de processus inflammatoire. Elle met en jeu des mécanismes innés de l'immunité naturelle et les mécanismes plus complexes, plus long à intervenir qui constituent l'immunité adaptative (Weill et Batteux, 2003;Clos, 2012).

Ce processus comprend :

- **Réaction localisée** : caractérisée par les quatre signes de CELSUS ; Rougeur, Tuméfaction, Chaleur et Douleur (Cherif, 2011).
- **Réaction systémique** : elle est déclenchée par les cytokines (Interleukine-1 (IL-1), IL-6 et Tumor Necrosis Factor (TNF)) libérées localement et qui sont véhiculées par la circulation sanguine. Elles agissent sur de nombreux organes et plus particulièrement sur le système nerveux et le foie (Espinosa et Chillet, 2010).

I.1. Les facteurs déclenchant l'inflammation

I.1.1. Agents exogènes

Agents physiques : radiations, électricité, froid, chaleur, piqûre, coupure, contusion.

Agents chimiques : acide, base, substances minérales diverses (à forte dose).

Agents biologiques : microorganismes pathogènes (virus, bactérie, parasite, champignon) et d'autres agents comme le pollen et les toxines (Dieng, 1993;rousselet, 2005).

I.1.2. Agents endogènes

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

I.2. Les différents types de l'inflammation

De nombreuses agressions tissulaires déclenchent une réaction inflammatoire aiguë mais, elle peut aussi évoluer vers une inflammation chronique et il est fréquent d'observer la coexistence des deux processus (Stevens et al., 2004).

I.2.1. L'inflammation aiguë

Elle se manifeste immédiatement après intrusion d'un agent agresseur et dure jusqu'à 48 heures environ, elle est la réponse typique du système immunitaire inné (Espinosa et Chillet, 2010).

L'inflammation aiguë peut-être divisée en 3 grandes phases : l'initiation (phase vasculaire), l'amplification (phase cellulaire) et la résolution ou réparation. Ces trois phases mettent en action, différents systèmes et impliquent de nombreux médiateurs (Zerbato, 2009 ; Mathieu et Guimezanes, 2011).

I.2.1.1. La phase vasculaire

Immédiate, de l'ordre de la minute, caractérisée par des modifications de la microcirculation locale (Weill et Batteux, 2003). Elle comporte 3 phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire et une diapédèse leucocytaire.

La congestion : Il s'agit d'une vasoconstriction artériolaire, très brève de quelques secondes entraîne une activation des plaquettes, et permet de colmater les brèches spontanées, à vasoconstriction va fait suite une vasodilatation due à la libération locale d'histamine et de sérotonine. Le débit sanguin augmente expliquant la rougeur

et la chaleur observées cliniquement (Nathan, 2002 ;Tizardetal., 2012 ; Sherwood, 2015).

L'œdème inflammatoire : Suite à la vasodilatation, une phase d'augmentation de la perméabilité vasculaire débute, elle se fait sous l'influence des médiateurs tels que l'histamine, la bradykinine, les leucotriènes (LT), les prostaglandines (PG)et le facteur d'agrégation plaquettaire(PAF), entraînent une augmentation de la pression sanguine locale, provoquant une fuite de plasma vers les espaces interstitiels (voir fig 01).L'augmentation de la pression sanguine hydrostatique et la baisse de la pression colloïde osmotique (à cause de la fuite des protéines) aboutissent à l'accumulation massive dans les espaces interstitiels du tissu conjonctif, d'eau et de protéines plasmatiques, en particulier du fibrinogène, des fractions du complément et des immunoglobulines (Kumaretal.,2014 ;Sherwood, 2015).

Diapédèse leucocytaire : processus par lequel les cellules migrent à travers l'endothélium et dans les tissus (Male, 2005).

Il s'agit du passage du leucocyte à travers l'endothélium grâce à l'effet chimiotactique de molécules appelées chimiokines (IL-8, Monocyte Chemoattractant Protéine-1(MCP1)) (Aymeric et al., 2009).

Ce passage se fait par les étapes suivantes :

- ✓ Ralentissement du courant circulatoire ;
- ✓ Margination des polynucléaires qui se rapprochent de la paroi des vaisseaux, circulant à la partie périphérique de la colonne intravasculaire, dont le centre est occupé par les hématies ;
- ✓ Roulement des polynucléaires le long de l'endothélium ;
- ✓ Adhérence des polynucléaires à l'endothélium ;
- ✓ Transmigration des polynucléaires entre deux cellules endothéliales(Schmidt et al., 2013) (voir fig 02).

I.2.1.2.Phase cellulaire

Les neutrophiles sont les premières cellules circulantes à arriver au niveau du tissu lésé. Si les neutrophiles ne suffisent pas pour détruire les microbes, des monocytes circulants, attirés par un processus chimiotactique (Roitt et al., 1994).

Les monocytes ainsi recrutés au niveau du foyer infectieux, se différencient en macrophage qui complète l'activité phagocytaire des granulocytes neutrophiles et qui phagocyte les neutrophiles morts. Les monocytes peuvent se différencier aussi en cellule dendritique qui capte les antigènes et migrent dans les organes lymphoïdes secondaires pour les présenter aux lymphocytes et mettre en route la réponse immunitaire adaptative (Espinosa et Chillet, 2010).

I.2.1.3. Résolution ou réparation

Elle se déroule par :

Une détersion ou élimination de l'agent causal et des débris cellulaires et tissulaires du foyer inflammatoire, de façon interne quand elle est prise en charge par les macrophages et externe quand les déchets sont rejet par la peau.

Une réparation qui fait disparaître toute trace de la réaction inflammatoire. Dans le cas d'une plaie la réparation tissulaire comporte deux étapes : la cicatrisation et la régénération (Cohen, 1986 ; Schorderet et al., 1998 ; Clos, 2012).

I.2.2. L'inflammation chronique

En générale, en raison de la persistance de l'agent agresseur, une inflammation chronique s'ensuit et la population cellulaire se modifier. Les principaux types cellulaires de l'inflammation chronique sont : les lymphocytes, les macrophages, et les plasmocytes (Maillet, 2001 ; Lydyard et al., 2002). Cette réponse peut durer quelque semaine ou s'installe plusieurs années (Espinosa et Chillet, 2010 ; Mathieu et Guimezanes, 2011).

I.3. Les cellules et les médiateurs de l'inflammation

I.3.1. Les cellules

➤ Les leucocytes

Les leucocytes ou cellules blanches jouent un rôle fondamental dans l'immunité et dans l'inflammation. Ils regroupent les polynucléaires et les granulocytes. Les polynucléaires rassemblent les neutrophiles, les éosinophiles, et les basophiles, les granulocytes rassemblent les monocytes et les lymphocytes (Schmidt et al., 2013).

➤ Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les PNN représentent 75% des leucocytes circulants et restent en moyenne 24h dans la circulation, sont les premières à arriver sur les lieux du foyer inflammatoire, ils sont caractérisés par leur fonction de déplacement (chimiotactisme), d'adhérence sur la matrice conjonctive tissulaire, d'endocytose et de phagocytose. Les PNN libèrent différentes cytokines et des médiateurs chimiques de la réponse inflammatoire (Perrin et Laurent, 1990 ; Silverthorn et al., 2007 ; Lakhani et al., 2009).

➤ Les polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles ne représentent que 1 à 3 % des leucocytes, Ils libèrent différents médiateurs inflammatoires comme PAF et LT B4, une grande variété de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α) (Abbas et al, 2006 ; Silverthorn et al, 2007).

➤ Les basophiles

Les basophiles sont rare dans la circulation, ils libèrent des médiateurs qui contribuent à l'inflammation, les granules de ces cellules contiennent de l'histamine, de l'héparine, des cytokines et d'autre agent chimiques impliqué dans la réponse allergiques et immunitaires (Abbas et al., 2006 ; Silverthorn et al., 2007).

➤ Les monocytes

Les monocytes ne sont pas très nombreux dans le sang (1 à 6 % des leucocytes) ils ne restent que 1-2 jours dans le système vasculaire et migre ensuite dans différents organes où ils se transforment en macrophage (Schäffeler et Menche, 2004; Silverthorn et al., 2007).

➤ **Les macrophages**

Les macrophages représentent 4% des leucocytes circulants, ont un rôle dans la phase aiguë et chronique de l'inflammation par principalement leur activité phagocytaire. Ils synthétisent de nombreux médiateurs tels que ; des protéines (cytokines, chimiokines, fragments du complément et protéinases), des lipides (PAF, prostaglandines et leucotriènes), qui activent d'autres leucocytes et fibroblastes. Ils synthétisent également des facteurs de croissance permettant la réparation et la régénération des tissus altérés. Ils agissent aussi comme présentateurs d'antigènes. (Callahan et al., 2014).

➤ **Les lymphocytes**

Les lymphocytes représentent 20% des leucocytes circulants. Ils interviennent plus tardivement et participent à la réponse immunitaire spécifique. Les lymphocytes T sont la principale source des cytokines. Les lymphocytes B et leurs dérivés les plasmocytes produisent des anticorps, les opsonines facilitant la phagocytose (Callahan et al., 2014).

➤ **Les cellules endothéliales**

L'endothélium est une surface d'échange entre le plasma et les tissus (Aird, 2007). Le déclenchement de l'inflammation active les cellules endothéliales. Trois principales modifications se mettent en place (Busse et al., 2006) :

- ✓ Une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable des signes de rougeur et de chaleur des tissus inflammatoires ;
- ✓ Un passage de plasma et de ses protéines dans le tissu participant ainsi à l'exsudation et à l'œdème ;
- ✓ Un recrutement local et une activation des leucocytes circulants.

Enfin, les cellules endothéliales possèdent un potentiel prolifératif important et participant à la cicatrisation (Poher et Sessa, 2007).

➤ **Les plaquettes**

Les plaquettes interviennent essentiellement dans la coagulation sanguine mais elles peuvent également libérer des médiateurs de l'inflammation lorsqu'elles sont activées pendant des réactions inflammatoires. Il s'agit de :

- ✓ Molécules de la phase aiguë de l'inflammation : PAF, Sérotonine, Thromboxane A2 et Prostaglandines (PG).
- ✓ Molécules de la coagulation : Fibrinogène, Facteur Plaquettaire 4.
- ✓ Molécules agissant dans la phase cellulaire : Des molécules d'adhésion (P-sélectine) qui reconnaissent des récepteurs de la membrane des neutrophiles permettant leur adhésion (Male et al., 2007 ; Duchez et al., 2015).
- ✓ Molécules intervenant dans la réparation : Facteurs de croissance et facteurs de transformation (Schmidt et al., 2013).

➤ **Les fibroblastes**

Les fibroblastes sont des cellules permettant la synthèse des macromolécules extracellulaires (collagène, élastine, protéoglycanes et glycoprotéines de surface) qui participent aux phénomènes de cicatrisation. Lors de l'inflammation, les enzymes des fibroblastes (collagénases, gélatinase...) interviennent et lysent les macromolécules et les débris cellulaires (Akdis et Blaser, 2003 ; Rousselet, 2005).

I.3.2. Les cytokines et les chimiokines (Médiateurs cellulaires)

Les cytokines secrètes par les cellules immunitaires, sont capables d'agir à proximité du foyer d'induction (réaction locale) ou à distance (réactions systémiques) (Espinosa et Chillet, 2010). Ils peuvent avoir un effet pro-inflammatoire (l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18 et TNF α) ou anti-inflammatoire (l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13).

Après une agression, de nombreux signes clinico- biologiques sont la conséquence des effets des cytokines :

- Sur le système nerveux : fièvre, somnolence, anorexie ;
- Sur le foie : production des protéines de l'inflammation ;
- Sur la moelle osseuse : hyperleucocytose ;
- Sur les vaisseaux : margination, diapédèse (Descamps-Latscha et Witko-Sarsat, 1996) (voir fig 03).

I.3.2.1. Les amines vasoactives (l'histamine et la sérotonine)

Elles sont présentes dans les mastocytes, les polynucléaire basophiles et les plaquettes (Perrin et Laurent, 1990).

Ces molécules induisent une vasodilatation, une augmentation de débit sanguin, une augmentation de la perméabilité, et possèdent un pouvoir chimiotactique pour les polynucléaire (Clos, 2012).

I.3.2.2. Les eicosanoïdes

Sont des médiateurs dérivés de l'acide arachidonique qui est libéré de la membrane cellulaire par la phospholipase A2. L'acide arachidonique est converti en eicosanoïdes selon deux voies principale :

- La voie de la lipooxygénase qui le transforme en leucotriènes. Ces derniers augmentent la perméabilité capillaire et exercent une chimioactivité sur les polynucléaires.
- La voie de la cyclooxygénase qui le transforme principalement en prostaglandines. Ces derniers produisent une vasodilatation locale, favorisent l'œdème et l'afflux leucocytaire (Diouf, 1991 ; Mal, 2005).

I.3.2.3. Facteur d'agrégation plaquettaire (PAF)

L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de Myrtus communis L sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar.

Le PAF est produit par nombreuses cellules inflammatoires (les polynucléaires basophiles, neutrophiles, les macrophages, les plaquettes et les cellules endothéliales). Il induit une vasodilatation et augmente la perméabilité vasculaire, il stimule également l'attraction des leucocytes et leur adhésion à l'endothélium (Lakhani et al., 2009 ; Kumaretal., 2014).

I.3.3. Médiateurs plasmatiques

Le plasma contient de nombreuses substances qui peuvent agir comme médiateurs de l'inflammation. Ces médiateurs sont le produit résultant de l'activation des cascades enzymatiques :

- **Le système de complément** : est un ensemble complexe de protéines solubles et de récepteurs membranaires agissant en cascade en permettant la destruction d'un agent agresseur, il existe une vingtaine de protéines, classées de C1 à C9 (Wallis, 2007 ; Ricklin et al., 2010). Ce système est majoritairement activé par les microorganismes mais aussi par le facteur de Hageman (facteur XII), la plasmine et les bradykinines. (Espinosa et Chillet, 2010).
- **Le système des kinines** : Les kinines sont un groupe de polypeptides formés à partir de kininogènes, précurseurs plasmatiques, par l'action d'enzymes ; kallikréines (Les kallikréines plasmatique sont activées par le facteur de Hageman de la coagulation).

La bradykinine est la kinine la plus active, elle agit sur l'endothélium en causant une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, et sur les terminaisons nerveuses en favorisent la douleur (Lakhani et al., 2009 ; Espinosa et Chillet, 2010) (voir fig 04).

- **Le système de la coagulation** : Ce système a pour principale fonction de combler les brèches occasionnées aux vaisseaux sanguins, certains de ces composants ont un rôle dans les réactions inflammatoires :

- ✓ La thrombine active les cellules endothéliales ce qui augmente la perméabilité vasculaire ;
- ✓ La fibrine crée un réseau fibreux qui fige la zone inflammatoire et s'opposerait à la dispersion des pathogènes ;
- ✓ Le facteur de Hageman activé, clive le plasminogène en plasmine. La plasmine est une protéase qui clive la fibrine, et les produits de dégradation de fibrine (PDF) augmentant la perméabilité vasculaire (Perrin et Laurent, 1990 ; Espinosa et Chillet, 2010).

I.4. Les marqueurs de l'inflammation

I.4.1. Les protéines de l'inflammation

Ce sont des marqueurs sériques dont la concentration plasmatique varient en réponse à tout processus inflammatoire (Labalette et al., 2014).

I.4.1.1. La protéine C réactive (CRP)

La CRP est formée de cinq monomères identiques unis par des liaisons non covalentes, et dont la masse moléculaire est de 21.5 KDa (Lydyard et al., 2002 ; Weil et Batteux, 2003) (voir fig 05). Elle constitue le modèle des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation. La synthèse de CRP s'effectue exclusivement au niveau des hépatocytes, et après une stimulation par IL6 qui est libérée par les macrophages et les lymphocytes activés. Elle apparaît 6 heures après le début de l'inflammation et sa demi-vie est de 19 heures. Son taux sérique normal est compris entre 5 et 10 mg/L et elle peut s'élever jusqu'à 300-400mg/l, lors de processus inflammatoire aiguë (Ledue et Rifai, 2003 ; Weil et Batteux, 2003 ; Le Gall et Desideri-Vaillant, 2011).

Elle exerce de nombreuses fonctions biologiques dont l'élimination des tissus endommagés, la régulation de la réponse inflammatoire, l'activation de système complémentaire, l'opsonisation, le contrôle de la phagocytose et la production des cytokines anti-inflammatoires (Clos et Mold, 2001 ; Lydyard et al., 2002).

I.4.1.2. Autre protéine de l'inflammation

Le tableau 1 représente les différentes protéines intervenant lors du processus inflammatoire et leurs délais d'apparition après le début de la réponse inflammatoire.

Tableau 01 : Evolution des protéines de la phase aiguë au cours du processus inflammatoire (Conner et al., 1988 ; Lydyardetal., 2002 ; Roitt et Rabson, 2002 ; Weil et Batteux, 2003).

Protéines de l'inflammation	Masse moléculaire	Délai d'apparition	La demi-vie	Le rôle
Fibrinogène	341KDa	24 h	2 à 3 jours	Facteur de la coagulation
Orosomucoïdes	40 KDa	12 h	48 h	Stimulation de la production des cytokines pro ou anti inflammatoire
Haptoglobine	84,5 kDa	12 h	3 à 6 jours	Se lie à l'hémoglobine libre.
α-antitrypsine	54KDa		4jours	Elimination de protéase produit lors de l'agression
Protéine amyloïde sérique A(SAA)	12,5 kDa		1 jour	L'inhibition de la prolifération des lymphocytes et des cellules endothéliales, l'inhibition de l'agrégation des plaquettes.

I.4.2. La vitesse de sédimentation (VS)

Cette méthode est simple et peu coûteuse du syndrome inflammatoire. Elle mesure la distance parcourue en 1 heure pour des globules rouges qui sédiment naturellement dans un tube, elles reflètent la capacité des globules rouges à s'agréger entre eux (Béné et al., 2015).

Une lecture sera faite pour mesurer de combien de millimètre s'est abaissée la colonne de particule solide du sang. La valeur normale d'abaissement est de 10-20 mm/h chez les femmes et de 5-10 mm/h chez les hommes. On retrouvera une VS accélérée en cas d'inflammation, tumeur et de modification de la teneur en protéine du sang (Schäffeler et Menche, 2004).

I.4.3. Numération formule sanguine (NFS)

Trois types de modification de la NFS peuvent être observés au cours du syndrome inflammatoire :

- ✓ **Une hyperleucocytose** à polynucléaire neutrophile est observée en dehors de toute infection bactérienne mais est très inconstante. Elle est due aux effets de l'IL1 sur les précurseurs granuleux médullaires (Béné et al., 2015).
- ✓ **Une hyperplaquéttose**, dont l'intensité (jusqu'à 1000 GR) est proportionnelle à la durée de la réaction inflammatoire est fréquent au cours du syndrome inflammatoire mais non spécifique. Elle dépend de l'action d'IL6 sur les précurseur mégacaryocytaire médullaire (Weill et Batteux, 2003 ; Béné et al., 2015).
- ✓ **Une anémie**, l'anémie n'apparaît qu'après 3 à 4 semaines d'inflammation et reste souvent modérée entre 8 et 11g d'hémoglobine de son intensité est en rapport avec la gravité de l'affection. Habituellement elle est normochrome et normocytaire mais si l'inflammation persiste, on parle d'anémie microcytaire (Weill et Batteux, 2003).

I.5. Les anti-inflammatoires

Dans le cas de réaction inflammatoire chronique, on utilise différents types d'anti-inflammatoires ; les anti-inflammatoires stéroïdiens (ANS) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Mathieu et Guimezanes, 2011).

I.5.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien (Barnes, 1998). Les corticoïdes augmentent la production de la lipocortine, inhibant ainsi la phospholipase A2 donc la libération de l'acide arachidonique. De plus, ils dépriment la production de lymphocytes par les tissus lymphoïdes et diminuent fortement la migration des polynucléaires, monocytes-macrophages vers le site de l'inflammation, et la production d'autres médiateurs comme l'histamine, la sérotonine, la bradykinine, les cytokines, et les ions superoxyde (Barnes, 1998 ; Schorderet et al., 1998 ; Sherwood, 2012) (voir fig 06).

I.5.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques (Nicolas et al., 2001).

Les mécanismes d'action des AINS reposent sur l'inhibition des enzymes cyclo-oxygénases 1 (Cox1) et /ou cyclo-oxygénases 2 (Cox2), qui transforment l'acide arachidonique en prostaglandines (PG) (Halluin et al., 2003 ; Mathieu et Guimezanes, 2011).

Cette caractéristique conduit à une diminution de la production des prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2), importants médiateurs de l'inflammation (Nicolas et al., 2001) (voir fig 06).

II. Inflammation colique

II.1. Anatomie du côlon

Le côlon forme la plus grande partie du gros intestin, il fait suite à l'iléon et se prolonge vers le rectum ; il mesure environ un mètre cinquante et dessine un cadre autour de l'intestin grêle (Alain et Sylvie, 2000 ; Schaffleret Menche, 2004 ; Sherwood, 2015).

Il comprend successivement : le caecum, le côlon ascendant, l'angle colique droit, le côlon transverse, l'angle colique gauche, le côlon descendant, le côlon sigmoïde qui se termine dans le rectum (Schwegler et Lucius, 2013 ; Lacombe, 2015) (voir fig 07).

II.2. Histologie du côlon

La paroi de l'intestin est composée de plusieurs tuniques circulaires. De l'extérieur vers la lumière intestinale, on distingue la séreuse, la musculuse, la sous-muqueuse, et la muqueuse (Pocock et Richards, 2004 ; Schunke et al., 2007) (voir tab 02 et fig 08).

Tableau 02 : Les quatre couches de la paroi du côlon (Kierszenbaum, 2006 ; Catala et al., 2008).

La couche de la paroi	Composition	
Muqueuse	Épithélium	Situé à la surface de la muqueuse composée de cellules caliciformes, cellules souches, et cellules entero-endocrine qui s'invagine dans la muqueuse en cryptes de Lieberkühn.
	Chorion (lamina propria)	Tissu conjonctif, riche en tissu lymphoïde (lymphocytes diffus et follicules lymphoïdes débordant vers la musculaire muqueuse).
	La musculaire muqueuse	Une fine couche composée de cellules musculaires lisses.
Sous-muqueuse		Tissu conjonctif lâche.
Musculeuse		Se compose de deux couches de tissu musculaire lisse : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe.
Séreuse		Est une membrane séreuse mince recouvrant la face externe de la musculeuse.

II.3. Les maladies inflammatoires intestinales

Il existe plusieurs pathologies affectant le tube digestif dont les maladies inflammatoires intestinales qui comprennent principalement deux maladies ; la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les patients atteints de ces maladies souffrent de façon fréquente et chronique de diarrhée, de douleurs abdominales, de saignements rectaux et de malnutrition (Cho, 2008 ; Cho et Brant, 2011).

II.3.1. La maladie de Crohn (MC)

La MC est caractérisée par une atteinte inflammatoire de la muqueuse intestinale qui peut s'attaquer à toutes les parties du tube digestif, de la bouche à l'anus, mais qui touche principalement la fin de l'iléon et le côlon. Les lésions de la MC sont discontinues, caractérisées par une alternance de parois saines et de parois lésées. Ces lésions sont profondes, dites transmursales, et touchent les différentes couches de la paroi digestive, de la muqueuse à la séreuse (Baumgart et al., 2007 ; Xavier et Podolsky, 2007 ; Cosnes et al., 2011; Strober et al., 2011).

II.3.2. La rectocolite hémorragique (RCH)

La RCH est caractérisée par une atteinte inflammatoire chronique limitée au recto-côlon. L'inflammation est continue, superficielle et n'affecte que la muqueuse et la sous-muqueuse (Baumgart et al., 2007 ; Cosnes et al., 2011; Strober et al., 2011).

II.4. Le mécanisme d'inflammation

La dérégulation du système immunitaire muqueux lors d'une agression inflammatoire est caractérisée par une cascade de mécanismes. Cette activation permet la production de médiateurs inflammatoires (cytokines) impliqués dans le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires, du sang vers la paroi colique, via la surexpression de molécules d'adhésion. Ce mécanisme aboutit à la formation d'un infiltrat de cellules inflammatoires (neutrophiles, lymphocytes et macrophages) dans la paroi colique. Les médiateurs pro-inflammatoires alors libérés par ces cellules, en

particulier les radicaux libres oxygénés et nitrogénés, contribuent à la destruction de l'épithélium et favorisent l'activation de nombreux gènes codant pour les protéines impliquées dans la réponse inflammatoire (Fiocchi, 1998 ; Kierzenbaum, 2006; Neuman, 2007).

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

II.5. Les modèles de colites induites chimiquement

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

II.5.1. Inflammation colite induite par l'acide acétique

La nécrose de l'épithélium ou de la muqueuse ainsi qu'une inflammation transitoire peut être induits par l'instillation rectale d'acide acétique dilué et de manière dose dépendante. L'acide acétique est utilisé à des concentrations et des temps d'exposition variables, mais la plupart des études utilisent une exposition de 15 à 30 secondes et à une concentration de 4 à 5%. Les atteintes initiales dans ce modèle sont une nécrose épithéliale relativement faible accompagnée d'œdème. Ces atteintes peuvent s'étendre à la lamina propria, à la sous-muqueuse ou aux couches

musculaires selon les concentrations et les temps d'exposition utilisés (Jurjus et al. 2004).

III. Le stress oxydatif et l'inflammation

III.1. Stress oxydatif

Le stress oxydant, défini comme le résultat d'un déséquilibre entre la production de composés pro-oxydants et leur élimination par les antioxydants (Uno et al., 2010). Ce déséquilibre peut être due par augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et/ou par carence en micronutriments antioxydants ou cofacteurs des systèmes enzymatiques antioxydants (Jean Marie Reimund ; 2002).

III.2. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Un radical libre est une molécule ou un atome ayant un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui le rend extrêmement réactif. L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Favier ,2003). Ces espèces très instables et très réactives sont produites d'une manière continue, dans de nombreux phénomènes biologiques. Ils sont indispensables à la vie, mais les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles : protéines, lipides et acides nucléiques de façon générale, ils contribuent au stress oxydatif par une série de réactions en chaîne (Halliwell, 1994 ; Angelos et al., 2005 ; Tremllen, 2008).

III.3. Les principales espèces réactives de l'oxygène

Les radicaux libres sont divisés en deux groupes (voir tab 03), les espèces radicalaires (l'anion superoxyde, le radicale hydroxyle...) et les espèces non radicalaires (l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, le peroxyde nitrite...) (Yzydorkzyk, 2011).

Tableau 03 : Principales espèces réactives dans les systèmes biologiques (Yzydorkzyk, 2011).

Les espèces réactives de l'oxygène			
Espèces radicalaires		Espèces non-radicalaires	
Espèce réactive d'oxygène	Espèce réactive d'azote	Espèce non-réactif d'oxygène	Espèce non-réactif d'azote
O₂^{•-} : Anion superoxide	NO [•] : Monoxide d'azote	ONOO ⁻ : Anion peroxy nitrite	ONOO ⁻ : Anion peroxy nitrite
HO₂[•] : Radical hydroperoxy	NO ₂ [•] : Dioxide d'azote	OONO ⁻ : Anion peroxy nitrate	OONO ⁻ : Anion peroxy nitrate
•OH : Hydroxyl	N ₃ [•] : Nitrate	H ₂ O ₂ : Peroxide d'hydrogène	ONOOH : Acid peroxy nitreux
RO[•] : Radical alkoxy		O ₂ : Oxygène singulet	ROONO : Alkyl peroxy nitrate
ROO[•] : Radical alkoperoxy		O ₃ : Ozone	HNO ₂ : Acid nitreux
ROO[•] : Radical hydroperoxy		HOCL : Acid hypochloreux	NO ⁺ : Cation
		ROOH : Peroxides organiques	NO ⁻ : Anion nitrosyl

III.4.L'origine des radicaux libres

Les facteurs responsables de l'augmentation de la production de radicaux libres par l'organisme sont appelés facteurs oxydants. Ils se divisent en deux facteurs endogènes et exogènes (Durakova et al ; 2008) (voir tab 04 et fig 09).

III.4.1. La production endogène

Les ERO peuvent être produits par des agents physiques comme les rayonnements, de réaction chimiques et surtout enzymatiques. C'est ainsi que la chaîne respiratoire provoque une libération importante d'ERO. D'autres activités enzymatiques fournissent aussi des ERO, notamment les NADPH oxydase au cours de l'inflammation ($2O_2 + NADPH \longrightarrow 2 O_2^{\bullet-} + NADP^+ + H$) et les cytochromes P450 au cours de la détoxification des xénobiotiques ($O_2 + e \longrightarrow O_2^{\bullet-}$). Ainsi, la mitochondrie, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique sont les sièges principaux de libération d'ERO (Barouki et Morel, 2001).

III.4.2. La production exogène

Des facteurs environnementaux peuvent contribuer à la formation d'entités radicalaires. Une production importante des ERO est observée lors d'une intoxication par des métaux lourds (cadmium, mercure, arsenic). Par ailleurs la fumée de tabac, l'alcool ou même certains médicaments (Xénobiotiques) peuvent être source de radicaux libres par oxydations de ces composés au niveau du cytochrome P450 (Favier, 2003).

Tableau 4 : Principales sources des ERO (Durakova et al ; 2008)

Source endogènes	Source exogènes
NADPH oxydases	Tabagisme
Chaîne respiratoire mitochondrial	Cytokine pro-inflammatoire
Xanthine oxydase	Chimiothérapie
Athérogénèse	Radiation ionisantes
Lipoxygénase	Radiation UV
Phagocytes	Toxique environnementaux
Inflammation	Champs électriques
Etat d'ischémie-reperfusion	Xénobiotiques pro-oxydant

III.5. Les systèmes de défenses antioxydants

La production des radicaux peut être régulée par l'organisme. Les systèmes de régulation se composent par des antioxydants enzymatiques (voir fig 10) et non enzymatiques (Krzystek-Korpaczka et al., 2011) (voir tab 05).

Tableau5 : Les principaux antioxydants enzymatiques et non-enzymatiques (Evans et al., 2000 ; Droge et al., 2002 ; Singh et al., 2005; Valko et al. 2006 ; Afonso et al.,2007).

Catégorie d'antioxydants	Nom	Modes d'action principaux
Enzymatique	Les super oxydes dismutases (SOD)	Catalysent la dismutation des ions superoxydes ($O_2^{\bullet-}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et oxygène (O_2)
	Les catalases (CAT)	Transforment le H_2O_2 en H_2O et en O_2 .
	Les glutathion peroxydases (GPx)	Assurent la réduction du (H_2O_2) en H_2O et O_2 .
	Les glutathion réductase (GR)	Catalyse la réduction du GSSG en GSH
Non-enzymatique	Le glutathion	Le GSH est le substrat indispensable aux réactions qui éliminent les peroxydes à partir de l'activité enzymatique de la GPx, et de la GR, impliqué ainsi dans la régénération de la vitamine E.
	Vitamine E	Inhibiteur de la propagation de la peroxydation lipidique, réduisant ainsi le radical RO_2^{\bullet}
	Vitamine C	Peut piéger directement ($O_2^{\bullet-}$), le radical hydroxyle (OH^{\bullet}), l'oxygène singulier et réduit (H_2O_2) en eau via l'ascorbate peroxydase ; En plus, Elle permet la régénération de la forme réduite de la vitamine E.
	Flavonoïdes	Inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C_3OH) fortement réactif.

III.6. Stress oxydatif et l'inflammation (cause ou conséquence)

Le stress oxydatif peut être la cause de l'inflammation, si l'on considère que des situations indépendantes des médiateurs de l'inflammation qu'ils sont capables d'induire une libération de ERO indépendamment des PN. Cependant, le stress oxydatif est le plus souvent la conséquence de l'inflammation, dans la mesure où des médiateurs de l'inflammation activent directement les PN et que ceux-ci, libérant des ERO (Pasquier, 1995).

Dans le premier cas les EROs peuvent en effet être libérés par de nombreux autres systèmes biologiques tel que : xanthine / xanthine oxydase, présente dans les cellules endothéliales ; cette enzyme fait plusieurs réactions d'oxydation qui accompagnée à libération d'anion superoxyde et l'origine d'autre ERO ($\text{Xanthine} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Xanthine oxydase}} \text{Acide urique} + 2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+$). Ce phénomène peut être donc à l'origine d'une pénétration accrue de leucocytes dans les tissus (Steg et al., 1993 ; Sellak et al., 1994).

Une accumulation de polynucléaires neutrophiles au site inflammatoire et à des lésions cellulaires et tissulaires dues aux ERO et aux enzymes protéolytiques libérées par les neutrophiles activés. Si la production de ERO est trop importante et que les systèmes naturels d'épuration sont insuffisants, les cellules sont soumises à un stress oxydatif qui entretient l'état inflammatoire (Pasquier, 1995).

Dans les deux cas, ces processus sont étroitement liés. Le stress oxydatif est la conséquence de l'inflammation et celles où il en est la cause (Pasquier, 1995).

CHAPITRE II :

Myrtus communis L.

IV. Les plantes médicinales

Les plantes et leurs produits ont été une source importante de guérison des maladies humaines depuis la préhistoire. L'utilisation des plantes comme remède contre une maladie est encore très importante pour les êtres humains. La présence de composants actifs dans différentes parties de la plante en fait une bonne source de différents types de médicaments (Farombi, 2003 ; Khalil et al., 2013,2014 ; Ahmad, 2014 ; Ahmad et al., 2014).

IV.1. Description botanique de l'espèce *Myrtus communis* L.

Myrtus communis L. (myrte commun), Reihen en arabe, est un arbrisseau aromatique toujours vert, originaire du bassin méditerranéen ; appartenant à la famille des *Myrtaceae*, pouvant atteindre de 1 à 3 mètres et dont la longévité pourrait dépasser les 300 ans. Il s'adapte au sol siliceux, calcaire, on le rencontre plus sur terrain acide, en compagnie d'*Arbutus unedo* L., de *Pistacia lentiscus*, *Quercus suber*, *Quercus ilex*, *Ceratonia siliqua*... (Moghrani et Maachi, 2008 ; Rameau et al., 2008 ; Amigues, 2010 ; Tuberoso et al., 2010).

Myrtus communis L. est caractérisée par :

- **Les feuilles** : opposées, très rapprochées, subsessiles, ovales-lancéolées aiguës, entières, coriaces, persistantes, à très court pétiole, coriaces et d'un vert brillant (Jeanmonod et Gamisans, 2007 ; Migliore, 2011 ; Sumbul et al., 2011) (voir fig 11, D).
- **Les fleurs** : blanches, très odorantes, axillaires, solitaires, jusqu'à 3 cm de diamètre, isolées à l'aisselle des feuilles et portées par de longs pédoncules apparaissent au début de l'été. De calice à tube soudé à l'ovaire présente 5 lobes étalés et la corolle 5 pétales. Les étamines sont nombreuses à anthères jaunes forment des touffes ébouriffées. Le style, unique, présente un stigmate simple (Barboni, 2006 ; Migliore, 2011 ; Charles, 2013)(voir fig 11, A, B).

- **Les fruits** : est une baie ovale, de couleur noir bleuâtre, quelquefois vert, à graines peu nombreuses et couronnées par le calice. La pleine maturité de ces fruits est atteinte au mois de novembre (Jeanmonod et Gamisans, 2007 ; Migliore, 2011) (voir fig 11, C).
- **Les branches** : sont de taille fine de couleur verte qui se transforme rapidement en brun orangé (Barboni, 2006).
- **Les graines** : sont nombreuses avec des irrégularités de formes et de tailles. Elles sont réniformes, luisantes, couleur ivoire, et de saveur résineuse (Migliore, 2011)(voir fig 11, E).

IV.2. Classification taxonomique de *Myrtus communis* L. (Goetz et Ghedira, 2012).

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Embranchement	<i>Magnoliophyta</i>
Sous-embranchement	<i>Magnoliophytina</i>
S/Classe	<i>Rosidae</i>
Ordre	<i>Myrtales</i>
Famille	<i>Myrtaceae</i>
Genre	<i>Myrtus</i>
Espèce	<i>Communis</i> L.
Variétés	<i>M. communis</i> var. <i>italica</i> L. <i>M. communis</i> var. <i>baetica</i> L. <i>M. communis</i> var. <i>lusitanica</i> L.

IV.3. Répartition géographique

La famille des myrtacées pousse spontanément et en abondance dans les régions méditerranéennes (L'Espagne, France, la Tunisie, l'Algérie et le Maroc) (Baba Aissa, 1999 ; Mimica-Dukic, 2010 ; Nassar et al., 2010).

En Algérie, le *M. communis* L. est répandu particulièrement dans le Tell et dans les régions côtières d'Alger (Bouzabata et al., 2013) (voir fig 12).

IV.4. Etude chimique de l'espèce de *Myrtus communis* L.

Le *Myrtus communis* L. Contient divers métabolites secondaires tels que les acides phénoliques, flavonoïdes, les tanins hydrolysables (gallotanins), les terpénoïdes (voir tab 06) et les huiles essentielles et dont la composition diffère selon le chémotype, l'origine et la période de récolte (Michael et Southwell, 2003 ; Ogunwande et al., 2005 ; Tatsuya et al., 2008).

Tableau 6 : Les principales Composition chimique des feuilles et des fruits d'*M. Communis* L. et Leurs différentes formes (Romani et al., 1999 ; Montoro et al., 2006 ; Aidi Wannas et al., 2010 ; Mimica-Dukić et al., 2010 ; Tuberoso et al., 2010)

Famille de composés	Forme retrouvées
Flavonoïdes	Catéchine Myricétine Myricetin-3-D-rahmnoside Myricétine-3-D-galactoside Hespéridine, quercétine Quercetin-3-rutinoside, quercetine-3-D-rahmnoside
Acides phénols	Ellagique Gallique Acides caféiques Acides syringiques Acides vanilliques Acides féruliques
Tanins	Tanins hydrolysables (Gallotanins). Tanin condensé (Proanthocianidines)
Monoterpènes	1,8-cineole Acétate de myrtenyl α -pinène Myrtenol Limonène

IV.5. Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des mélanges naturels complexes de métabolites secondaires volatils, isolés par hydrodistillation ou par expression mécanique (Kalemba, 2003). Elles sont obtenues à partir de feuilles, de graines, de bourgeons, de

fleurs de brindilles, d'écorces, de bois, de racines, de tiges ou de fruits, mais également à partir de gommages qui s'écoulent du tronc des arbres (Burt, 2004).

Une huile essentielle ne contient pas de corps gras et se compose uniquement de molécules aromatiques volatiles et hydrophobes (soluble dans l'huile ou dans l'alcool mais pas dans l'eau) (Wilson, 2010) elle est constituée de centaines de molécules différentes (Festy, 2014)(voir fig 13).C'est ce qui rend chaque huile polyvalente, avec de nombreuses propriétés et indications, à l'inverse d'un médicament, qui ne renferme généralement qu'une seule molécule, pour un seul usage. Certaines huiles essentielles sont particulièrement riches en alcools, d'autres en terpènes... etc. C'est ce qui les différencie les unes des autres et leur procure leurs propriétés santé et beauté... ainsi que leurs contre-indications éventuelles (Festy, 2014).

IV.5.1.Composition chimique des huiles essentielles de *M. Communis L.*

La composition chimique de l'huile essentielle des feuilles et des baies de *Myrtus communis L.* a fait l'objet de nombreuses études et les pourcentages varient d'une région à l'autre. L'identification des composés est effectuée par chromatographie gazeuse à spectrométrie de masse (GC/MS) (Djenane, 2011) (voir tab 07).

Tableau 7 : Composition chimique des huiles essentielles *M. Communis* L. (Touaibia, 2015, 2017)

Classe des composés	Composés identifié
Monoterpène hydrocarboné	Limonène α-pinène Octadiénol 1.8 cénéol
Sesquiterpènes hydrocarbonés	Bornylène α-caryophyllène α-patcoulène
Alcool monoterpénique	Linalool Bergamiol α-terpinéol Eucalyptol

IV.6.Utilisation thérapeutique de *Myrtus communis* L.

IV.6.1.Utilisation traditionnelle

En Algérie, les fruits sont soit consommés naturellement soit préparées sous forme d'infusion contre les diarrhées et comme hypoglycémiant. Ils constituent un remède contre la dysenterie, l'entérite et les hémorragies (Beloued, 2003).

En Tunisie où le myrte est utilisé dans le Nord du pays, les fruits sont recommandés à l'état frais ou sous forme de décoction pour soulager l'ulcère et les douleurs gastriques. Il est aussi préconisé sous cette forme en gargarisme pour traiter les gingivites (Boukef, 1986).

Au Maroc, le fruit est mâché contre les gingivites et les aphtes, Il est utilisé aussi pour traiter le diabète (Bellakhdar, 1997).

IV.6.2.Utilisation médicinale

L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de Myrtus communis L sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar.

Les baies du myrte ont une longue histoire d'application dans les industries pharmaceutiques. Elles sont utilisées pour leurs effets positifs sur la santé humaine, comme antiseptique, astringent, carminative, tonique des cheveux, analgésique, cardiotonique, diurétique, anti-inflammatoire, stomachique, néphroprotectrice, antidote, hémostatique, tonique du cerveau et antidiabétique (Sumbul, 2011).

CHAPITRE I: MATÉRIEL ET MÉTHODE

I. Matériel et Méthodes**I.1. Matériel végétal**

Les feuilles de *M. communis* L. ont été récoltées à la région de Tréatte dans la wilaya d'Annaba. Ces feuilles sont servies à l'extraction des huiles essentielles de myrte. Celle-ci a été effectuée par hydrodistillation au niveau d'une Entreprise de Production D'huiles Essentielles et Plantes Aromatiques Séchées (AROM'Est) Draa Errich, Annaba.

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

Le processus de l'extraction des huiles essentielles de myrte consiste à immerger les feuilles de *Myrtus communis* L. qui sont précédemment récoltée, lavée, séchée à l'ombre et coupées en petits morceaux ; dans un alambic rempli d'eau. Le tout est ensuite porté à ébullition. Les vapeurs hétérogènes sont condensées dans un réfrigérant et l'huile essentielle se sépare de l'hydrolat par simple différence de densité. L'huile essentielle étant plus légère que l'eau, elle surnage au-dessus de l'hydrolat (voir fig 14).

L'essence récupérée est conservée ensuite à 4°C dans des flacons stériles en verre brun, hermétiquement fermés et à l'abri de la lumière.

I.3. Matériel biologique et conditions d'élevage

Notre étude a été réalisée sur un groupe de 16 rats blancs femelles *Rattus rattus* de la souche Wistar, d'un poids vif moyen de 195.42 g.

Ces rattes ont été soumises à une période d'adaptation d'un mois environ, au niveau de l'animalerie de l'université des frères Mentouri Constantine 1, à une température de 25°C ± 2° et une photo période naturelle.

Les rats femelles sont placés dans des cages en polyéthylène où elles ont accès libre à l'eau et l'alimentation concentré énergétiquement équilibré (voir tab08).

Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de notre expérimentation.

Tableau 8 : Composition de l'alimentation pour 1 Kilogramme d'aliment (ONAB).

Matière alimentaire	Quantité en g/Kg d'aliment	Pourcentage (%)
Mais	620	62
Soja	260	26
Phosphate	16	1,6
Calcaire	9	0,9
Cellulose	10	1,0
Minéraux	10	1,0
Vitamines	10	1,0

I.4. Traitement des rats

Après la période d'adaptation, Les 16 rats femelles ont été réparties équitablement, en quatre groupes de quatre rattes chacun. Il s'agit de :

- **Groupe T** : rattes témoin ne reçoivent aucun traitement.
- **Groupe AA** : rattes traitées par 2 ml/kg de poids corporel (PC) d'acide acétique à 5% par voie intra-rectale (Kolgazi et al., 2013 ; Elsayed Ashry et al., 2016).
- **Groupe HEMC** : rattes traitées par 1ml/Kg PC d'huile essentielle de *M communis L.* par gavage (Maxia et al., 2011)(voir fig 15).
- **Groupe HEMC + AA** : rattes reçoivent par gavage 1 ml/Kg PC d'huile essentielle de Myrte, et après 1 heure de temps les rattes reçoivent 2 ml d'acide acétique (5%) par voie intrarectale (Voir fig 16).

Ce traitement a été poursuivi pendant 3 jours.

La Figure 17 schématise les différentes étapes des protocoles réalisés dans notre expérimentation.

I.5. Prise du poids corporel

La prise du poids corporel des rats femelles est effectuée à l'aide d'une balance Sartorius, BP 610 (0,01 g de précision) chaque deux jours pendant la semaine qui précède le traitement, puis chaque jour durant la période du traitement.

I.6. Sacrifices et prélèvements des organes**I.6.1. Prélèvement sanguin**

À la fin de notre expérimentation (après 3 jours), les animaux sont anesthésiés, avec du chloroforme pendant 2 à 3 minutes, le sang est prélevé par ponction de l'aorte abdominale et immédiatement recueilli dans des tubes étiquetés.

Pour chaque rat, le sang a été recueilli dans trois tubes :

- Un tube sec sans anticoagulant, pour le dosage de la CRP ;
- Un tube EDTA, pour la détermination de la Numération formule sanguine (NFS) ;
- Un tube citraté, pour la détermination de la vitesse de sédimentation (VS).

Le tube sec est ensuite centrifugé à 3000 tours par minute pendant 10 mn le jour même du prélèvement, après la centrifugation, le sérum est décanté pour doser la CRP.

La VS et NFS sont dosées dans le sang total.

I.6.1.1. Méthodes de dosage des différents paramètres biologiques**➤ Numération formule sanguine (NFS)**

La numération formule sanguine (NFS) ou "hémogramme" est un examen du sang qui permet de compter les cellules du sang et de mesurer leur proportion dans le liquide qui les baigne (le plasma).

Ce test est réalisé sur l'automate (BOUCKMAN COULTER) (voir fig18, A), qui mesure de façon électronique les différents composants du sang (Globules blancs (GB), lymphocytes (LY), Neutrophiles (NE), Monocytes (MO), Eosinophiles (EO), Basophiles (BA), Plaquettes (PLT), Globules rouges (GR), Taux d'hématocrites

(HCT), Taux d'hémoglobines (HGB), Volume globulaire moyen (VGM), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (MCH), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (MCHC).

➤ **Dosage de protéine C-réactive (CRP)**

Le dosage de la CRP est semiquantitatif destiné à déterminer les faibles niveaux de la protéine réactive C (CRP) dans le sérum.

La CRP LATEX est un test rapide au latex pour la recherche de la Protéine C Réactive (CRP). Les particules de latex, sensibilisées avec des anticorps spécifiques de la CRP humaine, sont agglutinées en présence de sérum de patient contenant la CRP.

Ce test se fait manuellement à l'aide des plaques CRP (voir fig.18, B).

➤ **Dosage de la vitesse de sédimentation (VS)**

La vitesse de sédimentation explore indirectement le taux plasmatique de protéines de l'inflammation, donc l'augmentation de la VS traduit habituellement la présence d'un état inflammatoire ou infectieux.

Le principe du test repose sur la sédimentation des globules rouges qui est dépendante des caractéristiques morphologiques des hématies mais aussi des charges électrostatiques négatives qu'ils possèdent à leur surface. L'augmentation de certaines protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène, inhibe ces charges négatives, favorisant l'agrégation des hématies entre elles et augmente leur vitesse de sédimentation (Dubost, 1994).

Ce test est réalisé dans un tube rectiligne et gradué, de 2,55mm de diamètre et de 300 mm de longueur. Le tube est placé à température ambiante sur un portoir vertical permettant l'obturation de son extrémité inférieure (voir fig18, C).

I.6.2. Prélèvement des organes

Les organes (côlon, foie, reins, cœur et la rate) sont soigneusement prélevés et rincés avec une solution fraîche de NaCl à 0.9% et débarrassés de leurs tissus adipeux puis pesés pour déterminer le poids relatif.

I.7. Traitement statistique des résultats

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

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

Les différences sont considérées comme :

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

Avec P : Seuil de signification.

CHAPITRE II: RÉSULTATS

II. Résultats

II .1. Etude pondérale

II .1.1. La croissance corporelle

Nos résultats montrent une diminution de poids corporel chez les rattes traitées par l'acide acétique par rapport aux rattes témoins. Cette diminution est traduite par la forte perte de poids corporel (- 38.g) chez les rattes recevaient l'acide acétique comparativement aux rattes témoins (-5. g) (Voir tab 09 et fig 19).

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

Le poids relatif des organes (foie, reine, cœur, rate et côlon) renseigne sur l'évolution de l'organe par rapport à celle de l'organisme entier. Les résultats obtenus montrent une légère augmentation du poids relatif d'ensemble des organes étudiés chez le groupe traité par l'acide acétique par rapport au groupe témoin, par ailleurs, on note une légère amélioration du poids relatif de certains organes (rate et le côlon) chez le groupe traité par la combinaison (HEMC+AA) comparativement avec le groupe traité par l'acide acétique uniquement (Voir tab 09 et fig 20).

RÉSULTATS

Tableau 09 : Variation du poids corporel PC (g) et du poids relatif PR (g/100 g de poids corporel) des organes (foie, rein, cœur, rate et colon) chez les rattes témoins et traitées par l'acide acétique, l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. et à la combinaison (HEMC+AA).

Paramètre	Lots expérimentaux			
	T	AA	HEMC	HEMC +AA
Poids initiale (g)	200,48 ±25,66	205,6 ±32,62	204,1 ±26,55	203,60±38,52
Poids final (g)	195,30±24,00	166,66±21,14	187,6±30,65	186,68 ±54,21
Gain de poids (g)	- 5,18	- 38.94	- 16,5	- 16,92
PR du foie	4,01 ± 0,51	4,605 ± 0.39	4,55 ± 0,47	4,37 ± 0,80
PR des reins	0,66±0,05	0,74± 0,06	0,73 ± 0,103	0,80 ± 0,17
PR du cœur	0,37 ± 0,01	0,41±0,06	0,39 ±0,06	0,45±0,11
PR des rates	0,38± 0,02	0,49± 0,15	0,41± 0,18	0,33± 0,11
PR du côlon	0,53± 0,08	0,83 ±0,32	0,40± 0,21	0,58 ± 0,16

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

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

P : seuil de signification.

II.2. Action sur le pH et la longueur du colon

Le traitement statistique des résultats obtenus montre qu'il n'y a aucune différence significative du pH du côlon chez tous les lots traités, que ce soit par rapport au lot témoin, ou bien par rapport au lot traité par acide acétique.

RÉSULTATS

Ce qui concerne la longueur du côlon, on observe une légère augmentation chez le groupe traité par l'acide acétique par rapport au groupe témoin. Cependant, une diminution hautement significative ($P \leq 0,01$) de la longueur du côlon a été enregistrée chez le lot traité par (HEMC+AA) par rapport au lot traité par l'acide acétique uniquement (voir tab 10 et fig 21).

Tableau 10. Variation de pH et la longueur de côlon chez les rattes témoins et traitées par l'acide acétique, l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. et à la combinaison (HEMC+AA).

Paramètre	Lots expérimentaux			
	T	AA	HEMC	HEMC + AA
pH du colon	7,0 ± 0,0	7,0 ± 0,0	7,0 ± 0,0	7,0 ± 0,0
Longueur du colon	6,88 ± 0,85	7,92 ± 1,68	5,62 ± 1,49	5,48 ± 0,35*##

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

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

II.3. Etude de quelques paramètres hématologiques

II.3.1. Globules blancs, monocytes, éosinophiles, basophiles, lymphocytes et neutrophiles

Les résultats obtenus montrent que le traitement par acide acétique (AA) provoque une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) des neutrophiles et éosinophiles, hautement significative ($P \leq 0,01$) des globules blancs, et significative ($P \leq 0,05$) des lymphocytes. Alors que, aucune variation significative n'est observée pour les monocytes et les basophiles en comparaison avec lot témoins. Par ailleurs, aucune différence significative n'est enregistrée chez les rattes traitées par huile essentielle de myrte par rapport aux rattes témoins, sauf dans les monocytes où on enregistre une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$).

Alors que, le groupe ayant reçu un traitement avec huile essentielle des feuilles de myrte une heure avant l'induction de l'inflammation par l'acide acétique a réduit le nombre des globules blancs, neutrophiles ($P \leq 0,01$), lymphocytes, monocytes et éosinophiles par rapport au lot recevant uniquement l'acide acétique (Voir tab 11 et fig22).

II.3.2. Globules rouges, hématocrite, HGB, VGM, plaquettes, MCH et MCHC

Les résultats observés révèlent une légère augmentation des globules rouges, taux d'hématocrites, et taux d'hémoglobine chez les rattes traitées par l'acide acétique en comparant au lot témoin.

Par ailleurs, aucune différence significative de VGM, MCH et MCHC n'a pu être mise en évidence chez tous les lots traités en comparant avec le lot témoin ou par rapport au groupe traité par l'acide acétique (Voir tab 11 et fig. 23).

RÉSULTATS

Tableau 11 : Variation de quelques paramètres hématologiques chez les rattes témoins et les traitées ; par l'huile essentielle de myrte, l'acide acétique et à la combinaison (HEMC/ AA) après 3 jours de traitement.

Paramètres	Les lots expérimentaux			
	T	AA	MECH	HEMC+ AA
Globules blancs ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	5.77 \pm 0.67	10.1 \pm 1.57**	3.87 \pm 3.17##	6.88 \pm 3.92
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	3.80 \pm 0.66	4.65 \pm 0.20*	3.15 \pm 2.70	3.95 \pm 3.23
Neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0.00 \pm 0,00	6.23 \pm 1.30***	0.45 \pm 0,47###	2.55 \pm 1.93 * ##
Monocytes ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0.36 \pm 0.08	0.36 \pm 0.44	0.05 \pm 0.05 ***	0.13 \pm 0.09 **
Eosinophiles ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0.00 \pm 0.00	0.13 \pm 0.04 ***	0.02 \pm 0.05 #	0.08 \pm 0.05 *
Basophiles ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0.03 \pm 0.01	0.03 \pm 0.04	0.15 \pm 0.19	0.18 \pm 0.23
Plaquettes ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	688.00 \pm 267.34	825,25 \pm 78,40	928,5 \pm 83,84	722,75 \pm 300,62
Globules rouges ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	7,56 \pm 0,60	8,26 \pm 0,69	6,90 \pm 0,40##	9,58 \pm 1,26 *
Taux d'hématocrite (%)	41,93 \pm 3,42	46 \pm 4,93	39,55 \pm 1,27#	52,93 \pm 5,95 **
Taux d'hémoglobine (g/dl)	14,05 \pm 1,28	15,46 \pm 1,76	13,62 \pm 0,29	17,83 \pm 2,03 *
VGM (fl)	55,48 \pm 0,63	55,6 \pm 1,39	57,37 \pm 1,92	55,35 \pm 1,55
MCH	18,60 \pm 0,70	18,7 \pm 0,53	19,75 \pm 0,87	18,63 \pm 0,45
MCHC	33,50 \pm 1,19	33,6 \pm 0,16	34,42 \pm 0,43 #	33,65 \pm 0,59

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

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

II.4. Vitesse de sédimentation

La comparaison des données montre que les valeurs de VS chez les rattes traitées par l'acide acétique sont élevées par rapport au lot témoin, mais cette augmentation est statistiquement non significative ($P > 0.05$).

Tandis que, le prétraitement par d'huile essentielle de myrte une heure avant le traitement par l'acide acétique a légèrement diminué les valeurs de VS (Voir tab 12 et fig 24).

Tableau12 : Variation de la vitesse de sédimentation (mm) chez les rattes témoins et traités, par acide acétique, le myrte et la combinaison (Myrte + acide acétique) après 3 jours de traitement.

Paramètres	Les lots expérimentaux			
	T	AA	HEMC	HEMC+ AA
VS (mm)	0.50 ± 0,58	0.66 ± 0.47	0.25 ± 0,50	0.25 ± 0,50

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

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

P : seuil de signification.

II.5. Protéine C réactif

D'après les résultats obtenus, tous les lots traités ne présentent aucune différence des taux de CRP comparativement au lot témoin (voir tab 13 et fig 25).

Tableau13 : Variation de protéine C réactive chez les rattes témoins et traités, par acide acétique, le myrte et la combinaison (Myrte + acide acétique) après 3 jours de traitement

Paramètre	Lots expérimentaux			
	T	AA	HEMC	HEMC + AA
CRP (mg/l)	<06	<06	<06	<06

II.6.Aspect macroscopique du côlon des rats femelles témoins et traités

Les spécimens coliques ont révélé que l'administration intra-rectale de l'acide acétique a provoqué des dommages intenses au niveau du gros intestin qui sont traduits par : des œdèmes, blessures épithéliales et l'inflammation de la muqueuse locale, par ailleurs, Aucune altération n'a été mise en évidence après observation macroscopique des autres côlons (voir fig 26).

CHAPITRE III :

DISCUSSION

Discussion

Notre étude est réalisée avec une dose de 1ml/Kg PC de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. et la dose de 2 ml/kg PC d'acide acétique à 5% en se référant aux travaux effectués par (Maxia et al., 2011) et (Kolgazi et al., 2013 ; Elsayed Ashry et al., 2016) respectivement.

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

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

Dans un premier temps, d'après les résultats obtenus dans notre expérimentation, l'administration de 2 ml/kg PC d'acide acétique à 5% par voie intra-rectale chez les rattes de la souche Wistar a provoquée ;

Une légère diminution de la croissance corporelle par rapport à celle des témoins. Le changement du poids corporel est utilisé comme un indicateur général des effets indésirables des composés chimiques sur la croissance (El Hilaly et al., 2004). La perte du poids des animaux peut être expliquée par l'altération de métabolisme et elle est aussi corrélée à l'état physiopathologique de l'animal, la réduction de la consommation des aliments, ou bien par la diminution de la quantité de nourriture absorbée (Mukinda et Syce, 2007).

Kullmann et al. (2001) ont montré que l'inflammation colique se caractérise, par une diminution de la consommation alimentaire des animaux associée à une diminution de la prise de poids.

Une légère augmentation du poids relatif des organes (foie, reins, cœur, rate et côlon) a été observée chez les rates recevant l'acide acétique. D'après Teo et al. (2002) la variation du poids des organes internes est un bon indice pour l'évaluation de la toxicité d'une substance. Le cœur, le foie, les reins et la rate sont les premiers organes affectés par la réaction métabolique provoquée par ce produit chimique (Jothy et al., 2011).

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

En revanche, l'analyse des populations cellulaires circulantes montre une augmentation des GB, Lym, Neut, GR, HCT et HGB chez les rattes traitées par l'acide acétique. La forte augmentation des leucocytes chez ces rattes, pourrait indiquer ; une migration de ces cellules vers le site inflammatoire (Roitt et al. 2002). D'après Hall et al. (2011) cette mobilisation des leucocytes peut être mise en relation avec le phénomène inflammatoire, qui se caractérise par une colonisation rapide de la muqueuse colique par les PNN (Serteyn et al., 2003 ; Hall et al., 2011)

De plus, Hall et al. (2011) montrent que les cellules dendritiques, les macrophages et les PNN (cellules de l'immunité innée) augmentent dès le premier jour de l'inflammation et sont les premières à réagir à l'agression de la muqueuse. Par ailleurs, les PNN sont localisés avec les lymphocytes T dans la muqueuse dès le début de l'induction de l'inflammation suggérant ainsi leur rôle dans l'activation de ces lymphocytes (cellules de l'immunité adaptative).

Gasche et al. (2004) ont trouvé que l'inflammation intestinale chronique entraîne une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoire causant des dommages à la muqueuse intestinale, ce qui entraîne une perte sanguine

intestinale récurrente et une anémie. Ces cytokines contribuent également à l'anémie inflammatoire (Gasche et al., 2004 ; Weiss et al., 2005) par la perturbation du métabolisme du fer et par la suite la perturbation de l'érythropoïèse (Nemeth et al., 2004). Mais d'après nos résultats, on n'a pas constaté l'installation d'une anémie. Cela est probablement dû à la courte durée de traitement (3 jours d'exposition à l'acide acétique). Et comme nous avons illustré dans la partie théorique (Weill et batteaux. 2003), l'anémie inflammatoire n'apparaît qu'après 3 à 4 semaines d'exposition à un agent inflammatoire.

La vitesse de sédimentation est l'un des excellents bio-indicateurs d'un grand nombre de maladies inflammatoires, elle augmente, en raison de l'augmentation des protéines de plasma (Gillet, 2005). Donc l'augmentation de la vitesse de sédimentation chez les rattes traitées par l'acide acétique on peut la considérer comme un biomarqueur de l'effet inflammatoire de l'acide acétique.

La CRP est un paramètre précoce mais non spécifique de l'inflammation sa concentration s'élève dès la 6^{ème} heure de l'inflammation. En moyenne, elle devient pathologique 24 heures après le début de l'inflammation et se normalise rapidement après la disparition de la source de l'inflammation (Borghini et al., 2013). Les valeurs normales de la CRP varient d'un laboratoire à un autre et d'un être vivant à autre en général la valeur du CRP humain, s'il n'existe pas d'inflammation est inférieurs à 6.

Comme le test de CRP est un test très sensible c.à.d. son délai de réponse est rapide (6 à 12 h) et comme nous avons travaillé sur des rats femelles, donc peut-être ce sont les raisons pour lesquelles nous avons trouvé une valeur de CRP inférieurs à 6 malgré il y a une inflammation.

L'étude macroscopique du côlon révéla que l'administration intrarectale de l'acide acétique à 5% a provoqué des dommages intenses dans le gros intestin (Souza et al., 2016). Ces dommages sont traduits ; par le changement de la longueur de côlon, du poids et l'épaisseur du côlon en raison des ulcérations, érosions, œdèmes,

Blessures épithéliales et l'inflammation de la muqueuse locale et la sous-muqueuse (Minaiyan et al., 2006 ; Mustafa et al., 2006 ; Tsianos et al., 2009), résultant l'activation des cellules immunitaires résidentes et l'infiltration des cellules inflammatoires circulantes (Podolsky, 2007 ; Abraham et Cho, 2009). Ce processus se caractérise par une sécrétion des chimiokines et associé à l'activation des voies de l'acide arachidonique (Papadakis et al., 2000).

Les espèces réactives d'oxygène altèrent la stabilité de la membrane cellulaire et provoquent la mort cellulaire par le biais de la peroxydation lipidique (Podolsky, 2007).

Plusieurs rapports suggèrent que l'instillation intra-rectale de l'acide acétique génère plusieurs espèces réactives d'oxygène (les hydroperoxydes, anion superoxide...) responsables des dommages oxydatifs et conduit à la fin à des altérations membranaires intenses, en perturbant la fonction des cellules inflammatoires et entravant la muqueuse colique. En plus, les niveaux des antioxydants (GSH) ont été substantiellement diminués chez les rates souffrant de colite induite par l'acide acétique (Meister et al., 1988 ; Podolsky, 2007 ; Ardizzone.,2002 ; Hendrikson et al.,2002 ; Budarf et al., 2009).

Dans un second temps, l'ensemble des résultats obtenus nous a permis de montrer d'une autre part que la consommation d'huile essentielle de *Myrtus communis* L. avant l'induction de l'inflammation par acide acétique, pouvait moduler les altérations macroscopiques du côlon, les populations immunitaires impliquées dans la réponse inflammatoire ainsi que le stress oxydant associé.

L'effet protecteur de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. est probablement dû à sa richesse en composés bénéfiques. L'HEMC contient de grandes quantités d'hydrocarbures monoterpéniques et de monoterpènes oxygénés avec l' α -

pinène, le 1,8-cinéole, l'acétate de géranium, le linalool, l' α -Terpinéol et l'eucalyptol comme composants principaux (Aidi Wannas et al., 2009 ; Barboni et al., 2010 ; Touaibia, 2017). En outre, ces composants ont été rapportés comme étant utiles dans le traitement des maladies inflammatoires (Muhaned et al., 1989 ; Sallé, 1991).

La présence d' α -Terpinéol (TPN) contribue à cet effet anti-inflammatoire, ce composé a la capacité d'inhiber la migration cellulaire des neutrophiles vers la zone enflammée (Choa et al., 2005 ; Quintans-Júnior et al., 2005). En expliquant l'effet anti-inflammatoire par le pouvoir de TPN d'inhiber la synthèse des molécules impliquées dans le processus inflammatoire, telles que la sérotonine, l'histamine, La bradykinine et les prostaglandines (Quintans-Júnior et al., 2005).

Selon Feisst et al. (2005) l'inhibition de la synthèse des eicosanoïdes est probablement due à l'inhibition directe de la lipooxygénase et de la cyclooxygénase. Cependant, dans une étude réalisée par Koeberle et al. (2009), ont proposé que l'HEMC inhibe la conversion catalysée par la PGE2 synthase microsomale (mPGES-1), de la prostaglandine H2 (PGH2) en PGE2 de manière dépendant de la concentration sans l'inhibition significative des enzymes COX 1 et 2.

L'inhibition sélective de la formation de PGE2 par interférence avec la PGE2 synthase microsomale (mPGES-1) pourrait avoir des avantages dans le traitement des maladies associées à la PGE2, telles que l'inflammation, la fièvre et la douleur, par rapport à une suppression générale de la biosynthèse de la prostaglandine, provoquée par l'inhibition De COX-1 et 2 (Koeberle et al., 2009).

En plus, de l'inhibition de la production des médiateurs pro-inflammatoires, l'HEMC inhibe le recrutement des neutrophiles vers la cavité pleurale, par l'inhibition de l'expression des molécules d'adhésions sur la paroi des cellules endothéliales des veines. Rossi et ses collaborateurs. (2007) observent que le traitement par l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. sur l'inflammation pulmonaire aiguë, supprime l'apparition de la P-sélectine endothéliale sur la paroi vasculaire et l'expression d'ICAM-1 sur les cellules endothéliales.

L'HEMC interrompt donc les interactions entre les neutrophiles et les cellules endothéliales, ce qui va participer à la réduction de l'infiltration des leucocytes.

En outre, Maxia et al. (2011) ont signalé que l'huile essentielle de *M. communis* inhibe les cytokines pro-inflammatoires plasmatiques ; l'IL-6; et le TNF-alpha sériques, ce qui peut refléter les effets inhibiteurs du l'HEMC sur l'infiltration de neutrophiles et peut contribuer à l'efficacité de son mécanisme anti-inflammatoire). Une inhibition puissante de l'IL-1 β et des cellules T par l'HEMC a également été démontrée par Rossi et al. (2009) et Choudhary et al. (2013).

Dans l'inflammation intestinale, l'implication des cellules immunitaires et en particulier des PNN et des macrophages est associée à une augmentation des EROs dans la muqueuse intestinale (Keshavarzian et al., 1992). Donc L'HEMC pourrait avoir une action sur ces mécanismes.

De nombreuses études ont montré que, l'huile essentielle de MC a diminué la production d'ERO. Cette diminution est dû à l'inhibition de l'activité de la myeloperoxydase (MPO) (Maxia et al., 2011), ainsi que la réduction des niveaux élevés du MDA, ce qui va participer à la modulation de la production d'oxydants et, finalement la réduction du dommage des tissus (Ross, 1988; Kettle et Winterbourn, 1997 ; Mytilineou et al., 2002).

Dukić et al. (2010) ont montré que l'activité antioxydante de l'huile de *M. communis* est probablement due à la présence des composés qui ont une activité antioxydante comme 1,8-cineole. De plus, Ozkol et al. (2013), ont signalé que le traitement avec l'extrait de MC augmente les taux de GSH (un important antioxydant intracellulaire) dans les tissus, les érythrocytes, le plasma, la rétine et les lentilles, ce qui confirme la capacité antioxydante de cette huile.

Finalement, Il a suggéré que l'effet anti-inflammatoire et antioxydant n'est pas dû à un composé spécifique présent dans cette huile essentielle mais plutôt à l'effet synergique de tous ses constituants bioactifs (Touaibia, 2017).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Conclusion générale et perspectives

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet anti-inflammatoire et antioxydant de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L vis-à-vis l'inflammation colique induit par l'acide acétique chez des rats femelles de la souche Wistar.

Les résultats obtenus nous ont permis de tirer les points suivants :

L'administration de 2 ml/kg de poids corporel d'acide acétique à 5% par voie intrarectale chez les rattes pendant 3 jours, a engendré :

- ✓ Une diminution du poids corporel durant la période de traitement ;
- ✓ Une augmentation de poids relatif des organes étudiés (foie, reine, cœur, rate et colon) ;
- ✓ Une augmentation de la vitesse de sédimentation.

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

- ✓ Une augmentation du nombre de Globules blancs, lymphocytes et neutrophiles ;
- ✓ Une légère augmentation des Globules rouges, hémocrite et HGB.

L'étude macroscopique du colon a révélé que l'administration intrarectale de l'acide acétique a provoqué des dommages intenses au niveau du gros intestin.

Par ailleurs, le prétraitement des rates femelles 1 heure avant l'administration de l'acide acétique par 1 ml/kg de poids corporel d'huile essentielle de myrte a amélioré la plupart des paramètres étudiés et a atténué l'inflammation colique. Cette amélioration est due à l'effet anti-inflammatoire et antioxydant à la richesse de cette huile en molécules bioactives comme ; l' α -pinène, a-Terpinéol, le linalool et l'eucalyptol. Donc l'huile essentielle de *Myrtus communis* L exerce son pouvoir anti-inflammatoire par :

- ✓ La réduction de la production des médiateurs inflammatoires impliqués dans le déroulement des étapes de la réaction inflammatoire aiguë ;
- ✓ L'augmentation de la capacité anti-oxydante des cellules ;
- ✓ Ou bien par l'effet synergique de tous ces constituants bioactifs.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

A la lumière de ces résultats, Il serait intéressant à l'avenir de :

- ✓ Prolonger la durée du traitement ;
- ✓ Faire des coupes histologiques au niveau du côlon.
- ✓ Tester la capacité antioxydante de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. *in vitro* ;
- ✓ Identifier les molécules bioactives de notre huile pour mieux comprendre les mécanismes d'adaptation vis-à-vis l'inflammation colique.

BIBLIOGRAPHIE

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbas, A. K., Andrew, H et Lichtman, A.H. (2006).** Bases de l'immunologie fondamentale et clinique.
- Abraham, C et Cho, J. H. (2009).** IL-23 and autoimmunity: new insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annual review of medicine*, 60, 97-110.
- Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P et Lomri, A. (2007).** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du rhumatisme*, 74(7), 636-643.
- Ahmad, K. (2014).** Molecular farming: strategies, expression systems and bio-safety considerations. *Czech J Genet Plant Breed*, 50(1), 1-10.
- Ahmad, K., Shireen, F et Bahar, S. (2014).** Phytochemical and medicinal investigations of *Momordica charantia*. *Vegetos-An International Journal of Plant Research*, 27(1), 86-89.
- Aidi Wannes, W., Mhamdi, B., Marzouk B. (2009).** Variations in essential oil and fatty acid composition during *Myrtus communis* var. *italica* fruit maturation. *Food Chem*, 112, 621-626.
- Aird, W. C. (2007).** Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circulation research*, 100(2), 158-173.
- Akdis, C. A et Blaser, K. (2003).** Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *Journal of allergy and clinical immunology*, 112(1), 15-22.
- Alain, R et Sylvie, T. (2000).** Anatomie et physiologie. Groupe liasons .SA2000
- Aleksic, V et Knezevic, P. (2014).** Antimicrobial and antioxidative activity of extracts and essential oils of *Myrtus communis* L. *Microbiological research*, 169(4), 240-254.
- Alioute, A et Boukilia, N. (2014).** Activité antioxydant des extraits des graines de la plante *Nigella sativa* L. Mémoire Présenté pour l'Obtention du Diplôme de Master en Biochimie Moléculaire et Santé de l'université des Frères Mentouri Constantine. P 17.
- Amigues, S. (2010).** Théophraste. Recherches sur les plantes à l'origine de la botanique. Paris: Belin. p 432.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Angelos, M. G., Kutala, V. K., Torres, C. A., He, G., Stoner, J. D., Mohammad, M et Kuppusamy, P. (2006). Hypoxic reperfusion of the ischemic heart and oxygen radical generation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 290(1), 341-347.

Ardizzone, S et Porro, G. B. (2002).Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *Journal of internal medicine*, 252(6), 475-496.

Ashry, E. E., Abdellatif, R. B., Mohamed, A. E et Kotb, H. I. (2016). Protective Effect of Ketamine against Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. *Pharmacology and Pharmacy*, 7(01), 9.

Aymeric., Jean-Luc et Gérard L. (2009). Immunologie humaine. De Boeck Supérieur, p 59.

Baba Aissa, F. (1999). Encyclopedie des plantes utiles. Flore d'Algérie et du Maghreb. Substances végétales d'Afrique d'orient et d'occident, p 181.

Barboni, T., (2006). Contribution de méthodes de la chimie analytique à l'amélioration de la qualité de fruits et à la détermination de mécanismes (EGE) et derisques d'incendie. Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université de Corse, p26.

Barboni, T., Venturini, N., Paolini, J., Desjobert, J. M., Chiaramonti, N et Costa, J. (2010).Characterisation of volatiles and polyphenols for quality assessment of alcoholic beverages prepared from Corsican *Myrtus communis* berries. *Food Chemistry*, 122(4), 1304-1312.

Barnes, P. J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical science*, 94(6), 557-572.

Barouki, R et Morel, Y. (2001).Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress: mechanisms and biological implications. *Biochemical pharmacology*, 61(5), 511-516.

Baumgart, D. C et Sandborn, W. J. (2007).Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*, 369(9573), 1641-1657.

Bellakhdar, J. (1997). La pharmacopée marocaine traditionnelle. Paris : Ibis Press. p.764.

Beloued, A. (2003). Plantes médicinales d'Algérie. Alger : Office des Publications Universitaires. p227.

Béné, C., Lelièvre, J.D et Sibilia, J. (2015). Immunopathologie. Edition Elsevier masson SAS. p. 87, 90-93.

Betti, A. H., Stein, A. C., Dallegrave, E., Wouters, A. T. B., Watanabe, T. T. N., Borghini, T., Laurence, V et Dagmar, K. (2013). Fiche technique Protéine C réactive (CRP) et Vitesse de sédimentation (VS). Bourg

Boukef, M. K. (1986). Les plantes dans la médecine traditionnelle tunisienne, agence de coopération culturelle et technique. Paris, France.

Bouzabata, A. (2013). Traditional treatment of high blood pressure and diabetes in Souk Ahras District. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 5(1), 12-20.

Budarf, M. L., Labbé, C., David, G., et Rioux, J. D. (2009). GWA studies: rewriting the story of IBD. *Trends in genetics*, 25(3), 137-146.

Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. *International journal of food microbiology*, 94(3), 223-253.

Busse, R et Fleming, I. (2006). Vascular endothelium and blood flow. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 176 (2), 43–78. Cabinet de pédiatrie. Thèse de doctorat : Pharmacie : Faculté de pharmacie : Université HENRI POINCARÉ - NANCY 1.

Callahan, G. N., Yates, R. M et Warren, A. L. (2014). Basic Veterinary Immunology. University Press of Colorado.

Catala, M., Andre, J., Katsanis, G et Poirier, J. (2008). Histologie : organes, systèmes et appareils. CHUPS. [jussieu. fr/histo/histop2/peau](http://jussieu.fr/histo/histop2/peau). Html.

Chao, L. K., Hua, K. F., Hsu, H. Y., Cheng, S. S., Liu, J. Y et Chang, S. T. (2005). Study on the antiinflammatory activity of essential oil from leaves of *Cinnamomum mosmophloeum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(18), 7274-7278.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Charles, D. J. (2013). Myrtle. In Antioxidant properties of spices, herbs and other sources. Springer : *New York*, 409–410.

Cherifi, M. (2011). Inflammation. Faculte de pharmacie d'Alger. Cours de biochimie clinique 4ème anne.

Cho, J. H et Brant, S. R. (2011).Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 140(6), 1704-1712.

Cho, J. H. (2008). The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 8(6), 458-466.

Choudhary, M. I., Khan, N., Ahmad, M., Yousuf, S., Fun, H. K., Soomro, S., Asif, M., Mesaik, A et Shaheen, F. (2013). New inhibitors of ROS generation and T-cell proliferation from *Myrtus communis*. *Organicletters*, 15(8), 1862-1865.

Clos, J. (2012). L'immunité chez les animaux et les végétaux. Paris : Lavoisier. P 283, 285, 286, 291.

Cohen, Y. (1997). Les anti-inflammatoires, in Abrégé de pharmacologie. 4th Edition. Paris: Masson, p. 465

Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P et Cortot, A. (2011).Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785-1794.

Descamps-Latscha, B et Witko-Sarsat, V. (1996). Cytokines pro-inflammatoires et cellules phagocytaires. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 36(3), 310-314.

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

Diouf A. (1991). Etude des médiateurs et leurs rôles physiopathologiques. Thèse Pharmacie, Dakar, p. 44.

Djenane, D., Yangüela, J., Montañés, L., Djerbal, M et Roncalés, P. (2011).Antimicrobial activity of *Pistacia lentiscus* and *Sature jamontana* essential oils against *Listeria monocytogenes* CECT 935 using laboratory media: Efficacy and synergistic potential in minced beef. *Food Control*, 22(7), 1046-1053.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Drake, R. L. (2011). Gray's Anatomie pour les étudiants. 2eme édition. Elsevier Masson. p 2.

Driemeier, D., Buffon, A et Rates, S. M. K. (2012). Acute and repeated-doses (28 days) toxicity study of *Hypericum polyanthemum* Klotzsch ex Reichardt (Guttiferare) in mice. *Food and chemical toxicology*, 50(7), 2349-2355.

Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82(1), 47-95.

Du Clos, T. W et Mold, C. (2001). The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection. *Current opinion in infectious diseases*, 14(3), 289-293.

Dubost, J. J., Soubrier, M., Meunier, M. N et Sauvezie, B. (1994). De la vitesse de sedimentation au profil inflammatoire. *La Revue de médecine interne*, 15(11), 727-733.

Duchez, A, C., Boudreau, L, H., Bollinger, J., Belleannée, C., Cloutier, N., Laffont, B., Mendoza, R, E., Lévesque, T., Rollet, E., Rousseau, M., Allaey, I., Tremblay, J., Poubelle, P, E., Lambeau, G., Pouliot, M., Provost, P., Soulet, D., Gelb, M et Boilard, E. (2015). Platelet and microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(27), 3564-3573.

Dukić, N.M., Bugarin, D., Grbović, S., Mitić-Ćulafić, D., Vuković-Gačić, B., Orčić, D., Jovin, E., Couladis, M. (2010). Essential oil of *Myrtus communis* L. as a potential antioxidant and antimutagenic agent. *Molecules*, 15, 2759-2770.

Durackova, Z., Djrolo, F., Hougbe, H., Avode, G., Attoulou, V., Addra ,b,B., Kodjoh, N et Avimadj, M. (2008). Oxidants, Antioxidants and oxidative stress. *Mitochondrial medicine Gvozdkakova*. 19-43.

El Hilaly, J., Israili, Z. H et Lyoussi, B. (2004). Acute and chronic toxicological

studies of *Ajugaiva* in experimental animals. *Journal of ethnopharmacology*, 91(1), 43-50.

Elaine N.M. (2014). Anatomie et Physiologie Humaines. 5ème édition. Pearson Education. p 1300.

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

Evans, W. J. (2000). Vitamin E, vitamin C, and exercise. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 647s-652s.

Farombi, E. O. (2003). African indigenous plants with chemotherapeutic potentials and biotechnological approach to the production of bioactive prophylactic agents. *African Journal of biotechnology*, 2(12), 662-671.

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

Feisst, C., Franke, L., Appendino, G et Werz, O. (2005). Identification of molecular targets of the oligomeric nonprenylated acylphloroglucinols from *Myrtus communis* and their implication as anti-inflammatory compounds. *Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*, 315(1), 389-396.

Festy, D. (2014). Huiles essentielles. Le guide visuel. France : Quotidien Malin. p.9.

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

Gasche, C., Lomer, M. C. E., Cavill, I et Weiss, G. (2004). Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*, 53(8), 1190-1197.

Gillet, P. (2005). Vitesse de sédimentation des globules rouges (VS). Postgraduate in tropical medicine and international health. Module 2 clinical and biomedical sciences of tropical diseases.

Goetz, P., et Ghedira, K. (2012). Phytothérapie anti-infectieuse. France, Paris : Springer-Verlag, p. 313-318.

Groussard, C. (2006). Stress oxydatif et exercice anaérobie. *Science and sports*, 21(2), 62-67.

Hall, L. J., Faivre, E., Quinlan, A., Shanahan, F., Nally, K et Melgar, S. (2011). Induction and activation of adaptive immune populations during acute and chronic

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

phases of a murine model of experimental colitis. *Digestive diseases and sciences*, 56(1), 79-89.

Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence. *The lancet*, 344(8924), 721-724.

Halluin, P. N., Turlin, B., Polard, E., Dinasquet, M., Pagenault, M., Rioux, N et Heresbach, D. (2003). Selective COX-2 inhibitor-associated colitis: two case reports. *Gastroenterologieclinique et biologique*, 27(10), 932-935.

Hassan, S. B., Gali-Muhtasib, H., Göransson, H et Larsson, R. (2010). Alpha terpineol: à potential anticancer agent which acts through suppressing NF- κ B signalling. *Anticancer Research*, 30(6), 1911-1919.

Hendrickson, B. A., Gokhale, R et Cho, J. H. (2002). Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical microbiology reviews*, 15(1), 79-94.

Hilda; B, Caroline F. Samer, C R, Valérie Pt. Réaction hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens: allergie ou pseudo-allergie? [Internet]. [Cité 30 août 2014]. Disponible sur : http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_255_1345.

Ibrahim, H. (2016). Kotb Protective Effect of Ketamine against AceticAcid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. *Pharmacology and Pharmacy*, 7, 9-18.

Jean, P. (2013). *Immunité des métazoaires*. Bruxelles : de boeck, p16.

Jeanmonod, D., et Gamisans, J. (2007). *Flora Corsica*. France : Edisud. Aix-en-Provence. P 920

Jothy, S. L., Lee, W et al. (2011). Phytochemicals screening, DPPH free radical scavenging and xanthine oxidase inhibitory activities of Cassia fistula seeds extract. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(10), 1941-1947.

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

- K**alemba, D. A. A. K et Kunicka, A. (2003). Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Current medicinal chemistry*, 10(10), 813-829.
- Keshavarzian, A., Sedghi, S., Kanofsky, J., List, T., Robinson, C., Ibrahim, C et Winship, D. (1992). Excessive production of reactive oxygen metabolites by inflamed colon: analysis by chemi luminescence probe. *Gastroenterology*, 103(1), 177-185.
- Kettle, A. J et Winterbourn, C. C. (1997). Myeloperoxidase: a key regulator of neutrophil oxidant production. *Redox Report*, 3(1), 3-15.
- Khadidja, K. (2011). Contribution à l'étude phytochimique et activité antioxydante des extraits de *Myrtus communis* L. (Rayhane) de la région de Tlemcen (Honaine). Mémoire de magister, Université AboubekrBelkaid: Tlemcen. p 48.
- Khalil, A. T., Khan, I., Ahmad, K., Khan, Y. A., Khan, J et Shinwari, Z. K. (2014). Antibacterial activity of honey in north-west Pakistan against select human pathogens. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 34(1), 86-89.
- Khalil, A. T., Khan, I., Ahmad, K., Khan, Y. A., Khan, M et Khan, M. J. (2013). Synergistic antibacterial effect of honey and *Herba Ocimi Basilici* against some bacterial pathogens. *Journal of traditional chinese medicine*, 33(6), 810-814.
- Kierszenbaum, A. L. (2006). Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique. 1ere edition. Bruxelles : De Boeck Supérieur, p438.
- Koeberle, A., Pollastro, F., Northoff, H et Werz, O. (2009). Myrtu commulone, a natural acylphloroglucinol, inhibits microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *British journal of pharmacology*, 156(6), 952-961.
- Kolgazi, M., Uslu, U., Yuksel, M., Velioglu-Ogunc, A., Ercan, F et Alican, I. (2013). The role of cholinergic anti-inflammatory pathway in acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *Chemico-biological interactions*, 205(1), 72-80.
- Krawisz, J. E., Sharon, P et Stenson, W. F. (1984). Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. *Gastroenterology*, 87(6), 1344-1350.
- Krzystek, M., Patry, E., Kustrzeba, I., Chrzanowka, J., Gamian, A et Naczynska, A. (2011). The effect of one year -weight reduction program on serumeric acid in over

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

weight/obese children and adolescents. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*,49, 915-21.

Kullmann, F., Messmann, H., Alt, M., Gross, V., Bocker, T., Schölmerich, J et Rüschoff, J. (2001). Clinical and histopathological features of dextran sulfate sodium induced acute and chronic colitis associated with dysplasia in rats. *International journal of colorectal disease*, 16(4), 238-246.

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N et Aster, J. C. (2014).Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book. Elsevier Health Sciences.

Kumar, V., Abbas, A. K., Nelson, F et Richard, M. (2007).Robbins Basic Pathology.8th Edition, p20-60.

Labalette,M et Béné, M .C .(2014). Guide des analyses en immunologie. Elsevier Masson, p177.

Lacombe, M. (2015). L'abrégé d'anatomie et de physiologie humaine. Paris: Edition Lamarre, p 141.

Lakhani, S, R., Dilly, S, A et Finlayson, C, J. (2009). Basic pathology: An introduction to the mechanisms of disease. London : Hodder Arnold.

Le Gall, C., Désidéri-Vaillant, C et Nicolas, X. (2011). Significations d'une protéine C-réactive supérieure à 500mg/l: à propos de 91 prélèvements dans un centre hospitalier brestois. *Pathologie Biologie*, 59(6), 319-320.

Ledue, T. B et Rifai, N. (2003). Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clinical Chemistry*, 49(8), 1258-1271.

Lydyard, P., Whelan, A et Fanger, M. (2002). Immunologie. Paris : Berti, p33-34.

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

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

Male, D. (2005). Immunologie. 4^e édition. Bruxelles : de boeck et Larcier. p79 ,83 ,81.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Male, D., Brostoff, J., Roth, D.V et Roitt, I. (2007).**Immunologie. Elsevier Masson, p 6.
- Mathieu, M ; Guimezanes, A. (2011).** Inflammation et maladie.
- Maxia, A., Frau, M. A., Falconieri, D., Karchuli, M. S et Kasture, S. (2011).**Essential oil of *Myrtus communis* inhibits inflammation in rats by reducing serum IL-6 and TNF-alpha. *Natural product communications*, 6(10), 1545-1548. *Medicine*, 361, 2066-2078.
- Meister, A. (1988).** Glutathione metabolism and its selective modification. *Journal of Biological Chemistry*, 263(33), 17205-17208.
- Michael, F.R., Southwell, I.A. (2003).** Phytochemistry, 62. 683-689.
- Migliore, J. (2011).** Empreintes des changements environnementaux sur la phylogéographie du genre *Myrtus* en méditerranée et au sahara. Thèse de doctorat, Université paulcézanne d'Aix-Marseille III. p.66-117.
- Minaiyan, M., Ghannadi, A et Karimzadeh, A. (2006).**Anti-ulcerogenic effect of ginger (rhizome of *Zingiberofficinale* Roscoe) on cysteine induced duodenal ulcer in rats. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(2), 97-101.
- Moghrani, H et Maachi, R. (2008).**Valorization of *Myrtus communis* essential oil obtained by steam driving distillation. *Asian Journal of Scientific Research*, 1(5), 518-524.
- Montoro, P., Tuberoso, C. I., Piacente, S., Perrone, A., De Feo, V., Cabras, P et Pizza, C. (2006).**Stability and antioxidant activity of polyphenols in extracts of *Myrtus communis* L. berries used for the preparation of myrtle liqueur. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 41(5), 1614-1619.
- Muhaned, K., Al Hindawi, H.I.S, Al Deen, M.H.A et al. (1989).**Anti inflammatory activity of some Iraqui plants using intact rats. *J Ethnopharmacol*, 126, 163-8
- Mukinda, J. T et Syce, J. A. (2007).**Acute and chronic toxicity of the aqueous extract of *Artemisia afra* in rodents. *Journal of ethnopharmacology*, 112(1), 138-144.
- Mustafa, A., El-Medany, A., Hagar, H. H et El-Medany, G. (2006).** Ginkgo biloba attenuates mucosal damage in a rat model of ulcerative colitis. *Pharmacological research*, 53(4), 324-330.
- Mytilineou, C., Kramer, B. C et Yabut, J. A. (2002).**Glutathione depletion and oxidative stress. *Parkinsonism and related disorders*, 8(6), 385-387.

Nancey, S., Hacini, F., Durand, P. Y., Milhau, N., Kaiserlian, D et Flourié, B.

(2008). Apport des modèles animaux d'inflammation intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépto-Gastro and Oncologie Digestive*, 15(1), 33-41.

Nassar, M. I., Aboutabl, E. S. A., Ahmed, R. F., El-Khrisy, E. D. A., Ibrahim, K. M et Sleem, A. A. (2010). Secondary metabolites and bioactivities of *Myrtus communis*. *Pharmacognosy research*, 2(6), 325.

Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.

Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B. K et Ganz, T. (2004). IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Journal of Clinical Investigation*, 113(9), 1271.

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

Nicolas, J.F., Florence, C. et Jean T. (2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. *John Libbey Eurotext*. p.55-58.

Ogunwande, I. A., Olawore, N. O., Ekundayo, O., Walker, T. M., Schmidt, J. M

et Setzer, W. N. (2005). Studies on the essential oils composition, antibacterial and cytotoxicity of *Eugenia uniflora* L. *International Journal of Aromatherapy*, 15(3), 147-152.

Ozkol, H., Tuluçe, Y., Dilsiz, N et Koyuncu, I. (2013). Therapeutic potential of some plant extracts used in Turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *Journal of Membrane Biology*, 246, 47-55.

Papadakis, K. A et Targan, S. R. (2000). The role of chemokines and chemokine

receptors in mucosal inflammation. *Inflammatory bowel diseases*, 6(4), 303-313.

Pasquier, C. (1995). Stress oxydatif et inflammation. *Revue française des laboratoires*, 1995(276), 87-92. Pathologie inflammatoire (Chapitre 3). G:/chapitre3inflammation.htm.

Perrin, F., Laurent. (1990). Immunopathologic Clinique. Paris: Masson, p41, 31, 33.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

Pober, J. SetSessa, W. C. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 7(10), 803-815.

Pocock, G et Richards, C. D. (2004). Intestin et nutrition. *Physiologie humaine, les fondements de la médecine*. Paris, p 399-444.

Podolsky, D. K. (2007). Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, 347, 417-429.

Quezel, P et Santa, S., (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionale. Tome II Edition. CNRS. Paris, p 636- 637.

Quintans-Júnior, L. J., Oliveira, M. G., Santana, M. F., Santana, M. T., Guimarães, A. G., Siqueira, J. S., De soussa D.P et Almeida, R. N. (2011). α -Terpineol reduces nociceptive behavior in mice. *Pharmaceutical biology*, 49(6), 583-586.

Quintans-Júnior, L. J., Oliveira, M. G., Santana, M. F., Santana, M. T., Guimarães, A. G., Siqueira, J. S et Almeida, R. N. (2011). α -Terpineol reduces nociceptive behavior in mice. *Pharmaceutical biology*, 49(6), 583-586.

Rameau, J. C., Mansion, D., Dumé, G et Gauberville, C. (2008). Flore forestière française. Guide écologique illustré. Région méditerranéenne (Vol. 3). Institut pour le développement forestier, Paris, p771.

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

Redouane, S.A et Flih, R. (2015). La relation entre l'hépatotoxicité et le stress oxydant. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master. Toxicologie et santé. Université des Frères Mentouri, p38.

Reimund, J. M. (2002). Oxidative stress in chronic inflammatory syndromes. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16(4), 275-284.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D. (2010).** Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature immunology*, 11(9), 785-797.
- Roitt, I., J. Brostoff et D. Male (2002).** Immunologie. d. B. Université Bruxelles : De Boeck Université, p 480.
- Roitt, M., Brostoff, J et Male, D. (1994).** Immunologie. 3^eédition. Bruxelles : de boeck, p110.
- Romani, A., Pinelli, P., Mulinacci, N., Vincieri, F. F et Tattini, M. (1999).** Identification and quantitation of polyphenols in leaves of *Myrtus communis* L. *Chromatographia*, 49(1), 17-20.
- Ross, D. (1988).** Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents: mechanisms of free-radical induced toxicity and glutathione-dependent protection. *Pharmacology and therapeutics*, 37(2), 231-249.
- Rossi, A., Di Paola, R., Mazzon, E., Genovese, T., Caminiti, R., Bramanti, P et al (2009).** Myrtu commulone from *Myrtus communis* exhibits potent anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 329(1), 76-86.
- Rossi, P. G., Berti, L., Panighi, J., Luciani, A., Maury, J., Muselli, A., Serra, D. de R., Gonny, M et Bolla, J. M. (2007).** Antibacterial action of essential oils from Corsica. *Journal of Essential Oil Research*, 19(2), 176-182.
- Rousselet, J.M., Vignaud, P. Hofman F.P et Chatelet. (2005).** Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). G:/chapitre3inflamma.htm.
- Russell, M. F et Southwell, I. A. (2003).** Monoterpenoid accumulation in 1, 8-cineole, terpinolene and terpinen-4-ol chemotypes of *Melaleuca alternifolia* seedlings. *Phytochemistry*, 62(5), 683-689.
- Sallé, J.L. (1991).** Les huiles essentielles : synthèse d'aromathérapie et introduction à la sympathio cothérapie. Éditions Frison-Roche, Paris, p167.
- Schäffeler, A et Menche, N. (2004).** Anatomie physiologie biologie. 2^e édition. Paris. France :Maloine, p250 ,251.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Schmidt, S., Moser, M et Sperandio, M. (2013).**The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. *Molecular immunology*, 55(1), 49-58.
- Schorderet, M et Neuroléptiques, C. (1998).** Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3 édition. Edition Frison-Roche.
- Schunke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M et Wesker, K. (2007).**Atlas D'anatomie : Cou et Organe. France : Edition Maloine, p192
- Schwegler, J et Lucius, R. (2013).** Le corps humain : anatomie et physiologie. Edition Maloine, p 330.
- Sellak, H., Franzini, E., Hakim, J et Pasquier, C. (1994).**Reactive oxygen species rapidly increase endothelial ICAM-1 ability to bind neutrophils without detectable upregulation. *Blood*, 83(9), 2669-2677.
- Serteyn, D., Grulke, S., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A et Deby-Dupont, G. (2003).**La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Ann. Méd. Vét*, 147, 79-93.
- Sharon, P., et Stenson, W. F. (1985).**Metabolism of arachidonic acid in acetic acid colitis in rats: similarity to human inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 88(1), 55-63.
- Sherwood, L. (2015).** Physiologie humaine. 3eme édition. Bruxcelle : De Boeck Supérieur, p 330-331, 333, 502
- Silverthorn, u., Ober, w., Garrison, c., Silverthorn, a et Johnson, b. (2007).** Physiologie humaine. 4e édition. France : Pearson. P748-749.
- Singh, U., Devaraj, S., et Jialal, I. (2005).**Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annual Review of Nutrition*, 25, 151-174.
- Souza Araújo, D. F., Guerra, G. C. B., Araújo Júnior, R. F., Araújo, A. A., Assis, P. O. A., Medeiros, A. N., ... & do Egypto, R. D. C. R. (2016).** Goat whey ameliorates intestinal inflammation on acetic acid-induced colitis in rats. *Journal of dairy science*, 99(12), 9383-9394.
- Sox, H.C. et Liang, M.H. (1986).**The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med*. 23, 104-515
- Steg, P, G., Pasquier, C., Pham, T., Cholletmartin, S., Julliard, J., Humbert, D., Pocardalo, M, A., Gourgon, R et Hakim, J. (1993).** Priming and activation of
-
- L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis L.* sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar

neutrophils and the, complement system early after coronary angioplasty. *Eur. J. Med.* 2, 6-10.

Stevens., Alan., James, L et Barbara, Y. (2004). Anatomie pathologique. De Boeck Supérieur.

Strober, W et Fuss, I. J. (2011). Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1756-1767.

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

Sumbul, S., Aftab Ahmad, M., Asif, Met Akhtar, M. (2011). Myrtus communis Linn. - A review. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 2, 395-402.

Tatsuya, H., Fumihide, T., Takanobu, T., Masato, N et Tomihisa, O.

(2008). Bioactive monoterpene glycosides conjugated with gallic acid from the leaves of Eucalyptus globules. *Phys Earth Planet Inter*, 69, 747-753.

Teo, Y. Y., Small, K. S et Kwiatkowski, D. P. (2010). Methodological challenges of genome-wide association analysis in Africa. *Nature Reviews Genetics*, 11(2), 149-160

Tizard, M., Hinton, T. M., Monaghan, P., Green, D., Kooijmans, S. A., Shi, S., Breheney, K., Zeliken, A.N et Wark, K. (2012). Biodistribution of polymer hydrogel capsules for the delivery of therapeutics. *Acta biomaterialia*, 8(9), 3251-3260.

Touaibia, M. (2015). Composition chimique et activité anti-fongique de l'huile essentielle de Myrtus communis L. sur milieu de laboratoire et sur les fruits du fraisier. *Nature and Technology*, (12), 65.

Touaibia, M. (2017). Composition and anti-inflammatory effect of the common myrtle (Myrtus communis L.) essential oil growing wild in Algeria. *Phytothérapie*, 1-6.

Tremellen, K. (2008). Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Human reproduction update*, 14(3), 243-258.

Tsianos, E. V et Katsanos, K. (2009). Do we really understand what the immunological disturbances in inflammatory bowel disease mean? *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(5), 521.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Tuberoso, C. I. G., Rosa, A., Bifulco, E., Melis, M. P., Atzeri, A., Pirisi, F. M., et Dessì, M. A. (2010). Chemical composition and antioxidant activities of *Myrtus communis* L. berries extracts. *Food Chemistry*, 123(4), 1242-1251.

Uno, K., Nicholls, S.J. (2010). Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis. *Biomark Med*, 4, 361-373.

Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.

Volanakis, J. E. (2001). Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology*, 38(2), 189-197.

Wallis, R. (2007). Interactions between mannose-binding lectin and MASPs during complement activation by the lectin pathway. *Immunobiology*, 212(4), 289-299.

Wannes, W. A., Mhamdi, B., et Marzouk, B. (2009). Variations in essential oil and fatty acid composition during *Myrtus communis* var. *italica* fruit maturation. *Food Chemistry*, 112(3), 621-626.

Wannes, W. A., Mhamdi, B., Sriti, J., Jemia, M. B., Ouchikh, O., Hamdaoui, G., Kchouk et Marzouk, B. (2010). Antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts from myrtle (*Myrtus communis* var. *italica* L.) leaf, stem and flower. *Food and chemical toxicology*, 48(5), 1362-1370.

Weill, B., et Batteux, F. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Bruxelles: De Boeck, p 12-32.

Weiss, G et Goodnough, L. T. (2005). Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 1011-1023.

Wilson, M. (2010). Huiles essentielles. Pour la cuisine et le bien-être. Canada: Fides. p23.

Xavier, R. J., et Podolsky, D. K. (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448(7152), 427-434.

Yzydorczyk, C. (2011). *Rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte* (Doctoral dissertation, Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I).

Zerbato M. (2009). Intérêt du dosage par micro méthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie. FACULTÉ DE PHARMACIE de Nancy.

ANNEXES

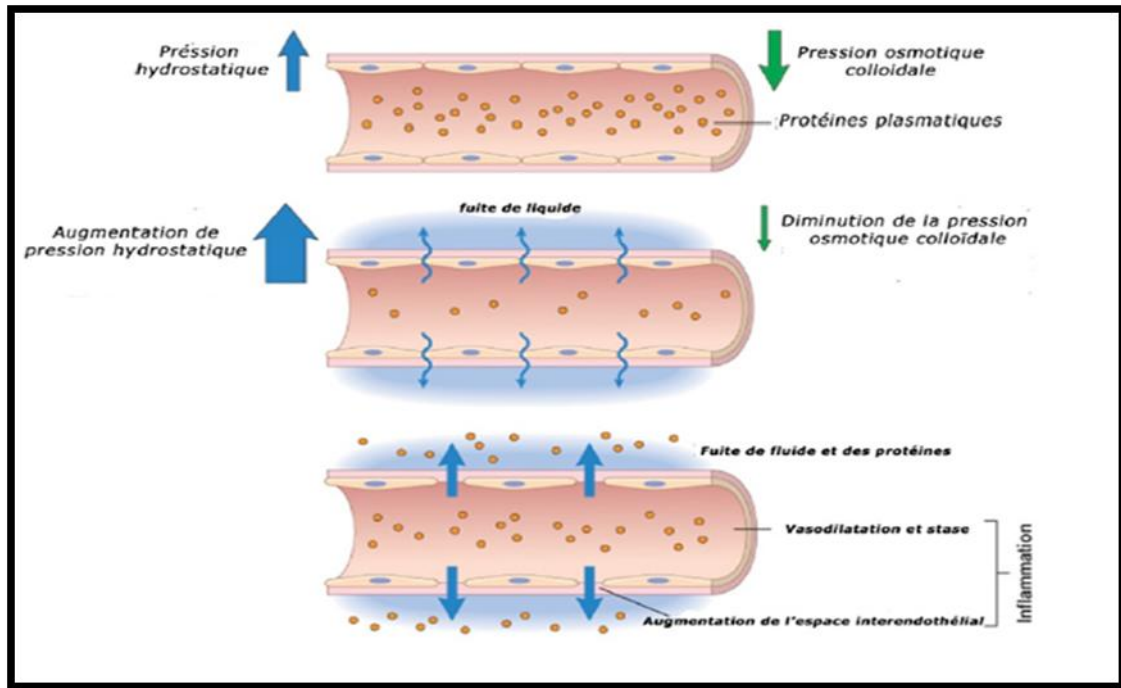


Figure 1 : Formation de l'œdème (Kumar et al., 2007)

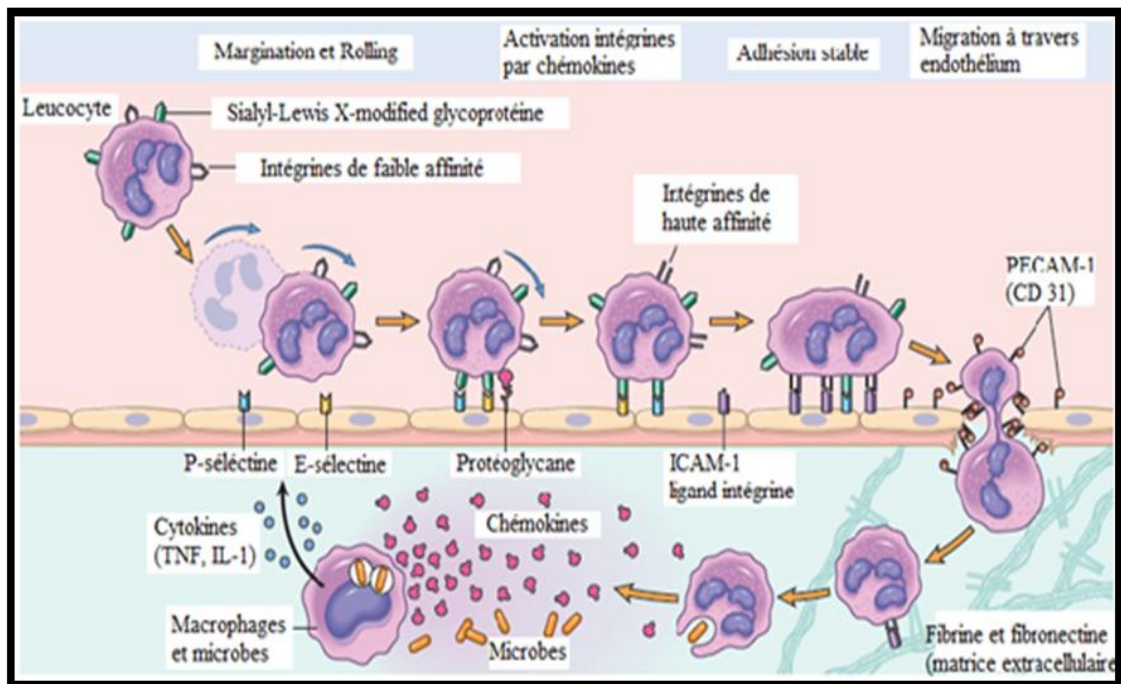


Figure 2 : la diapédèse (Kumar et al., 2014)

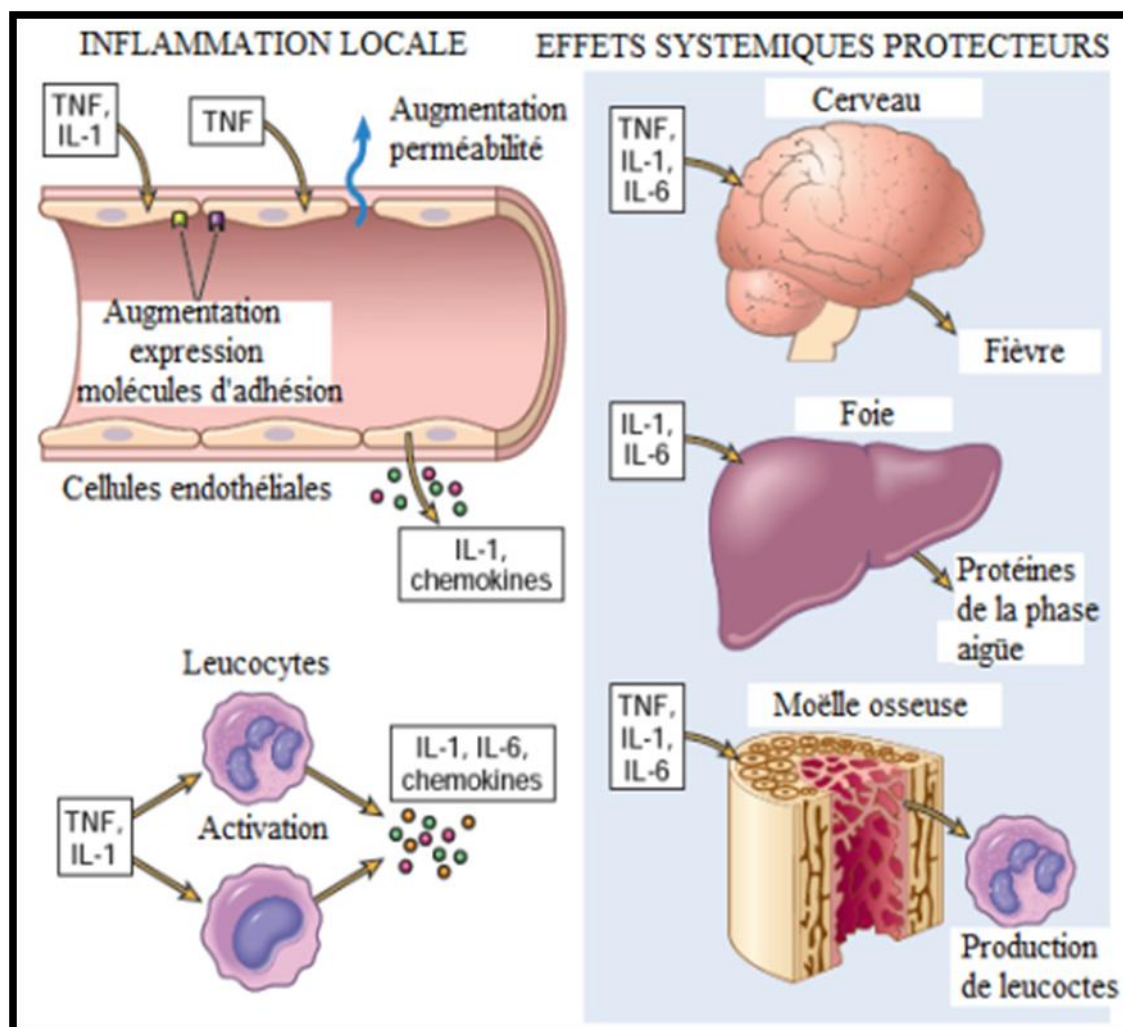


Figure 3 : les effets systémiques de l'inflammation (Kumar et al., 2014).

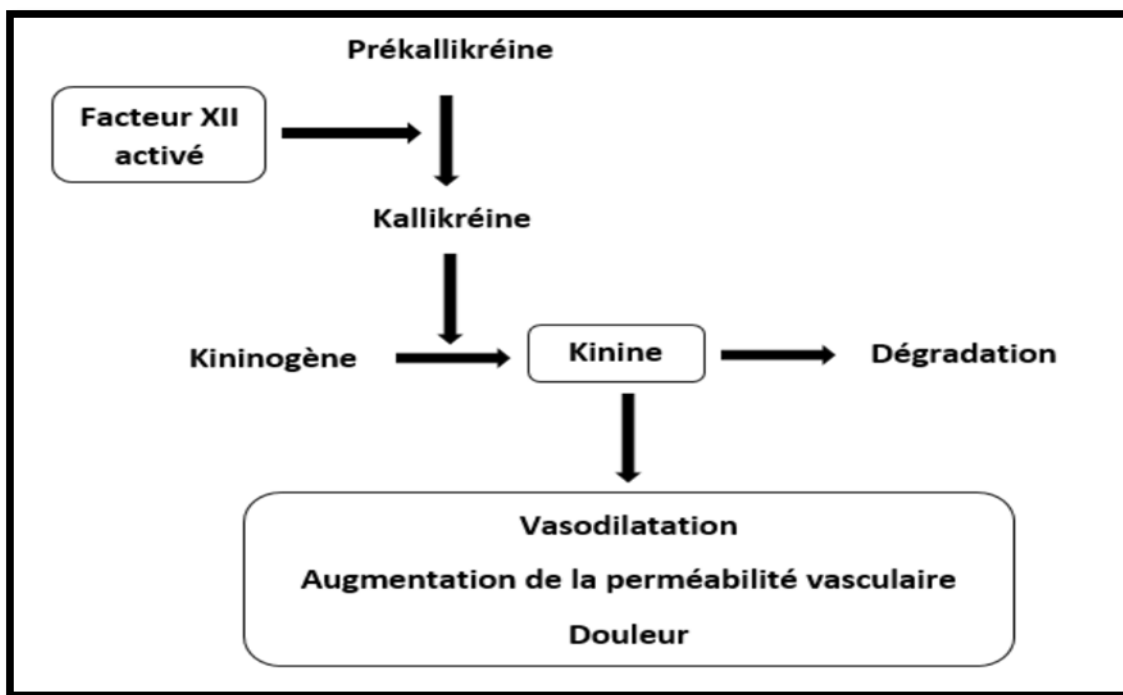


Figure 4 : le système des kinines (Jean, 2013)

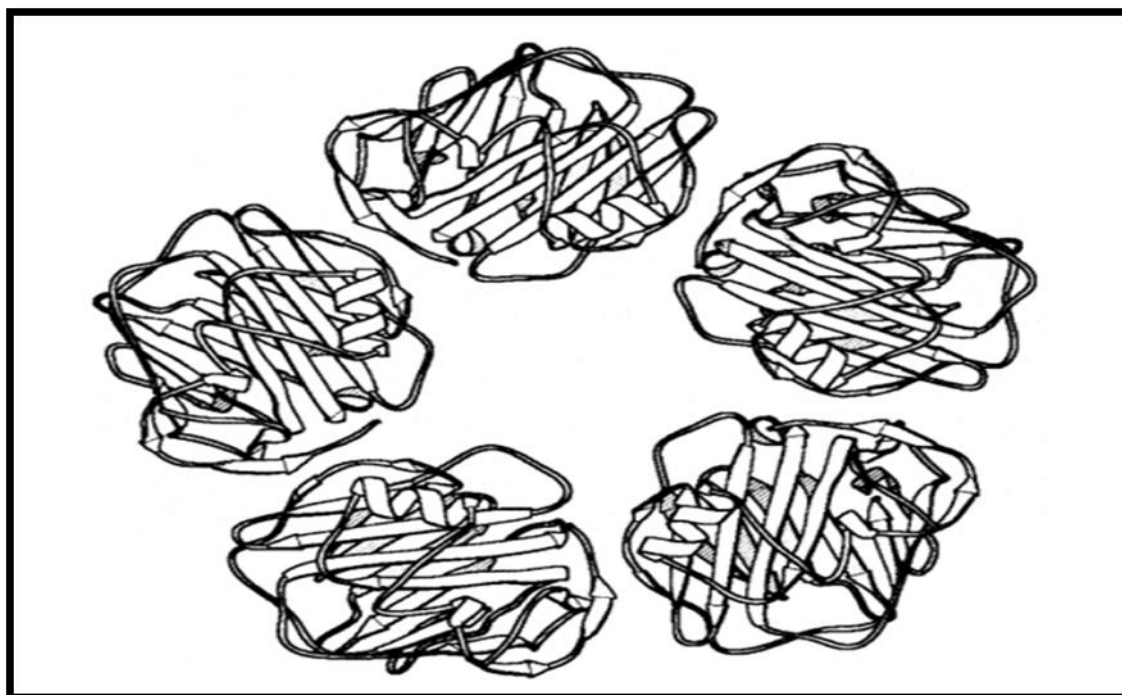


Figure 5 : structure du pentamère de la CRP (volanakis, 2001)

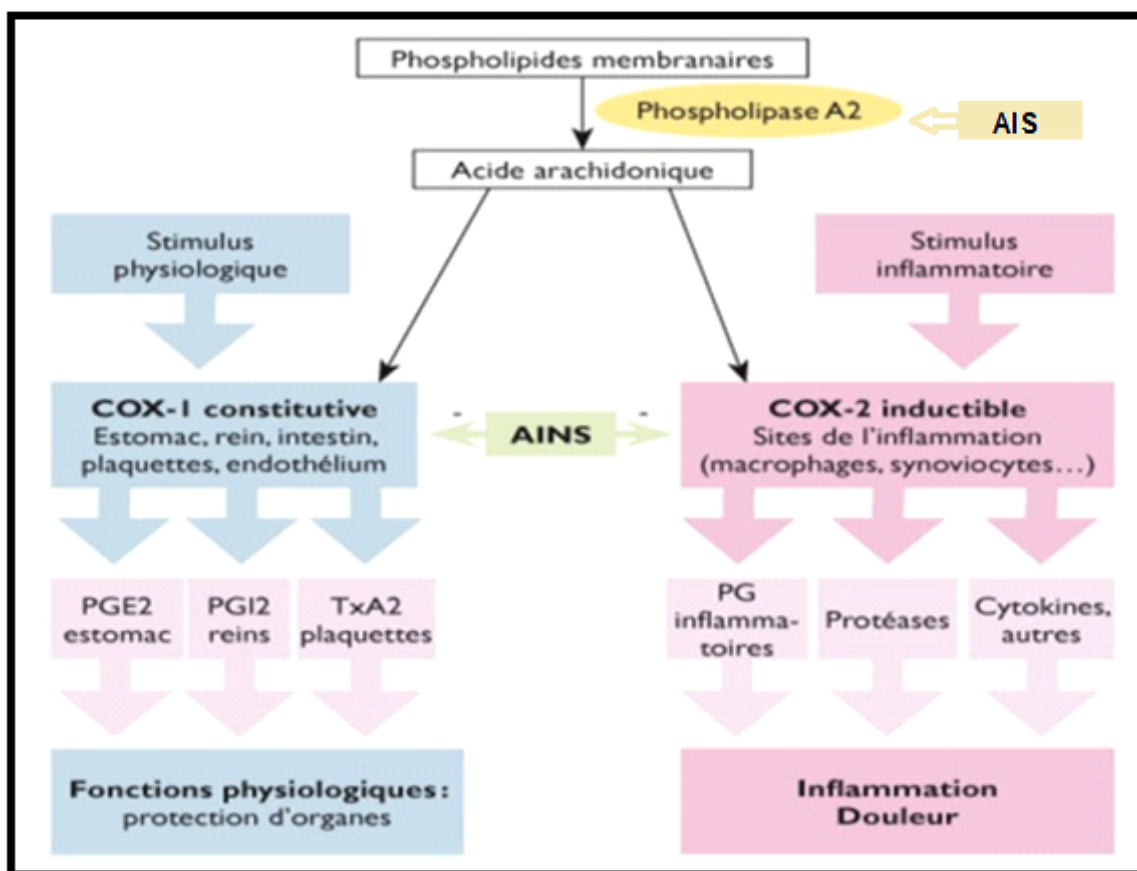


Figure 6 : mécanisme d'action des AIS et AINS (Hilda et al., 2010)

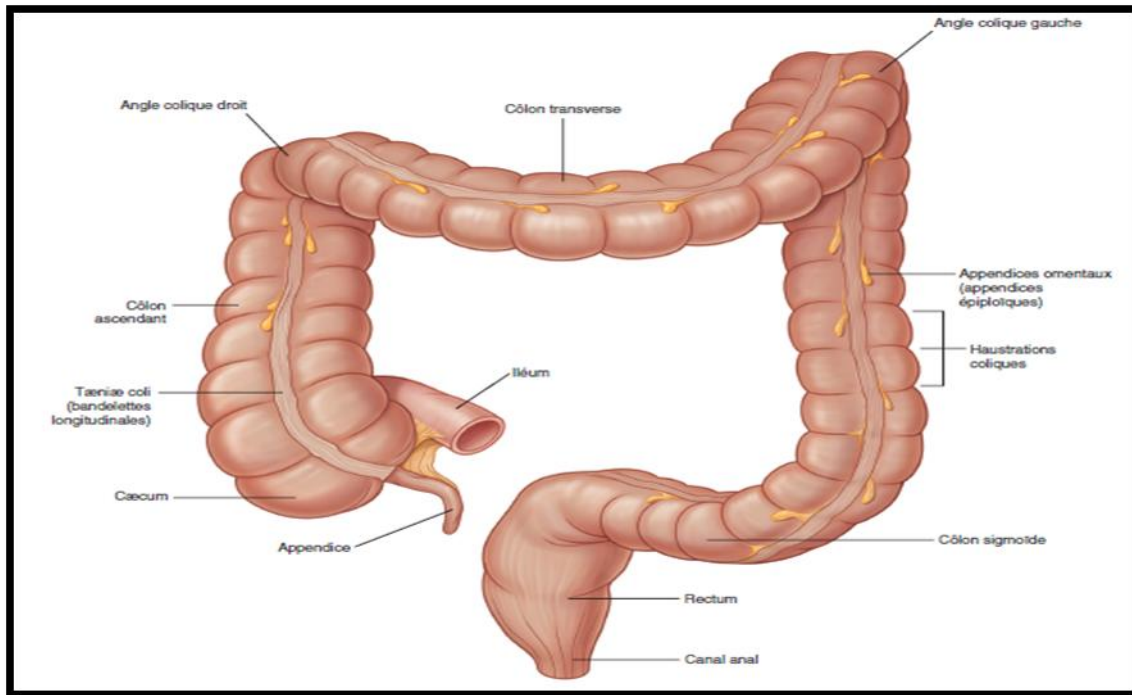


Figure 7 : côlon (Drake, 2011)

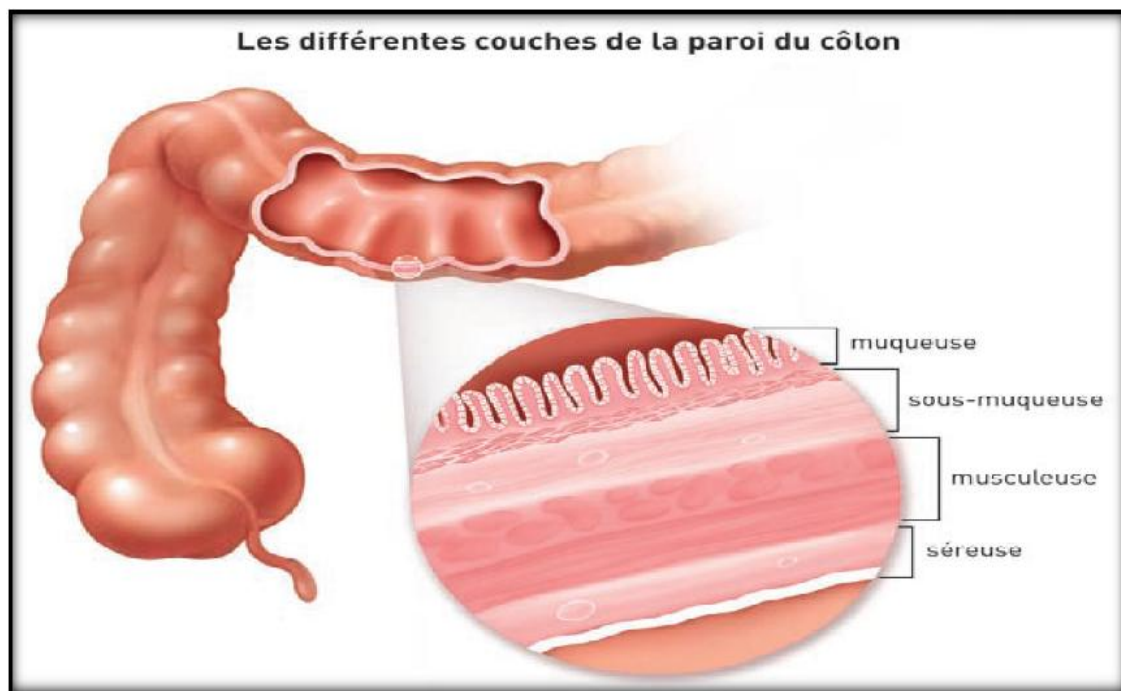


Figure 8 : la paroi du côlon (Elaine, 2014).

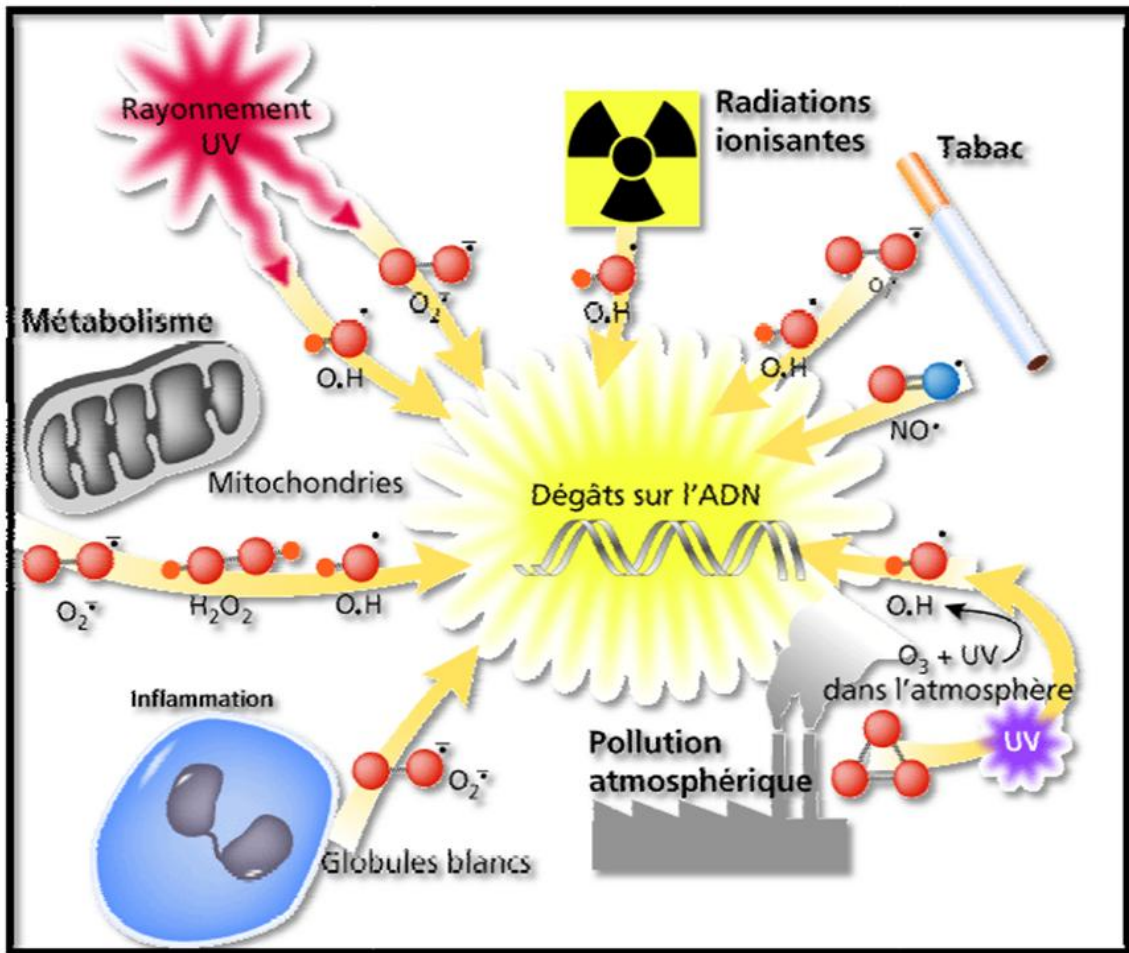


Figure 9 : L'Origine des radicaux libres (Redouane et Flih, 2015)

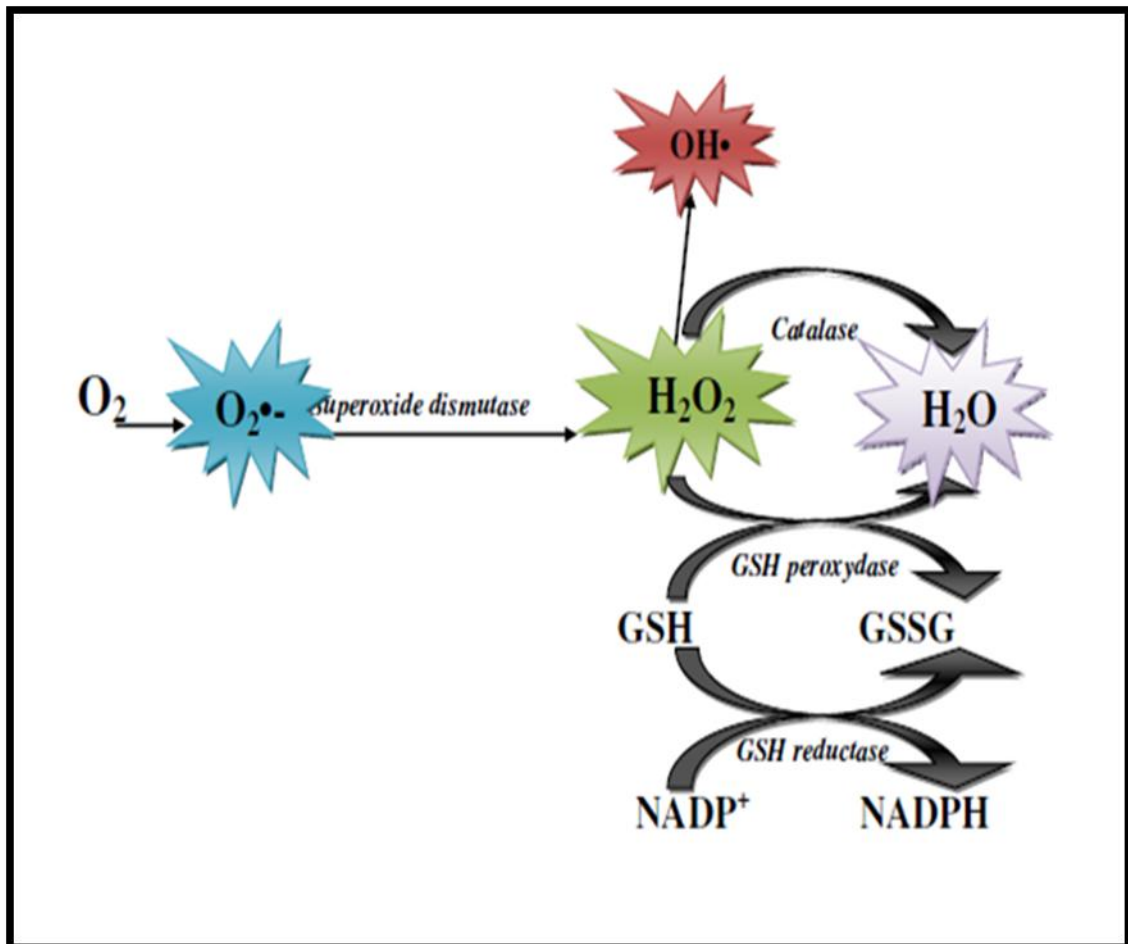


Figure 10 : schéma des défenses antioxydants enzymatique (Aliout et Boulkilia, 2014)

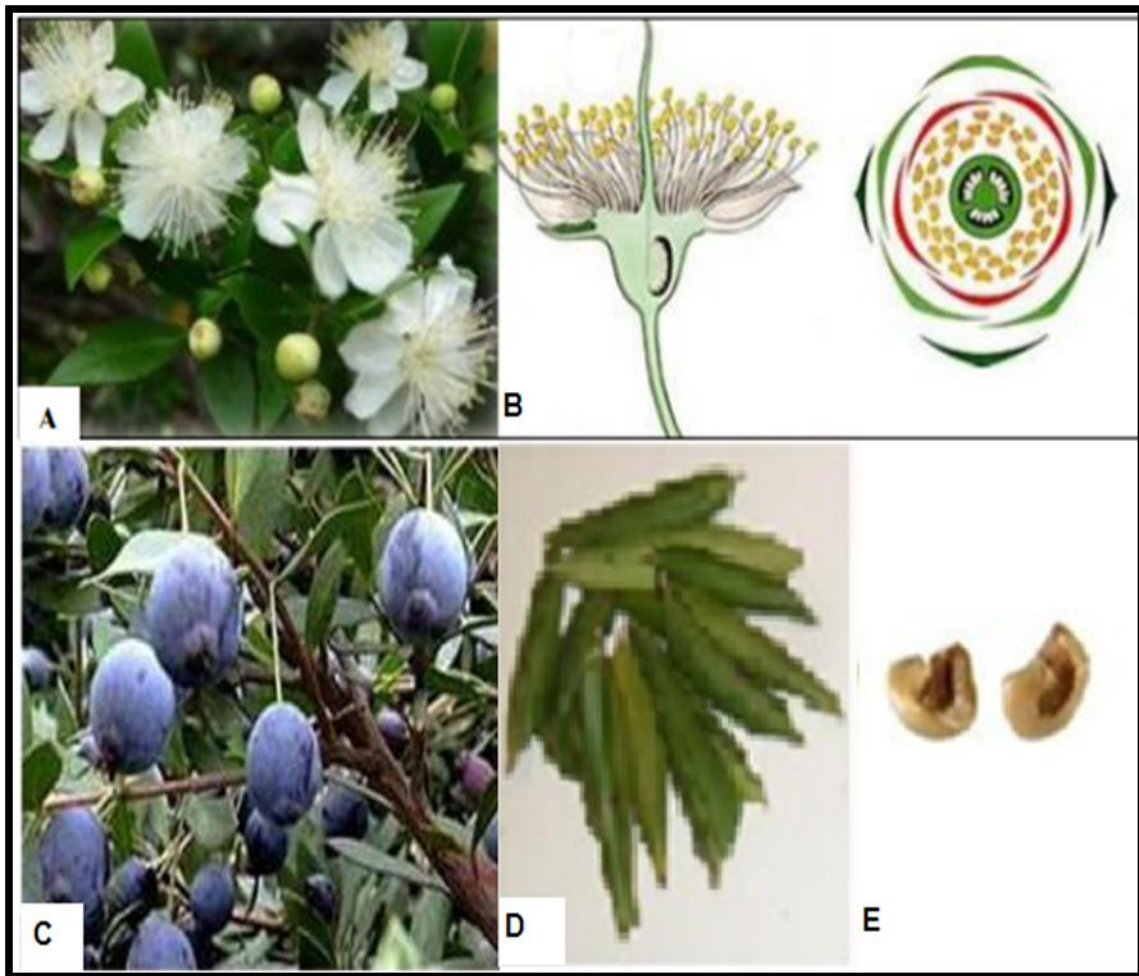


Figure 11 : Description botanique de *Myrtus communis* L. (Khadidja, 2011 ; Migliore, 2011)

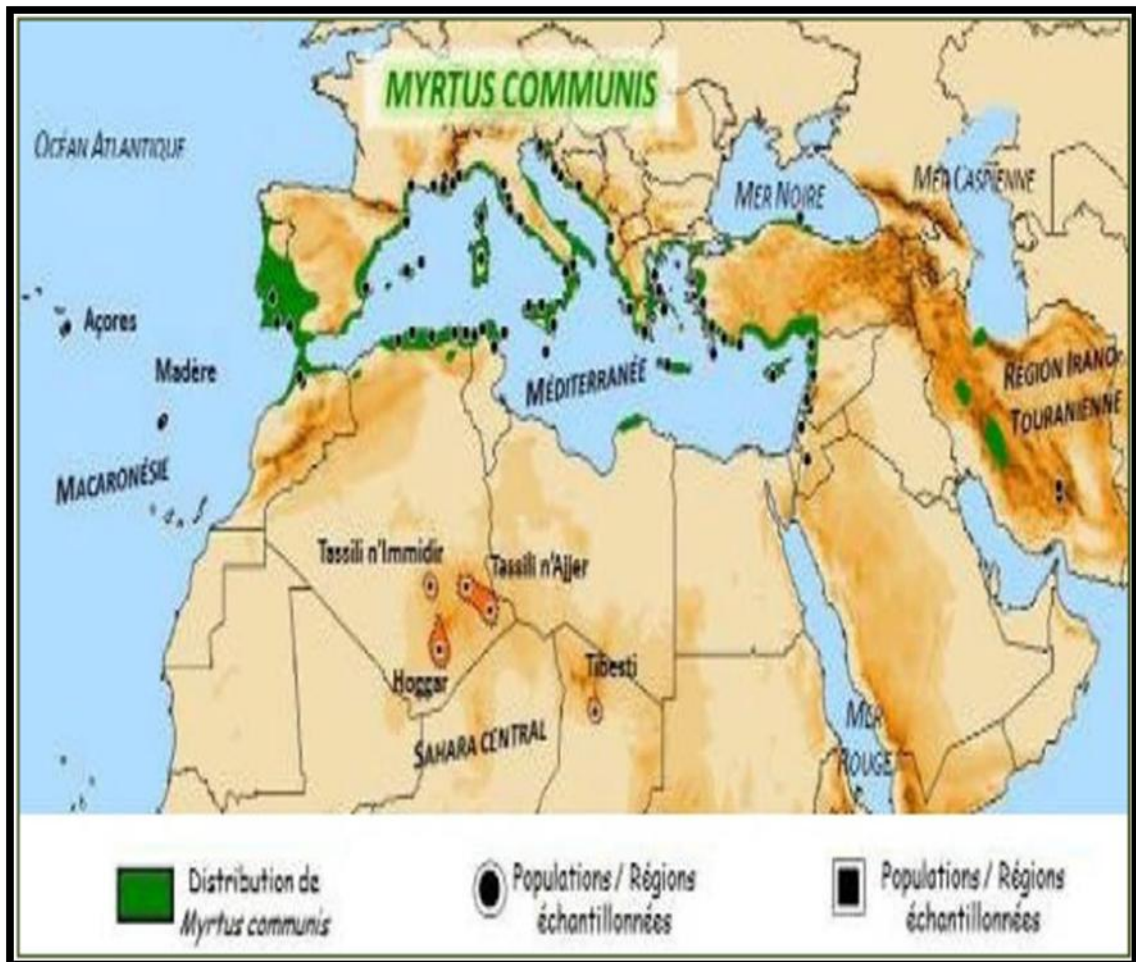


Figure12 : Répartition géographique de *Myrtus communis* L. (Migliore, 2011).

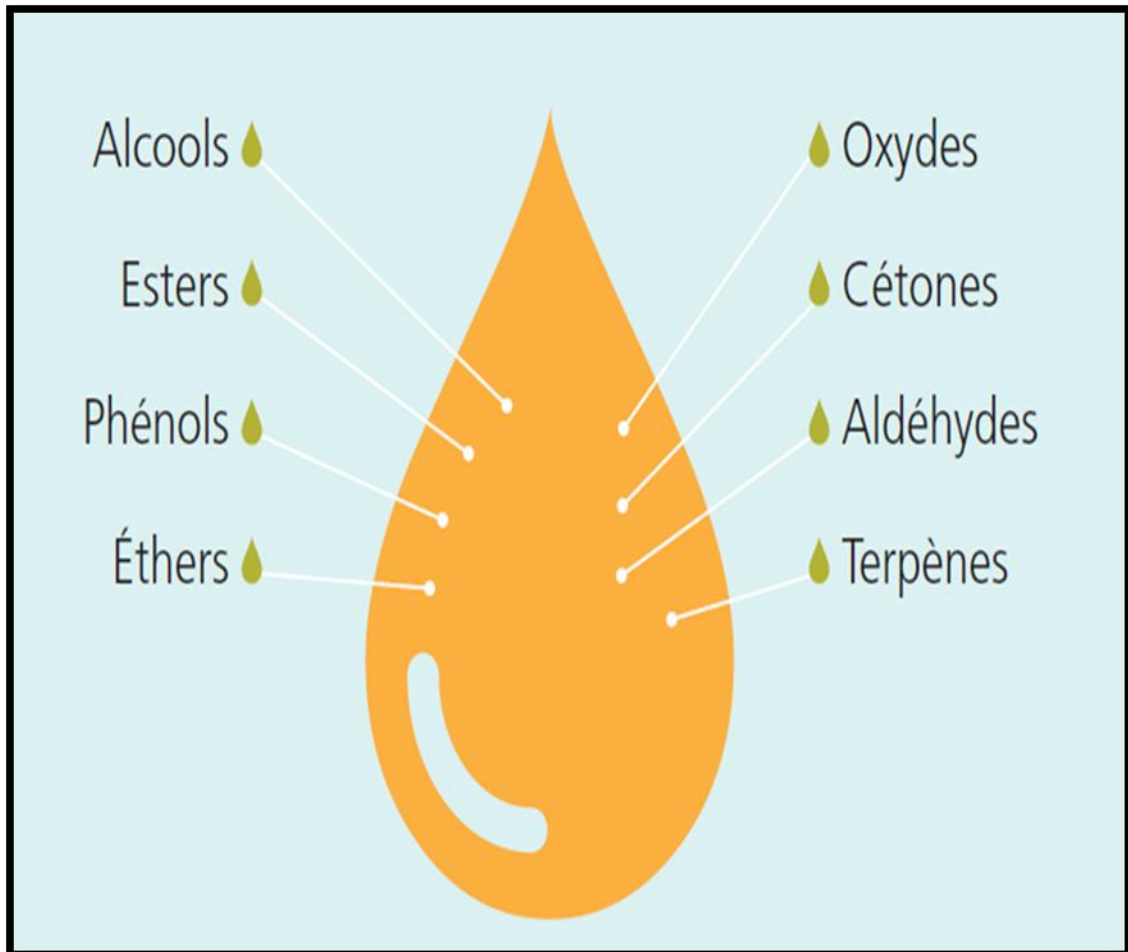


Figure 13 : Les différentes molécules d'huiles essentielles (Festy, 2014).

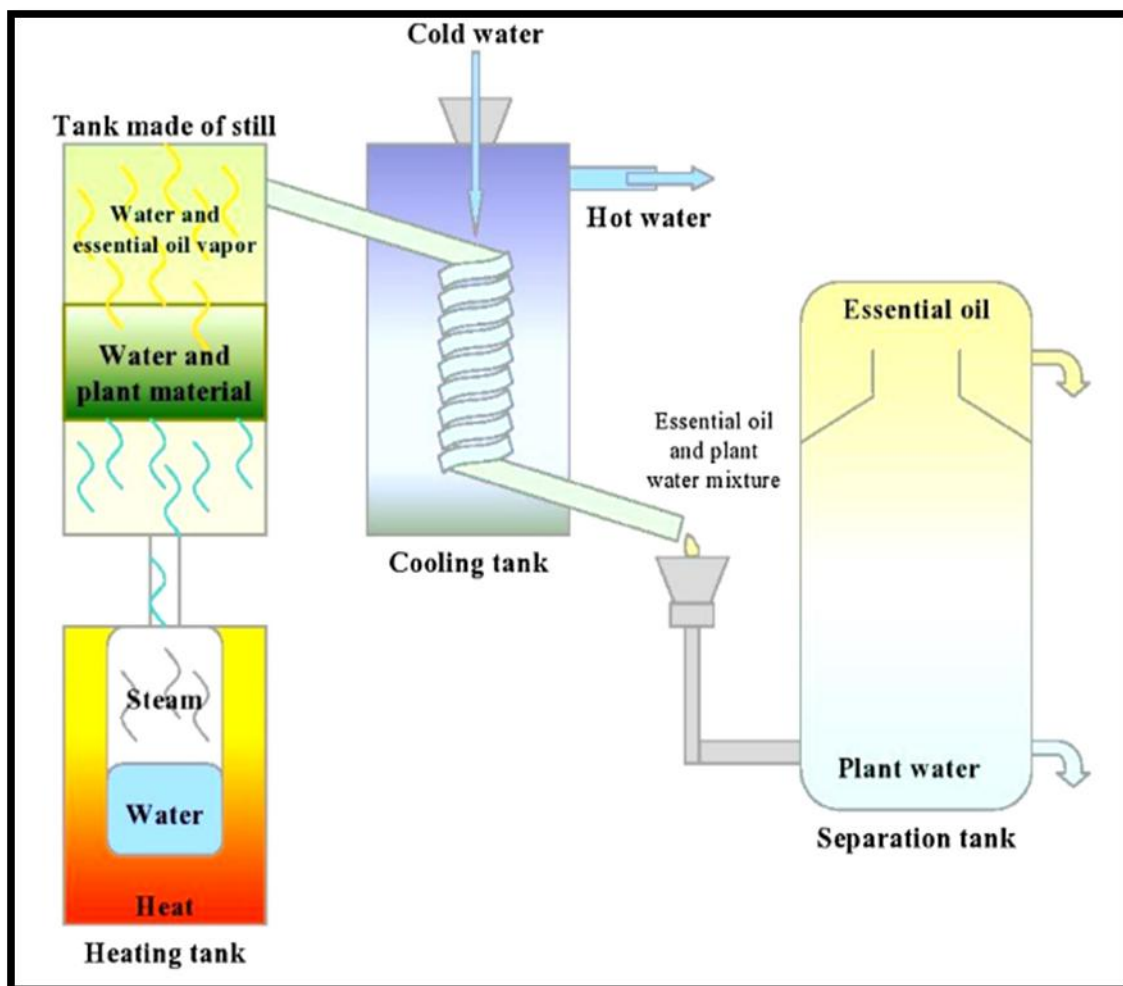


Figure 14 : Extraction de l'huile essentielle par hydrodistillation (Aleksic et Knezevic, 2014)

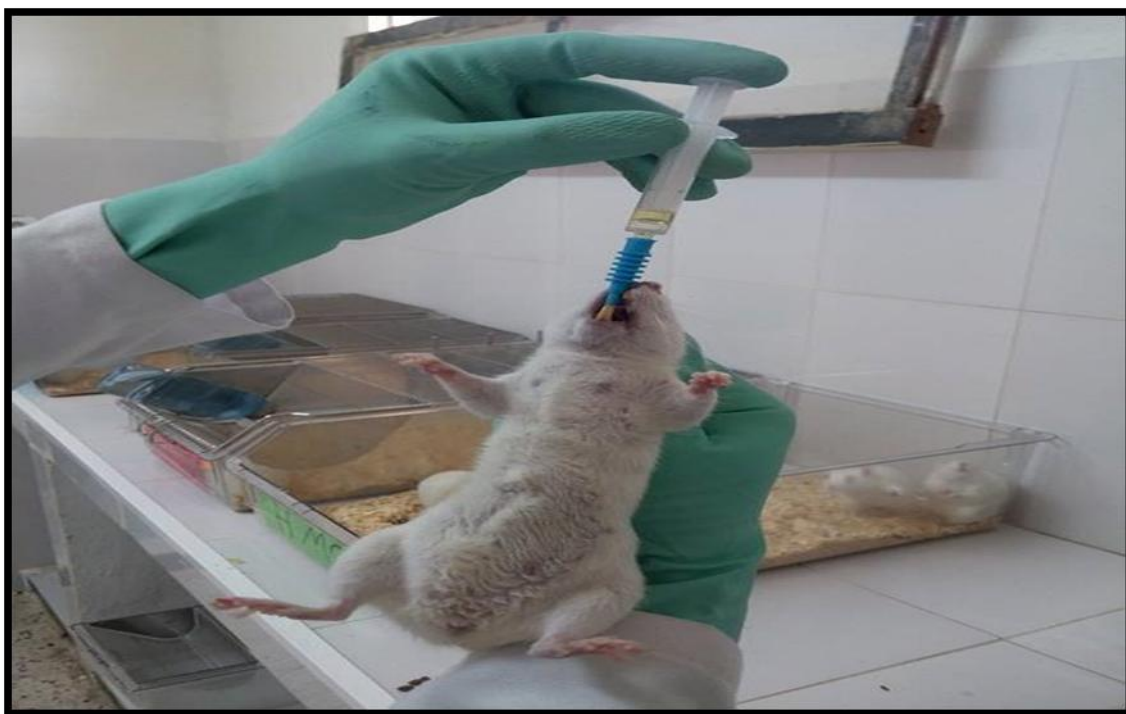


Figure 15 : Administration de l'huile de *Myrtus communis* L. par voie orale (originale)



Figure 16 : Administration de l'acide acétique par voie rectale (originale)

16 rats femelles

1 mois

L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar.

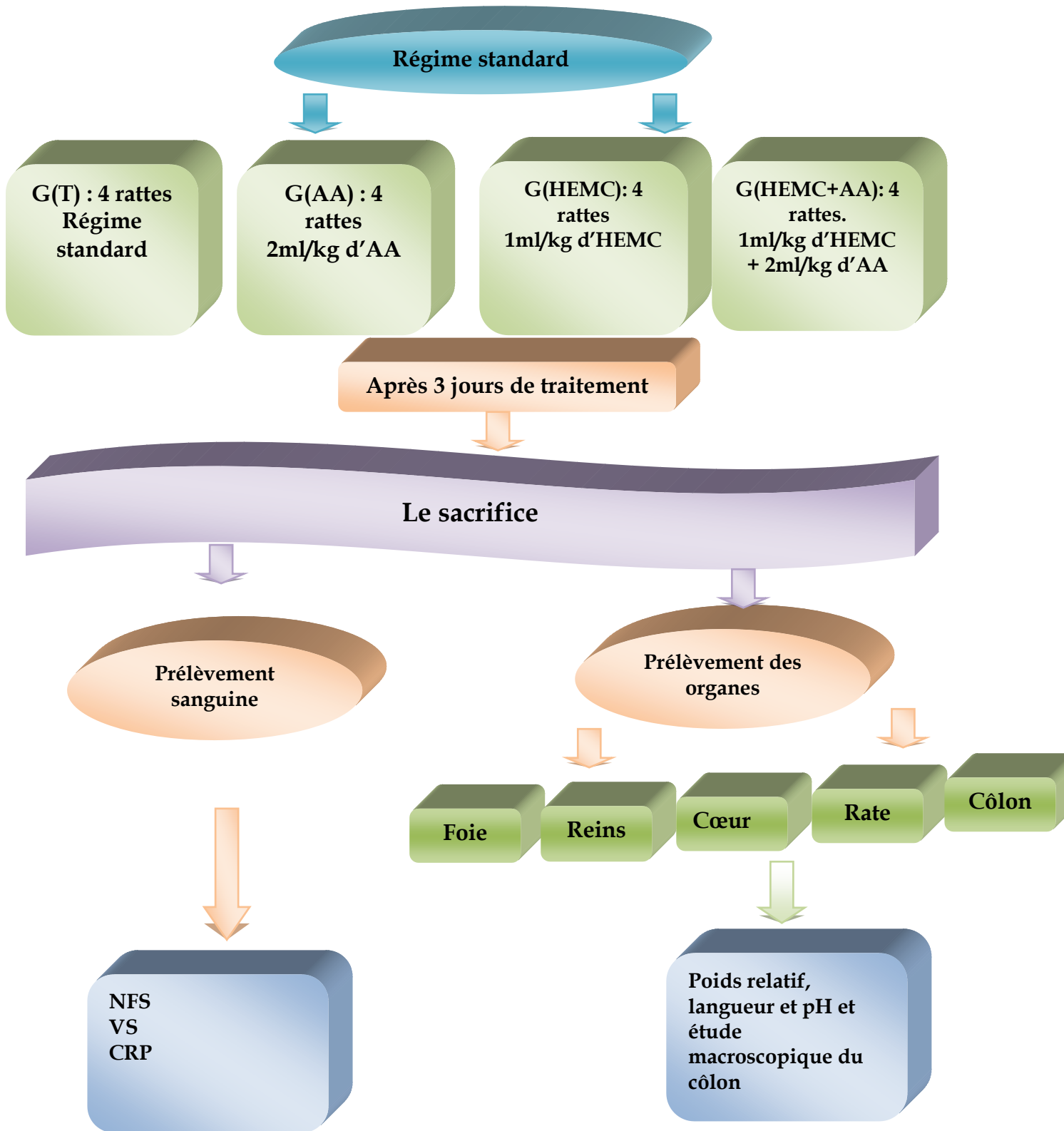


Figure17 : Schéma récapitulatif de notre expérimentation

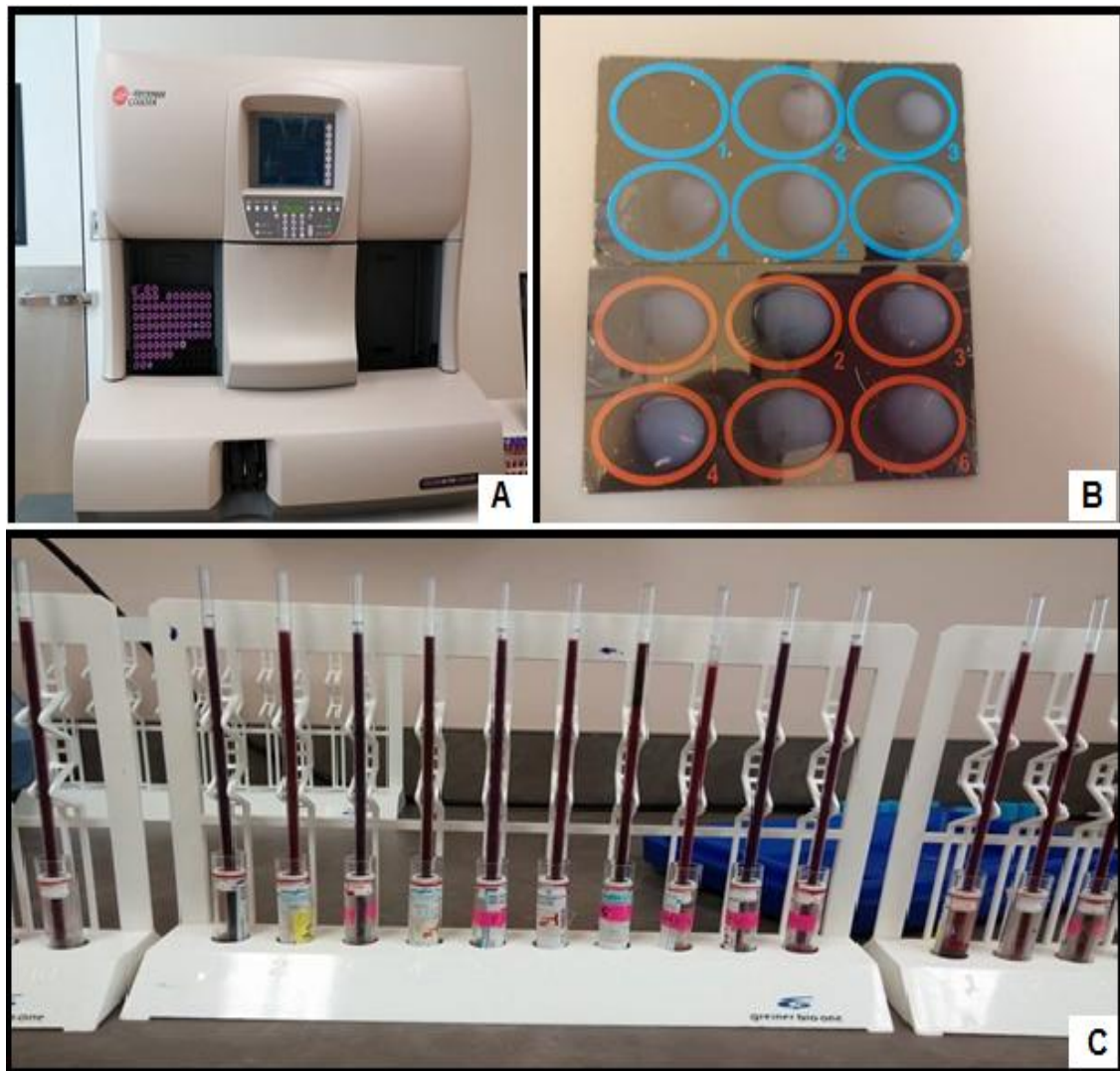


Figure 18 : Technique de dosage de NFS (A), protéine C-réactive (B) et la vitesse de sédimentation (C) (originale)

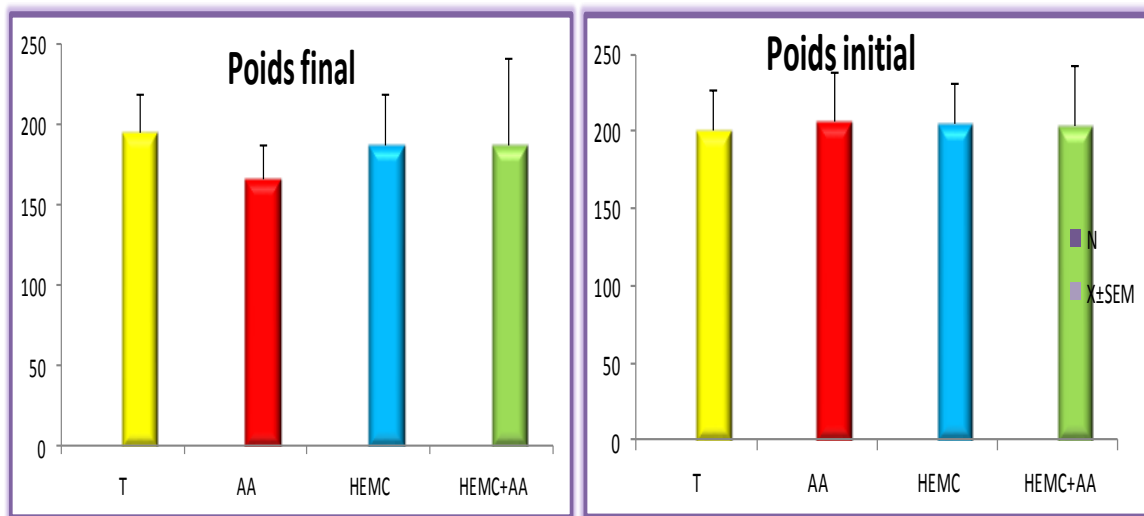


Figure 19 : Variation de poids corporel en (g) des rattes témoins et les traitées ; par l'acide acétique, l'huile de *Myrtus communis L.* et la combinaison (AA/HEMC) après 3 jours de traitement.

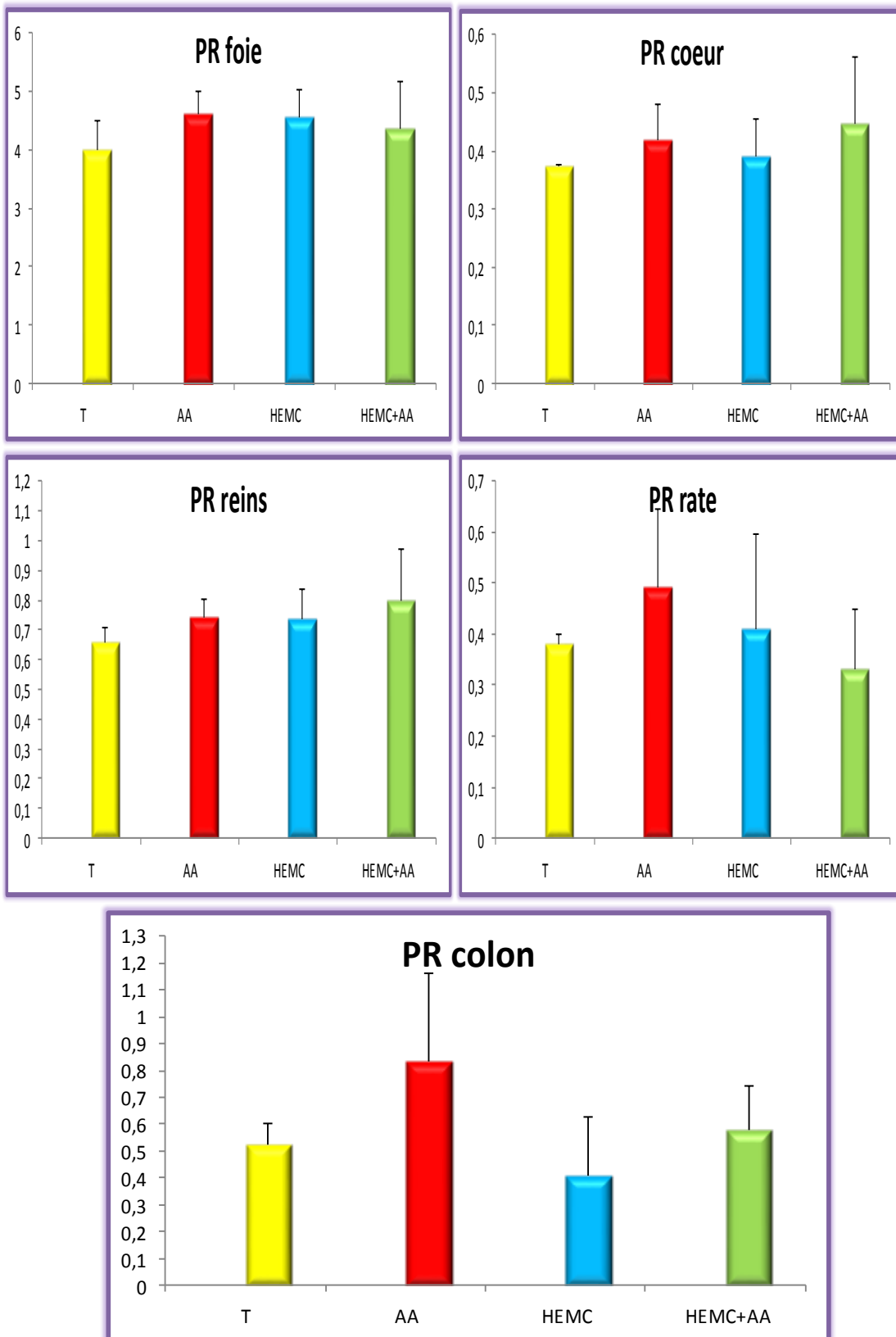


Figure 20 : Variation du poids relatif de certains organes (Foie, rein, cœur, rate et colon) chez les rattes témoins et les traitées après 3 jours de traitement

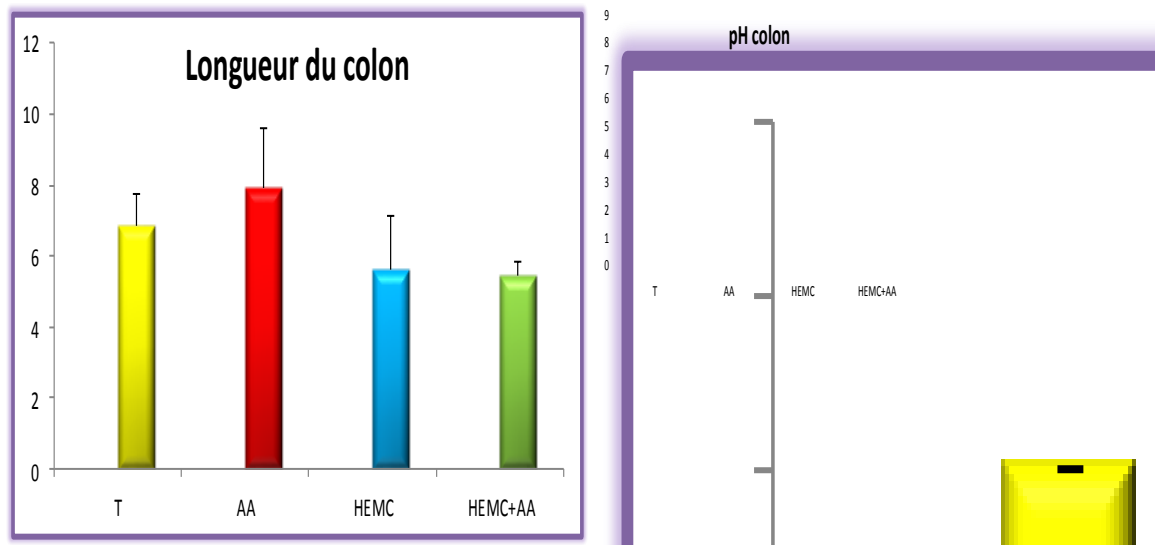


Figure 21 : Variation du pH et la longueur du côlon chez les rattes témoins et les traitées ; après 3 jours de traitement.

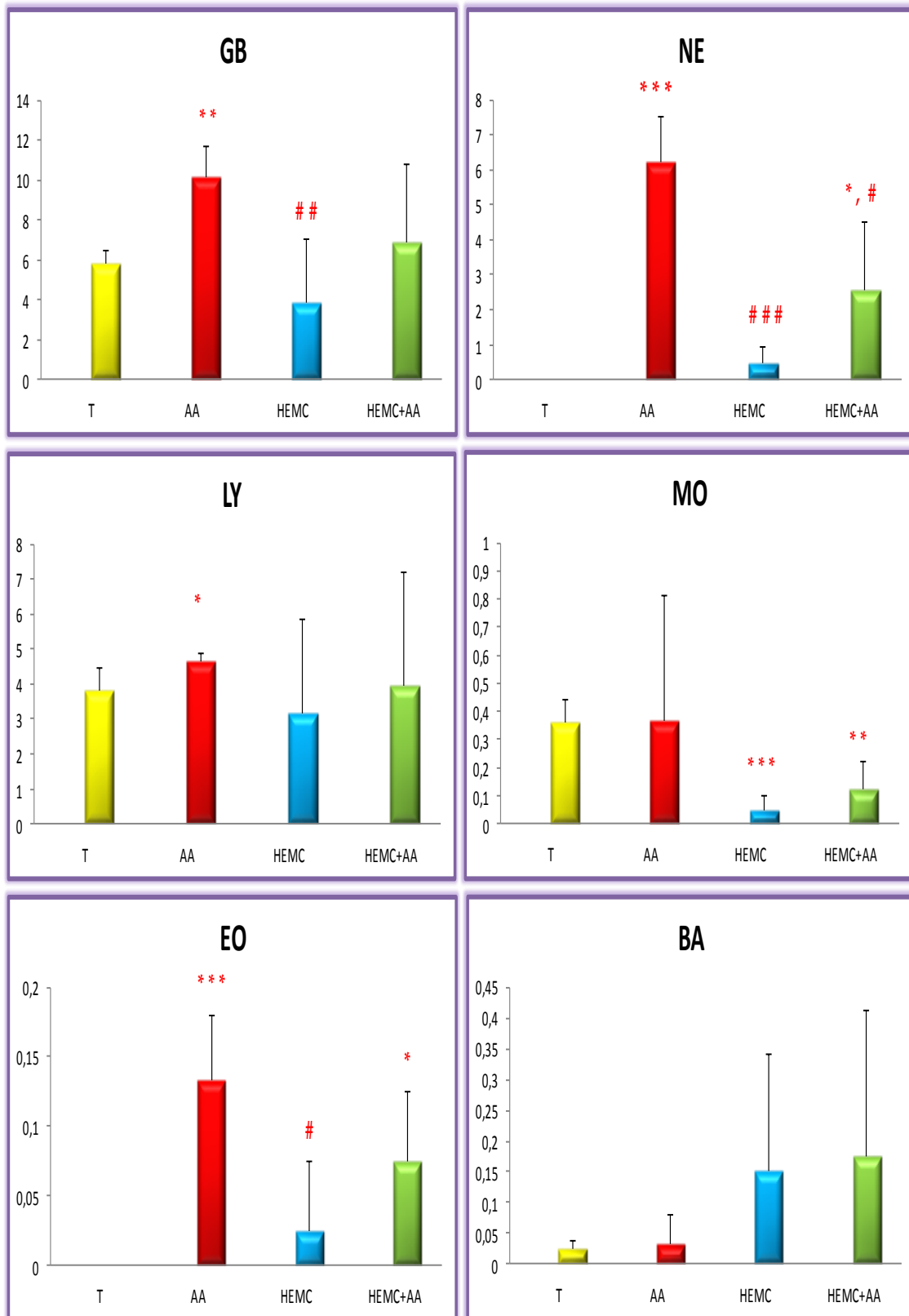


Figure 22 : Variation des globules blancs ($\times 10^3/\mu\text{l}$), des lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{l}$), MEB

($\times 10^3/\mu\text{l}$), des neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{l}$) et des plaquettes ($\times 10^3/\mu\text{l}$) chez les rates témoins et traitées, après 3 jours de prétraitement

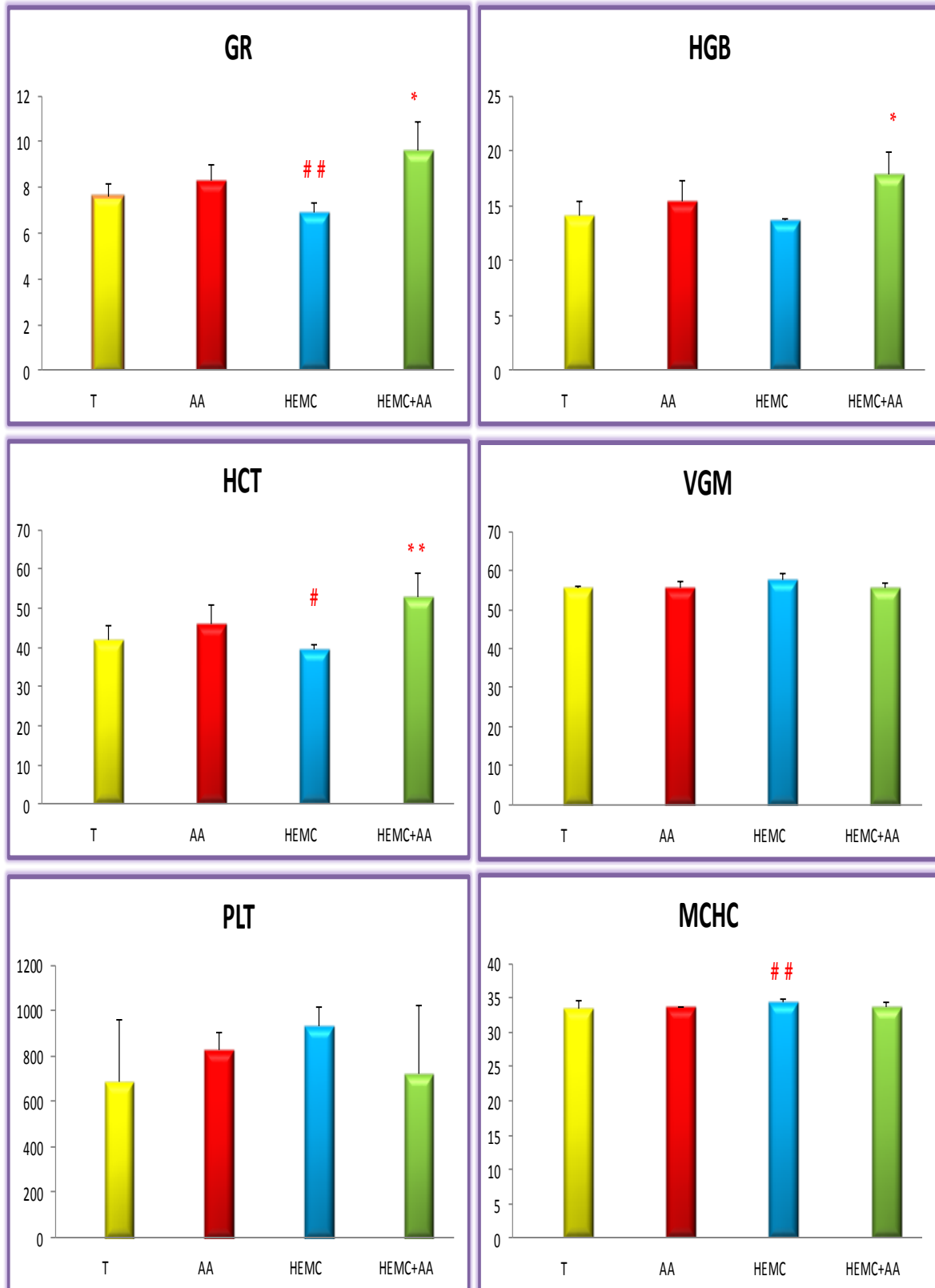


Figure 23 : Variation des plaquettes ($\times 10^3/\mu\text{l}$), globules rouge ($\times 10^3/\mu\text{l}$), Taux

d'hématocrite (%), Taux d'hémoglobine (g/dl), VGM (fl), chez les rates témoins et traitées, après 3 jours de prétraitement

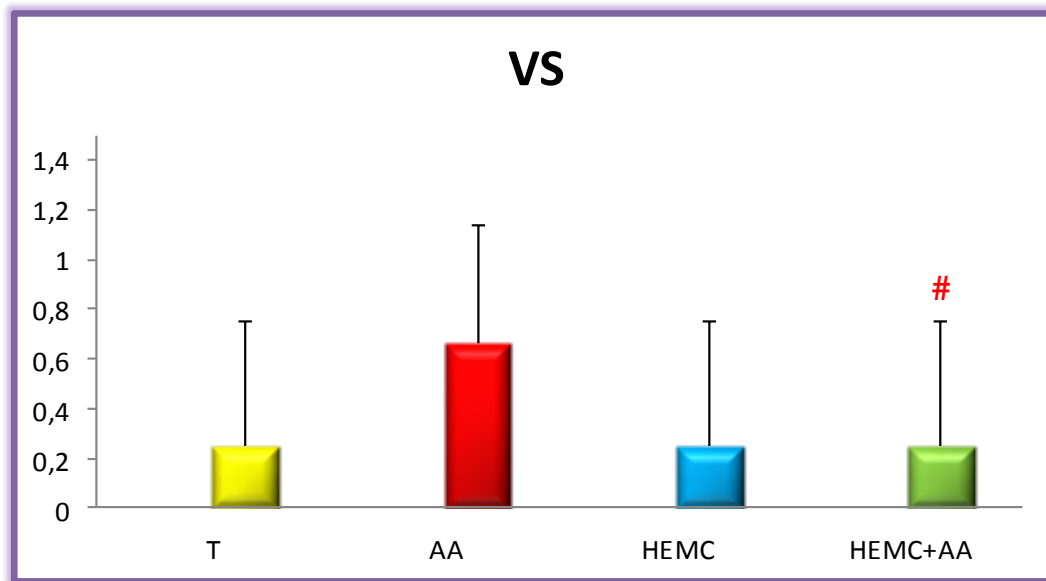


Figure 24 : Variation de la vitesse de sédimentation (mm) chez les rates témoins et les traitées ; après 3 jours de traitement



Figure 25 : Les résultats obtenus de protéine C réactive

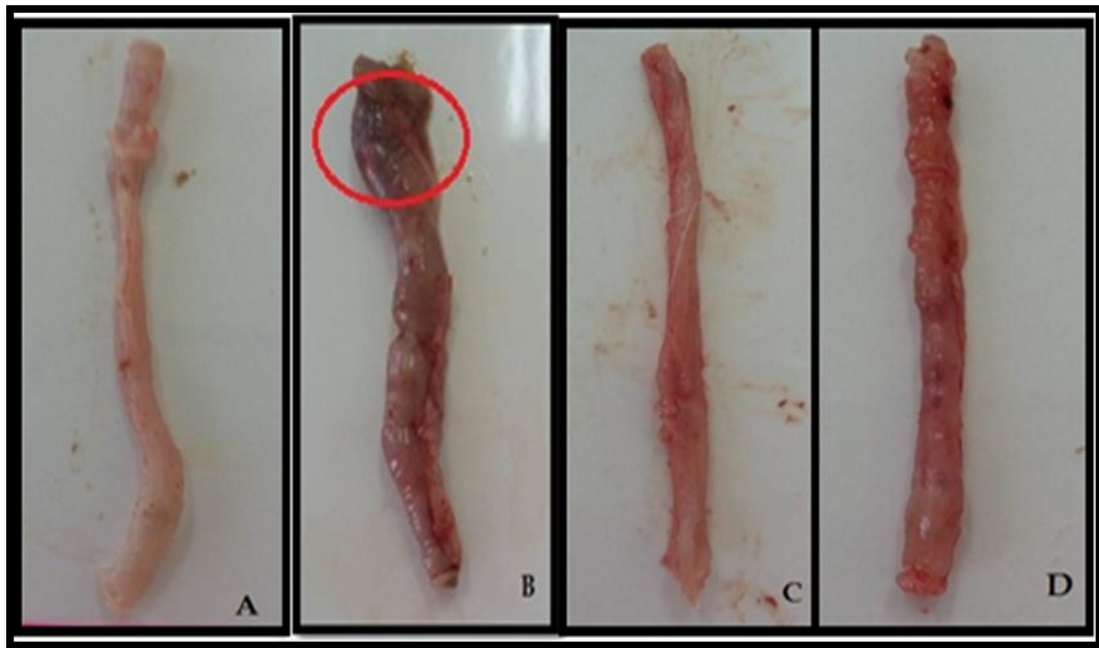


Figure 26 : Côlon de lot témoin et les lots traites, A : lot témoin ; B : lot traité par AA ;
C : lot traité par HEMC ; D : lot traité par HEMC+AA

RÉSUMÉ

Résumé

Cette étude est conçue pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis* (HEMC) sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar.

Pour cela, 16 rats femelles de souche Wistar, ont été répartis équitablement en 4 lots ; le premier servant témoin, le deuxième a reçu 2 ml/kg PC d'acide acétique à 5% par injection intrarectale, le troisième a reçu 1ml/kg PC de l'HEMC par gavage et le quatrième lot a reçu un traitement combiné par (AA+HEMC).

Après 3 jours de traitement, les résultats obtenus ont montré que l'administration d'acide acétique a provoqué plusieurs anomalies notamment ; la perte de poids, l'augmentation de poids relatif de certains organes (foie, reins, cœur, rate et colon), et la perturbation des paramètres hématologiques (GB, Lym, Neut, GR, HCT et HGB, avec une forte augmentation des leucocytes). On note également une augmentation de vitesse de sédimentation et des altérations macroscopique dans le gros intestin.

Cependant, Le traitement par l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. avant l'administration d'acide acétique a atténué l'intensité de la colite expérimentale induite par l'acide acétique. Ceci grâce à l'effet de principaux constituants bioactifs de cette huile ; l' α -pinène, le 1,8-cinéole, l'acétate de géranium, le linalool et l'eucalyptol qui ont un pouvoir anti-inflammatoire et antioxydant considérable. Ou plutôt à l'effet synergique de tous ses constituants bioactifs.

Mots-clés : Acide acétique ; Effet préventif ; Huile essentielle ; Inflammation ; Rats ; *Myrtus communis* L. Colite.

Abstract

This study is aimed at the evaluation of the anti-inflammatory activity of essential oil of breed.

To achieve this, 16 *Myrtus communis* (HEMC) on colitis induced by acetic acid in female rats of the Wistar she-rats of Wistar breed, were divided up equitably into 4 groups, the first serving as controls, the second received 2ml/kg of acid acetic at 5% via intra-rectal injection, the third was force fed 1 ml/kg of HEMC and the forth group received a combined treatment of (AA+HEMC).

After a 3-day treatment period, the obtained results have shown that the administration of acetic acid has caused several haematological parameters among others loss of weight, increase in the relative weight of some organs (liver, kidneys, heart, spleen and colon), and the unsettling of some haematological parameters (WC, Lym, Neut, RC, HCT and HGB with a sharp increase in leucocytes). Furthermore, one notices also an increase in the speed of sedimentation as well as some macroscopic alterations in the large intestine.

However, treatment by essential oil of *Myrtus communis* L. before the administration of acetic acid alleviates the severity of the experimental colitis induced by acetic acid. This is due to the effect of main bioactive constituents of this oil; l' α -pinène, 1.8-cineole, geranium acetate, linalool and eucalyptol which have a significant anti-inflammatory and an antioxidant effect. It could also be due to the synergetic effect of all these bioactive constituents.

Keywords: Acetic acid; Effet préventif; Essential oil; Inflammation; Female rats; *Myrtus communis*. Colitis.

الملخص :

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم النشاط المضاد للالتهاب للزيت الأساسي للريحان *Myrtus communis* L. (HEMC) ضد الالتهاب القولوني الناجم عن تأثير حمض الخل عند الفئران الاناث من سلالة Wistar.

من أجل ذلك، 16 فارا أنثى من سلالة Wistar تم توزيعها بشكل متساوي على 4 مجموعات: الأولى لتكون كشاهد، و الثانية تلقت 2 مل/كغ من وزن الجسم من حمض الخل 5% بالحقن داخل المستقيم، الثالثة تلقت 1 مل/كغ من وزن الجسم من زيت *Myrtus communis* L. عن طريق التغذية الأنبوبية، أما المجموعة الرابعة فقد تلقت علاجًا مزدوجًا (حمض الخل + زيت HEMC).

بعد 3 أيام من العلاج، النتائج المتحصل عليها أظهرت أن حقن حمض الخل أدى إلى ظهور العديد من الاضطرابات منها: فقدان الوزن، زيادة نسبية في وزن بعض الأعضاء (الكبد، الكلى، القلب، الطحال و القولون) و تغير في المؤشرات الدموية (الكريات الدموية البيضاء، اللمفاويات، المعدلات، الكريات الدموية الحمراء، حجم الكلي المتوسط، الهيموجلوبين مع زيادة كبيرة في الكريات البيضاء). نلاحظ أيضا زيادة في سرعة الترسيب و التغيرات العيانية في المعى الغليظ.

في حين المعالجة المسبقة بالزيت الأساسي للريحان *Myrtus communis* L قبل معاملة الفئران بجمض الخل أدى إلى التخفيف من حدة التهاب القولون التجريبي الذي أحدث بواسطة حمض الخل. و هذا لاحتوائه على العديد من المركبات: l' α -pinène، le 1,8-cinéole، l'acétate de géranium، le linalool و eucalyptol أو التي تتميز مجملها بخصائص مضادة للالتهاب و الاكسدة. أو بالأحرى بفضل التأثير المشترك لجميع مكوناته النشطة حيويًا.

الكلمات الدالة: حمض الخل؛ التأثير الوقائي؛ الزيت الأساسي؛ الالتهاب؛ الفئران؛ *Myrtus communis* التهاب القولون.

L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie moléculaire et santé.

Résumé

Cette étude est conçue pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis* (HEMC) sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar.

Pour cela, 16 rats femelles de souche Wistar, ont été répartis équitablement en 4 lots ; le premier servant témoin, le deuxième a reçu 2 ml/kg PC d'acide acétique à 5% par injection intrarectale, le troisième a reçu 1 ml/kg PC de l'HEMC par gavage et le quatrième lot a reçu un traitement combiné par (AA+HEMC).

Après 3 jours de traitement, les résultats obtenus ont montré que l'administration d'acide acétique a provoqué plusieurs anomalies notamment ; la perte de poids, l'augmentation de poids relatif de certains organes (foie, reins, cœur, rate et colon), et la perturbation des paramètres hématologiques (GB, Lym, Neut, GR, HCT et HGB, avec une forte augmentation des leucocytes). On note également une augmentation de vitesse de sédimentation et des altérations macroscopique dans le gros intestin.

Cependant, Le traitement par l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. avant l'administration d'acide acétique a atténué l'intensité de la colite expérimentale induite par l'acide acétique. Ceci grâce à l'effet de principaux constituants bioactifs de cette huile ; l' α -pinène, le 1,8-cinéole, l'acétate de géranium, le linalool et l'eucalyptol qui ont un pouvoir anti-inflammatoire et antioxydant considérable. Ou plutôt à l'effet synergique de tous ses constituants bioactifs.

Mots clés : Acide acétique ; Effet préventif ; Huile essentielle ; Inflammation ; Rats ; *Myrtus communis* ; Colite.

Jury d'évaluation :

Présidente du jury :	HABIBATNI Z.	(MCB- UFM Constantine).
Rapporteur :	KLIBET F.	(MCB- UFM Constantine).
Co-rapporteur :	Mr ZOUITEN	(MA- HMRU Constantine).
Examinatrice :	SAMRA I.	(MAA- UFM Constantine).

Date de soutenance : 02/07/2017