

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABDERRAHMANE MIRA DE BEJAIA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHYSICO-CHIMIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

MASTER

DISCIPLINE : SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

THEME

Evaluation in vivo, de l'activité anti-inflammatoire des extraits de feuilles de Fraxinus angustifolia et des sommités fleuries de Galium mollugo

Réalisé par :

M^r: MOUSSAOUI Hamid

M^r: YAHIAOUI M'hand

Membres du jury :

Présidente : M^{me} ATMANI D.

MCB (UAMB)

Promotrice : M^{me} DEBBACHE N.

MMA (UAMB)

Examinatrices : M^{me} RAHMANI M.

MMA (UAMB)

M^{lle} CHERAFT N.

MMB (UAMB)

Année d'étude 2011 / 2012

REMERCIEMENTS & DEDICACES












Remerciements



Nous remercions le bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force nécessaire et la patience qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail ;

Nous tenons à remercier :

-  *M^{me} DEBBECHE N. d'avoir accepté de nous encadrer, ce serait pas suffisant de lui exprimer toute notre reconnaissance pour la confiance et le grand soutien, pour le temps qu'elle nous a consacré toute les fois que cela était nécessaire, pour ses conseils précieux qu'elle nous a prodigué tout le long de notre travail, et pour son aide.*
-  *M^{me} ATMANI D. de nous avoir fait l'honneur de présider le jury ;*
-  *M^{me} RAHMANI M et M^{lle} CHERAFT'N d'avoir accepté d'examiner notre travail ;*
-  *Mr ATMANI Dj. Directeur du labo et M^{lle} SAIDENE N. Ingénieur du labo, d'avoir mis à notre disposition tout le nécessaires pour notre étude ;*
-  *M^{lle} SBAIHI S et l'ensemble de personnels du labo génétique.*
-  *Sans oublier l'ensemble des enseignants ayant contribué à notre formation durant notre cycle d'étude.*
-  *Enfin nos remerciements sont dressés plus particulièrement à nos familles et nos amis(es) qui ont su nous soutenir, nous encourager, nous aider et nous supporter tout au long des années.*

Hamid et M'hand





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A tous ceux qui me sont chers

- ✿ *A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont tout donné. Je souhaite qu'ils trouvent dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.*
- ✿ *A mes frères Djamal, Farid, Mustapha et Belkacem et ma sœur Ghalia. Pour leurs soutien moral et leurs sacrifices le long de ma formation.*
- ✿ *A toute ma famille.*
- ✿ *A mon ami Djafar et mes copains de chambre Mustapha, Hakim, Rachid et Farid tayri.*
- ✿ *A tous mes amis à la résidence Targa-ouzemour, et sur tous Ali, Lounis et Ouali.*
- ✿ *A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin et particulièrement Ahmed Maouche.*

Hamid





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

✚ *À mes chers parents et particulièrement ma mère*

qui n'a jamais cessé de prier pour moi

✚ *À mes chers frères Fahim et sa femme Nadjet, Nor,*

Mennad et Salim

✚ *À ma chère sœur Bahia et son mari Karim et leur*
famille, avec leurs petits coucous Imane, Abderrahmane et

Bouchra

✚ *À ma chère sœur Karima et son mari Ahmed et sa famille*

✚ *À ma chère belle-sœur Nacira*

✚ *À mes cousins et cousines et particulièrement ma tante*

Dahbia et famille

✚ *À tous mes amis sans exception*



M'hann

LISTES DES :
ABREVIATIONS, FIGURES & TABLEAUX

Liste des abréviations

- ❖ ADN : Acide désoxyribonucléique
- ❖ AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- ❖ AP-1 : Activator protein 1
- ❖ COX1 : Cyclo-oxygénase 1
- ❖ COX2 : Cyclo-oxygénase 2
- ❖ H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
- ❖ HHDP : Hexahydroxydiphénique
- ❖ LPS : Lypopolysaccharides
- ❖ LT : Lymphocytes T
- ❖ NADPH: Nicotinamide
- ❖ NF-kB: Nuclear factor Kappa β
- ❖ NO: Oxyde nitrique
- ❖ NOSi : Nitrite oxyde synthétaseinductible
- ❖ PG2 : Prostaglandine 2
- ❖ PLA 2 : Phospholipase A2
- ❖ PN : Polynucléaires
- ❖ PNN : Polynucléaires neutrophiles

Liste des figures

Figure N°	Titre de la figure	Page N°
01	Les voies de biosynthèse des phytophénols.	03
02	Structure chimique de l'hydroxycinnamique : R1=H et R2=OH: acide p-coumarique, R1=OH et R2=OH: acide caféique.	03
03	Structure chimique de l'acide hydroxybenzoïque: R1=OH, R2=OH et R3=OH: acide gallique.	04
04	Structure chimique des coumarines.	04
05	La structure basique des flavonoïdes.	05
06	Structure de l'acide gallique et de l'acide (A), hexahydroxydiphénique (B).	07
07	Structure de la catéchine, de l'épicatéchine (A) et d'un tanin condensé(B) (proanthocyanidol).	08
08	Les activités biologiques des polyphénols.	09
09	Les éléments de l'inflammation.	13
10	Les étapes de migration des leucocytes dans les tissus.	14
11	Production et action des prostaglandines et du thromboxane.	16
12	Les différents sites d'intervention des anti-inflammatoires synthétiques.	17
13	Modulation pharmacologique des enzymes de la cyclo-oxygénase.	18
14	Un modèle schématique de quelques effets anti-inflammatoire des flavonoïdes.	22
15	Photographie des feuilles de <i>Fraxinus angustifolia</i> .	23
16	Photographie de la plante <i>Galium mollugo</i> .	25
17	Lieu d'élevage des souris au laboratoire d'expérimentation animal	27
18	Schéma récapitulatif de l'extraction.	28

<i>Figure N°</i>	<i>Titre de la figure</i>	<i>Page N°</i>
19	Injection de la carragénine au niveau de la patte postérieure gauche d'une souris.	29
20	Les différentes étapes d'une administration intra-gastrique.	30
21	Photo œdème au niveau de la patte gauche de la souris (A), et la mesure du diamètre de l'œdème (B).	30
22	Photo de l'œdème formé après l'injection de la carragénine.	32
23	Pourcentages d'augmentation d'œdème induit par la carragénine en fonction du temps lors du traitement par l'extrait de <i>F. angustifolia</i> et le diclofénac.	33
24	Pourcentage d'inhibition de l'inflammation par l'extrait éthanolique de <i>F. angustifolia</i> et du diclofénac.	34
25	Pourcentages d'augmentation d'œdème, en présence d'extrait aqueux chloroforme de <i>G. mollugo</i> et le diclofénac.	35
26	Pourcentages d'inhibition de l'œdème par l'extrait aqueux chloroforme de <i>G. mollugo</i> et le diclofénac.	36

Liste des tableaux

<i>Tableau N°</i>	<i>Titre des tableaux</i>	<i>Page N°</i>
<i>I</i>	Classification des flavonoïdes.	<i>06</i>
<i>II</i>	Activités biologiques des composés phénoliques.	<i>09</i>
<i>III</i>	Événement initiateur de l'inflammation.	<i>11</i>
<i>IV</i>	Les types de coumarines présents dans les extraits de <i>Fraxinus angustifolia</i> .	<i>24</i>
<i>V</i>	Diamètre de la patte après injection de la carragénine et traitement par l'extrait éthanolique de <i>F. angustifolia</i> et le diclofénac.	<i>33</i>
<i>VI</i>	Diamètre de la patte après injection de la carragénine et traitement par l'extrait aqueux chloroforme de <i>G. mollugo</i> .	<i>34</i>

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
---------------------------	---

PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**CHAPITRE I : LES COMPOSES PHENOLIQUES**

<i>I. Les composés phénoliques</i>	2
<i>I.1. Biosynthèse des composés phénoliques</i>	2
<i>I.2. Classification des composés phénoliques</i>	3
<i>I.3 Propriétés biologiques</i>	8

CHAPITRE II : INFLAMMATION

<i>II. Inflammation</i>	10
<i>II.1 Les facteurs de l'inflammation</i>	10
<i>II.2 Processus inflammatoire</i>	13
<i>II.3 Biochimie de l'inflammation</i>	15

CHAPITRE III : ACTIVITE ANTI INFLAMMATOIRE

<i>III. Activité anti-inflammatoire</i>	17
<i>III.1 Les anti-inflammatoires synthétiques</i>	17
<i>III.2 Les anti-inflammatoires phénoliques</i>	19

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE**CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES**

<i>IV.1. Matériels</i>	23
<i>VI.2.Méthodes</i>	27

CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSION

<i>V.1. Résultats</i>	32
<i>V.2. Discussion</i>	37
Conclusion	41
Bibliographie	42

INTRODUCTION

Introduction

L'inflammation est l'ensemble des modifications tissulaires, vasculaires et humorales consécutives à des lésions cellulaires et tissulaires causées par les différents agents: physiques, chimiques ou microbiens. Elle se déroule dans le tissu conjonctif quel que soit l'étiologie et a pour but d'inactiver ou détruire les agents pathogènes, et puis réparer les effets de l'agression.

Cependant un excès de réactivité dans les tissus provoque une transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique.

Des problèmes de santé publique importants liés à des maladies inflammatoires chroniques telles que l'asthme et l'arthrite sont de plus en plus présents dans le monde.

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens comme l'aspirine. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent limiter leur utilisation à long terme. Dans les pays en voie de développement, les plantes possédant une activité anti-inflammatoire pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique anti-inflammatoire du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général.

En médecine traditionnelle, approximativement 80% de la population Africaine ont considéré les plantes médicinales la principale source pour leurs besoins de se soigner.

Notre travail est une contribution à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de recettes traditionnelles à base de deux plantes: *Fraxinus angustifolia* et *Galium mollugo*, en utilisant le test de l'œdème plantaire à la carragénine chez la souris.

PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LES COMPOSES PHENOLIQUES

CHAPITRE II : L'INFLAMMATION

CHAPITRE III : L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

CHAPITRE I :
LES COMPOSES PHENOLIQUES

I. LES COMPOSES PHENOLIQUES

I.1. BIOSYNTHESE DES COMPOSES PHENOLIQUES

I.2. CLASSIFICATION DES COMPOSES PHENOLIQUES

I.3 PROPRIETES BIOLOGIQUES

I. Les composés phénoliques

Les plantes produisent une énorme variété de produits naturels avec des structures extrêmement diverses. Ces produits sont communément appelés les métabolites secondaires (**Springob et Kutchan, 2009**).

Les polyphénols constituent le groupe de métabolites le plus large et le plus répandu du règne végétal, ils peuvent être conjugués avec un ou plusieurs résidu(s) sucré(s) lié(s) ou ils peuvent également être liés avec d'autres composés chimiques, tels que des acides carboxyliques, des amines ou des lipides. Des liaisons avec d'autres phénols existent également (**Martin et Andriantsitohaina, 2002**).

I.1. Biosynthèse

Les composés phénoliques sont issus de deux voies biosynthétiques : celle de l'acide shikimique et celle de l'acétate (**Martin et Andriantsitohaina, 2002**).

I.1.1. Voie de shikimate

La voie shikimate conduit en premier lieu, *via* l'acide shikimique, à la synthèse des acides aminés aromatiques (phénylalanine et la tyrosine) à partir du phosphoénolpyruvate et de l'erythrose-4-phosphate (**Bruneton, 2008**). Ces acides aminés servent de précurseurs à l'acide p-coumarique (**Richter, 1993**).

La désamination de la phénylalanine en acide cinnamique de la tyrosine en acide p-coumarique est catalysée par des enzymes spécifiques: la phénylalanine ammonia-lyase et la tyrosine ammonia-lyase. Dans le cas de la phénylalanine l'acide p-coumarique se forme en générale par hydroxylation de l'acide cinnamique grâce à un acide cinnamique 4-hydroxylase, qui est souvent associé à la phénylalanine ammonia lyase (**Figure 1**) (**Richter, 1993**).

I.2.2. Voie de polyacétate

La voie polyacétate conduit à la formation des composés polycyclique, par cyclisation et condensation de chaines polyacétate (poly- β -cetoesters) de longueurs variables (Figure1) (**Guignard, 1996; Bruneton, 2008**).

De plus, la diversité structurale des composés polyphénoliques, due à cette double origine biosynthétique est encore accrue par la possibilité d'une participation simultanée

des deux voies dans l'élaboration de composés d'origine mixte, les flavonoïdes. (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

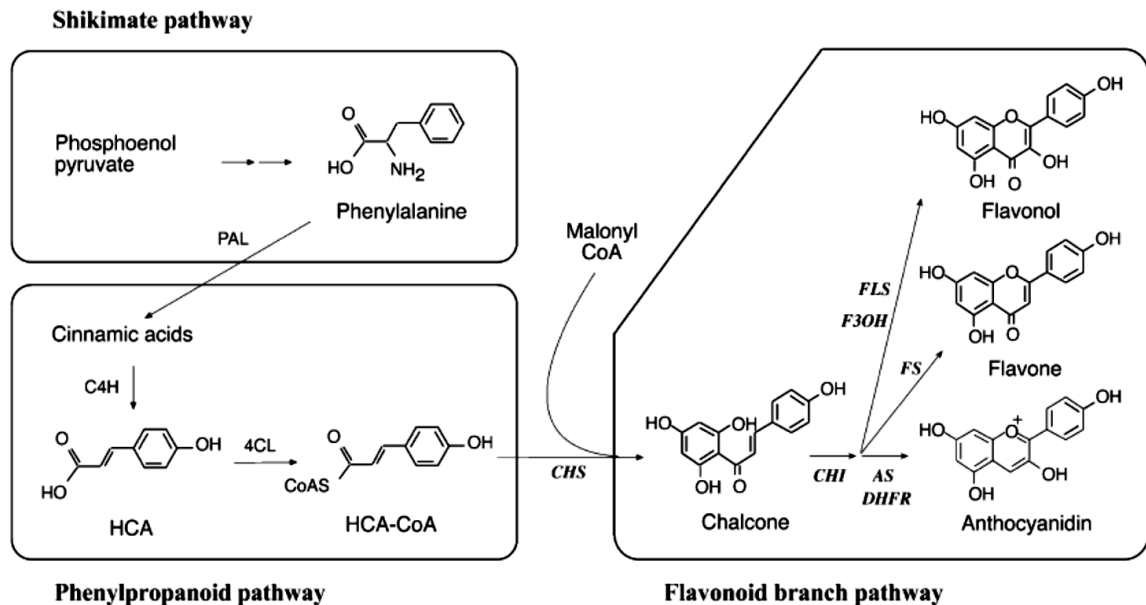


Figure n° 01: Les voies de biosynthèse des phyto-phénols (Sakihama et al., 2002).

I.2. Classification

La classification des composés phénoliques diffère d'un auteur à un autre. La première classification a été proposée par Gayon (1968) en se basant sur la structure moléculaire et le nombre d'atomes de carbone. Deshpandes et al., en 1986 ont divisé les composés phénoliques des plantes selon leur structure. En 1987, Rakipov les a classés selon le principe biogénétique. Richter en 1993, a proposé cinq groupes différents en se basant sur leur structure de base.

La classification suivie dans ce travail est celle décrite par Guignard en 1996, qui est basée sur l'origine biosynthétique des métabolites secondaires.

I.2.1. Dérivés de la voie de shikimate

Chez les plantes supérieures, un petit nombre de composés dérive directement du shikimate ou des composés en amont de la chaîne de biosynthèse (Guignard, 1996).

I.2.1.1- Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont des composés en sept atomes de carbones organisés en C₆C₁ provenant de l'acide cinnamique ou de l'acide benzoïque (dérivé de la cinnamate) (figure n°1).

✓ Acides phénoliques provenant de l'acide cinnamique

Ces acides sont des dérivés qui se forment à partir de l'acide cinnamique grâce à des substitutions au niveau de son cycle aromatique (**Richter, 1993**) (Figure n°2).

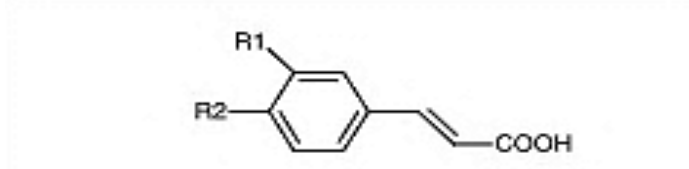


Figure n°2 : Structure chimique de l'hydroxycinnamique : R1=H et R2=OH: acide *p*-coumarique, R1=OH et R2=OH: acide caféique (**Negrao et Faria, 2009**)

✓ Acides phénoliques provenant de l'acide benzoïque

Ces acides sont des dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque, sont très communs aussi bien sous forme libre que combinée à l'état d'ester ou hétéroside (**Bruneton, 2008**) (Figure n°3)

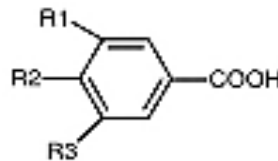


Figure n°3 : Structure chimique de l'acide hydroxybenzoïque : R1=OH, R2=OH et R3=OH: acide gallique (**Negrao et Faria, 2009**)

I.2.1.2. Coumarine

Les coumarines sont issues du métabolisme de la phénylalanine *via* l'acide shikimique par estérification et cyclisation, se formant par une substitution sur un cycle aromatique analogue à celle des dérivés de l'acide cinnamique. Presque toutes les coumarines sont substituées par un hydroxyle en position C7. (**Guignard, 1993; Richter, 1993; Bruneton, 2008**) (Figure n°4).

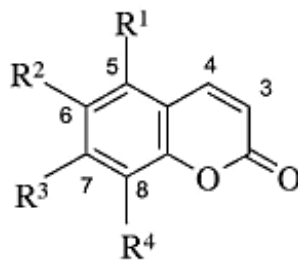


Figure n°4 : Structure chimique des coumarines (**Kostova, 2007**).

I.2.2. Dérivés de la voie de polyacétate (Flavonoïdes)

Les flavonoïdes sont les métabolites les plus distribués dans le règne végétal, formés à partir des acides aminés aromatiques phénylalanines et tyrosine et malonate (Pietta, 2000; Ghedira, 2005). Ces composés ont une structure fondamentale (le noyau flavan), qui se compose de 15 atomes de carbone, arrangés en deux noyaux aromatiques A et B liés par un autre noyau hétérocyclique C sous la forme C₆-C₃-C₆ (Figure n°5) (Pietta, 2000; Rita et Ana, 2009).

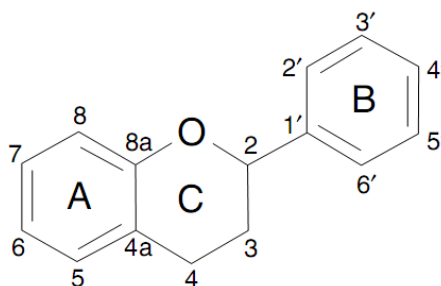


Figure n°5 : la structure basique des flavonoïdes (Irfan et al., 2006)

✓ Classification

Plus de 4000 composés de flavonoïdes différents ont été déjà identifiés dans la nature, la variation de position, du nombre et de la nature des substituants de ces composés expliquent leurs grande diversité dans la nature (Aders, 2002).

Les différentes classes de flavonoïdes se diffèrent par le niveau d'oxydation et le type de substitution de l'anneau C, pendant que les composés d'une même classe diffèrent par le type de substitution des anneaux de B et A (Pietta, 2000).

Et selon ces paramètres et la modification apportée aux flavonoïdes, on distingue plusieurs classes : les Flavones, les Isoflavones, les Flavanols, les anthocyanidines, les Chalcones.....etc (Irfan et al., 2006) (Tableau n° I).

Tableau I : Classification des flavonoïdes.

Flavonoïdes	Remarque	Structure (Heim, 2002)	Exemple (Heim, 2002)
Flavones	Présente des substitutions en positions C5, C7, C3' et C4', et une liaison C2-C3 insaturée (Bruneton, 2008)		R1=H; R2=OH: Apigenol R1=OH; R2=OH: Luteolol
Flavonones	Ont une liaison C2-C3 de moins que les Flavones (Richter, 1993)		R1 H; R2 H; R3 OH: Naringenol R1 OH; R2 OH; R3 OMe: Hesperetol
Flavanols	Dérivent des Flavonones par addition de OH en position 3 (Richter, 1993)		R1=H; R2=OH; R3=H: Kaempferol R1=OH; R2=OH; R3=H: Quercetol
Isoflavones	Proviennent d'une transposition secondaire du noyau aromatique en présentant une substitution du noyau benzénique en position 3 (Ghedira, 2006 ; Bruneton, 2008)		R1=H; R2=OH; R3=H: Daidzeol R1=OH; R2=OH; R3=H: Genisteol
Anthocyanidines	Sont des aglycones qui se distinguent des autres par des substitutions sur le cycle B (Richter, 1993)		R1=H; R2=H: Pelargonidol R1=OH; R2=H: Cyanidol
Chalcones	Dépourvues de l'hétérocycle central et caractérisées par la présence d'un chaînon carboné (Bruneton, 2008)		Xanthohumol

I.2.3. Tannins

On distingue, chez les végétaux supérieurs, deux groupes de tannins différents par leurs structure aussi bien que par leurs origine biogénétique : les tannins hydrolysables et les tannins condensés (**Bruneton, 2008**).

I.2.3.1. Tannins hydrolysables

Ces métabolites issues du métabolisme de l'acide shikimique (**Bruneton, 2008**) sont des esters d'un sucre (généralement le glucose) ou d'un alcool polyhydrique et d'un acide phénolique, pouvant être l'acide gallique dans le cas des tannins galliques, ou l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) et ses dérivés d'oxydation dans le cas des tannins ellagiques (**Derbel et Ghedira, 2005; Bruneton, 2008**) (figure n°6).

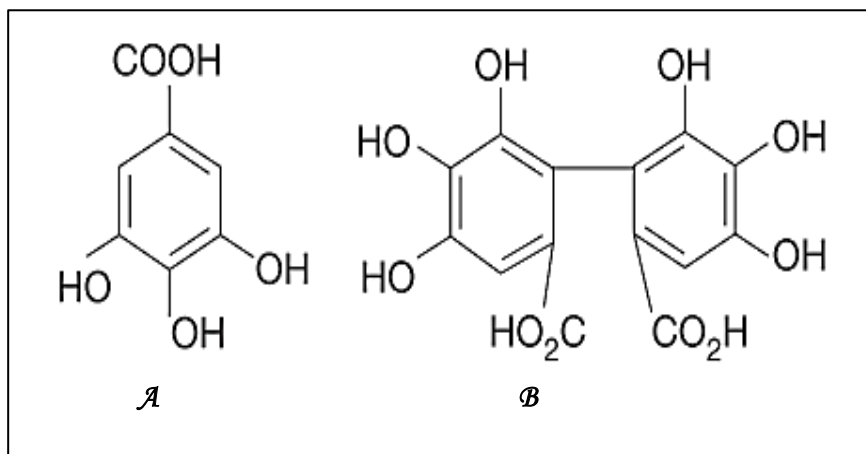


Figure n° 6: Structure de l'acide gallique (A) et de l'acide hexahydroxydiphénique (B) (**Derbel et Ghedira, 2005**).

I.2.3.2. Tannins condensés

Les tannins condensés sont des polymères flavaniques (**Derbel et Ghedira, 2005; Bruneton, 2008**) formés par des unités monomériques (flavan-3-ol) reliées par des liaisons interflavanique carbone-carbone (figure n°7) (**Bennick, 2002**).

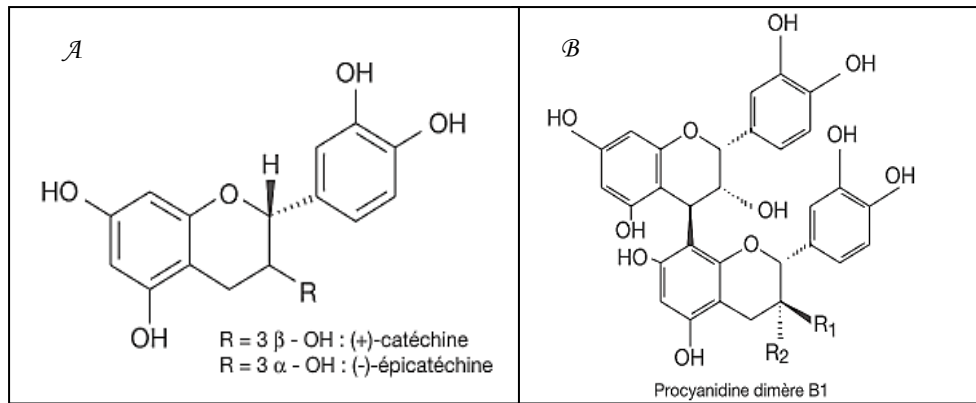


Figure n°7 : Structure de la catéchine, de l'épicatéchine (A) et d'un tannin condensé(B) (proanthocyanidol) (Derbel et Ghedira, 2005).

I.3 Propriétés biologiques

L'explication de l'efficacité supposée de nombreuses plantes médicinales repose en partie sur la présence de composés phénolique (Hennebelle et al., 2004). Ces derniers, possèdent de remarquables activités biochimiques et pharmacologiques dues essentiellement à leur pouvoir antioxydant (Djeridane et al., 2006) et à l'inhibition de certaines enzymes impliquées dans la genèse de certaines pathologies (Chang et al., 1994; Yoon et Baek, 2005). En effet, l'étude des antioxydants d'origine végétale suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement des maladies à caractères inflammatoires et cardiovasculaires (Olayinka et al., 2009).

Les polyphénols sont en effet capables d'abaisser la pression artérielle chez le rat (Yoon et Baek, 2005), d'empêcher l'oxydation des lipoprotéines à faible densité (LDL) (Kim et al., 2008), et de stabiliser les cellules immunitaires (Mantovani et al., 2006). Ils ont été décrits comme des anti-allergènes (Shohaib et al., 2011), des anti-thrombotiques et des anti-tumoraux (Martin et Andriantsitohaina, 2002) (Figure 8).

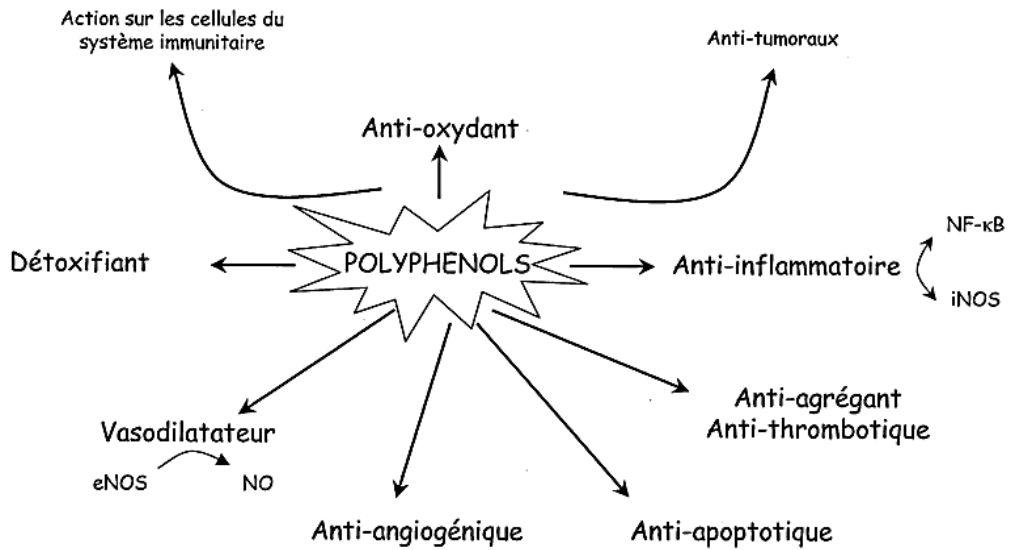


Figure n°08: Les activités biologiques des polyphénols
(Martin et Andriantsitohaina, 2002).

En phytothérapie, même si certaines indications sont communes à plusieurs classes de composés phénoliques, chaque classe chimique semble être utilisée pour des activités spécifiques (Hennebelle et al., 2004). (Tableau II)

Tableau II : Activités biologiques des composés phénoliques (Bahorun, 1997)

<i>POLYPHENOLS</i>	<i>ACTIVITES</i>
<i>Acides Phénols (cinnamiques et benzoïques)</i>	<i>Antibactériennes Antifongiques Anti-oxydantes</i>
<i>Coumarines</i>	<i>Protectrices vasculaires Anti-œdémateuses</i>
<i>Flavonoïdes</i>	<i>Anti-tumorales Anti-carcinogènes Anti-inflammatoires Hypotenseurs et diurétiques Anti-oxydantes</i>
<i>Anthocyanes</i>	<i>Protectrices capillaro-veineux</i>
<i>Proanthocyanidines</i>	<i>Effets stabilisants sur le collagène Anti-oxydantes Anti-tumorales Antifongiques Anti-inflammatoires</i>
<i>Tannins galliques et catéchiques</i>	<i>Une Anti-oxydantes</i>

CHAPITRE II:

INFLAMMATION

II. INFLAMMATION

II.1 LES FACTEURS DE L'INFLAMMATION

II.2 PROCESSUS INFLAMMATOIRE

II.3 BIOCHIMIE DE L'INFLAMMATION

I. INFLAMMATION

L'inflammation qui associe rougeur et tumeur, chaleur et douleur est une réaction de défense de l'organisme immédiate et transitoire face aux agressions (**Paul et Winyard; Guillonnet et al., 1998; Binard et Saraux, 2006**). Elle se traduit par un ensemble de réactions cellulaires et moléculaires locales et périphériques, déclenchées à partir d'un foyer afin de circonscrire l'agression, l'infection ou le traumatisme, il s'agit d'une prévention suivie d'une réparation nécessaire au retour de la fonction du tissu (**Raymondjean, 2007**).

Quel que soit le siège de l'inflammation et la nature de l'agent pathogène, le déroulement d'une réaction inflammatoire présente des mécanismes communs néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, l'organe où elle se déroule, le terrain physiologique de l'hôte.

Tous ces éléments conditionnent l'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel (**Roussellet, 2005**).

II.1- Les facteurs de l'inflammation

L'inflammation fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire (**Roussellet, 2005**).

Les médiateurs de l'inflammation comprennent le système enzymatique plasmatique, les cellules du système immunitaire et les produits pathogènes eux-mêmes (**Male, 2005**).

II.1.1 Facteurs étiologiques

Des agents exogènes ou endogènes (les antigènes, les auto-antigènes, les complexes immuns circulants, les cristaux formés dans les liquides biologiques) peuvent provoquer des réactions inflammatoires (**Bayes, 1997; Russo-Marie, 2000**).

Cependant, l'agent agresseur peut se présenter selon trois formes (tableau III) (**Rosso-Marrie, 2000**).

Tableau III : Evénement initiateur de l'inflammation (**Russo-Marrie, 2000**)

<i>Physique</i>	<i>Chimique</i>	<i>Infectieux</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>UV</i> ➤ <i>Radiations</i> ➤ <i>Traumatismes</i> ➤ <i>Corps étrangers</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Toxiques</i> ➤ <i>Antigènes</i> ➤ <i>Allergènes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Bactéries</i> <i>LPS</i> <i>paroi</i> <i>super antigènes</i> ➤ <i>virus</i> ➤ <i>levure</i>

UV : ultraviolet LPS : lypopolysaccharides

II.1.2 les médiateurs cellulaires

II.1.2.1 Les cellules phagocytaires

- ❖ **Les polynucléaires neutrophiles (PNN)** : sont produites dans la moelle osseuse, stimulés par des cytokines inflammatoire, ils migrent de la microcirculation sanguine vers le site inflammatoire par diapédèse (Figure 10) (**Binard et Saraux, 2006**).

Leurs différentes fonctions sont: la phagocytose, la régurgitation.

- ❖ **Les PN éosinophiles** : elles complètent l'action des neutrophiles, leurs différentes fonctions sont :
 - la phagocytose limitée (complexes immuns)
 - La libération de protéines enzymatiques (arylsulfatases, histaminases)
 (**Raynaud, 2008**)

- ❖ **Les PN basophiles et les mastocytes**

Le contenu enzymatique des polynucléaires basophiles et des mastocytes est comparable, or que ces dernières sont des cellules non circulantes présentes dans les tissus mais les polynucléaires basophiles sont présents dans le sang circulant.

Ces cellules jouent un rôle important dans les phénomènes vasomoteurs associés aux réactions inflammatoires grâce à la libération du contenu enzymatique de leurs granules cytoplasmiques; histamine et héparine (**Genetet et al., 2005**).

II.1.2.2 Les plaquettes

Elles jouent un rôle fondamental dans :

- l'hémostase par leur agrégation,
- la protéolyse de la matrice extracellulaire au niveau du site inflammatoire par dégranulation de leurs enzymes lysosomiales (hydrolases, cathepsines),
- la libération de dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes) ayant des actions locales (vasomotricité, attraction de polynucléaires) et des effets généraux (fièvre) (**Binard et Saraux, 2006; Raynaud, 2008**).

II.1.3 Les médiateurs d'origine cellulaire

- **Les amines vasoactives:** Les polynucléaires basophiles et les mastocytes libèrent de l'histamine; les plaquettes libèrent de la sérotonine, tous deux sont de puissants vasodilatateurs (**Genetet et al., 2005**).
- **Les Eicosanoïdes :** sont des médiateurs dérivés de l'acide arachidonique qui est libéré des membranes cellulaires par la phospholipase A2 (**Male, 2005**).
- **Les Radicaux libres:** Ils sont produits par la membrane plasmique des polynucléaires à la suite de l'activation de la NADPH oxydase qui produit l'ion super oxyde qui est transformé en hydrogène peroxyde (H_2O_2) par la super oxyde dismutase. Le H_2O_2 peut aussi réagir avec l'ion super oxyde pour donner le radical hydroxyle qui est un puissant oxydant (Figure X). Le H_2O_2 est dégradé par la catalase et la glutathion peroxydase.
- **Les Cytokines:** sont des médiateurs protéiques capables à la fois d'activation et d'inhibition du processus inflammatoire. Deux d'entre elles, l'interleukine-1 (IL-1) et le $TNF\alpha$, jouent un rôle majeur dans le déroulement de l'inflammation. Sous leur action, les cellules produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques, des radicaux libres ($NO\cdot$, $O_2\cdot$) qui sont directement responsables des signes de l'inflammation (**Jacqz-Aigrain et Guillonnet, 1998**).

II.2 Le mécanisme de l'inflammation

Les mécanismes de l'inflammation peuvent être regroupés selon la séquence et les manifestations cellulaires et tissulaires suivantes :

II.2.1 Phase vasculaire et plasmatique

Cette phase se traduit cliniquement par les quatre signes de l'inflammation aiguë: rougeur, chaleur, œdème et douleur. Elle comporte trois phénomènes: une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat) et une diapédèse leucocytaire (figure 9) (Rousselet, 2005).

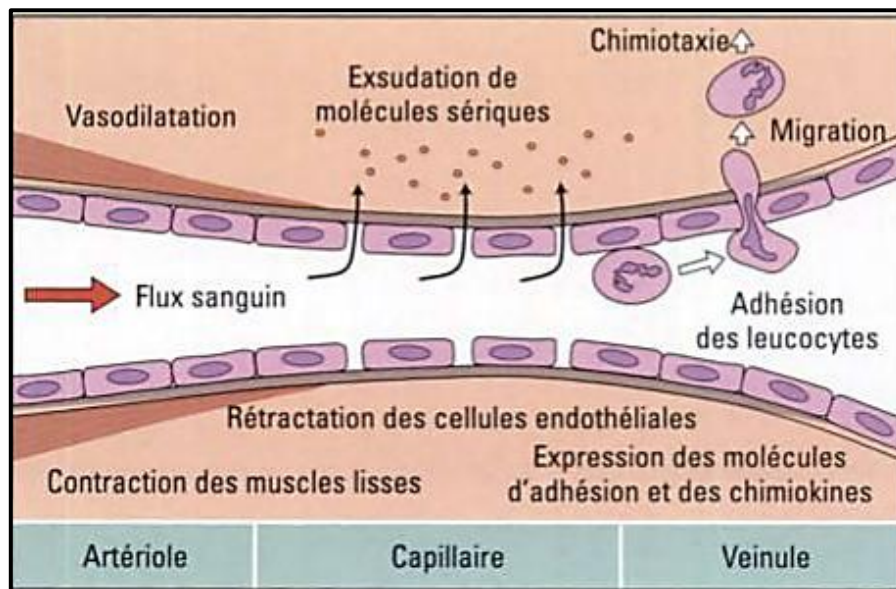


Figure n°09 : Les éléments de l'inflammation (Male, 2005).

-La congestion active : Elle se définit par l'augmentation de la quantité de sang artériel arrivant au site de l'inflammation suivie d'une vasodilatation et enfin un ralentissement du courant sanguin. Les principaux responsables de cette congestion active sont l'histamine et la sérotonine libérées par les mastocytes et les plaquettes, et l'activation du système des kinines, les prostaglandines en particulier PG2 qui potentialise les effets de l'histamine et de la bradykinine, enfin les fractions activées C₃ et C₅ du complément (Diebold *et al.*, 1995).

- **L'œdème inflammatoire** : L'œdème est riche en albumine, fibrinogène, facteurs de la coagulation, enzymes diverses, immunoglobulines (**Diebold *al.*, 1995**).
- **La diapédèse leucocytaire** : C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Les polynucléaires migrent pendant les 6 à 24 premières heures, puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes: marginalisations des leucocytes, leur adhérence aux cellules endothéliales, et le passage trans-endothélial de ces derniers (**Rousselet, 2005**).

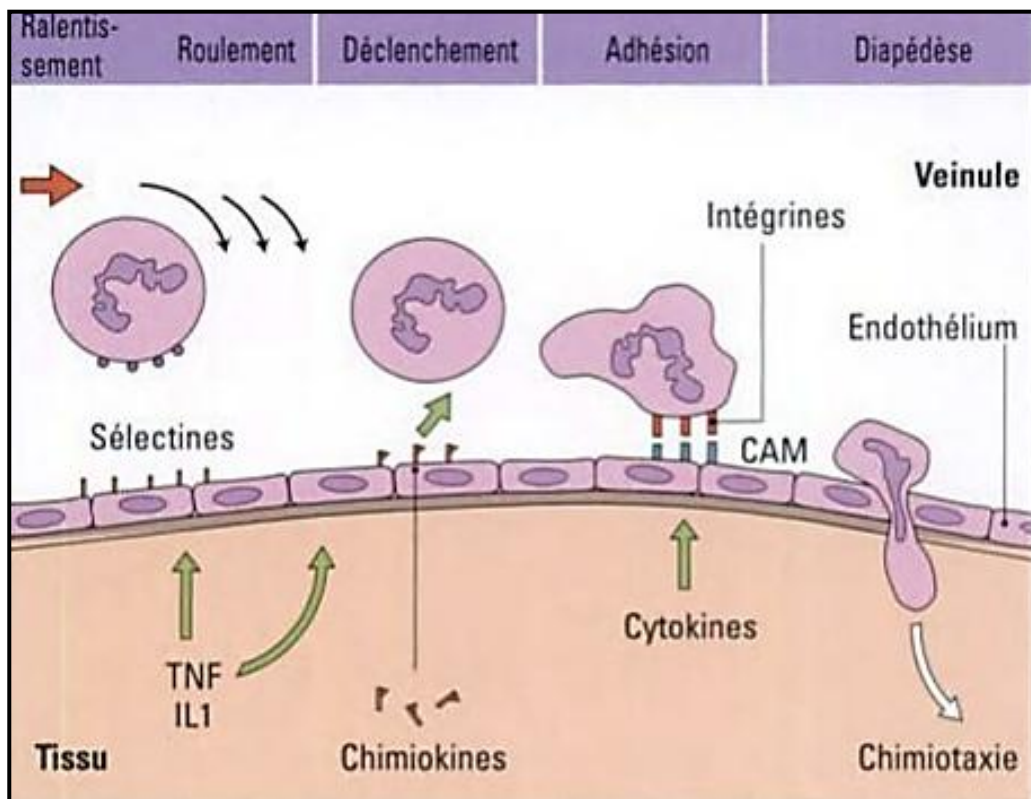


Figure n°10 : les étapes de migration des leucocytes dans les tissus (**Male, 2005**).

II.2.2 Phase cellulaire

L'afflux des cellules sur le site de l'inflammation est dans les environs d'une trentaine de minutes après une présence de polynucléaires neutrophiles plaqués le long des cellules endothéliales (**Genetet *et al.*, 2005**).

II.2.3 phase de régénération

Elle se traduit en plusieurs étapes :

- ✓ Elimination de l'agent causal et des débris cellulaires et tissulaires du foyer inflammatoire de façon interne (phagocytose, pinocytose); externe par les orifices naturels ou par formation d'abcès.
- ✓ Une cicatrisation (Cohen, 1986; Schorderet et al., 1998; Haslet et al., 2000).

II.3 Biochimie de l'inflammation

Les médiateurs vaso-actifs sont l'histamine et la sérotonine, les kinines, les prostaglandines et les leucotriènes.

II.3.1 L'œdème inflammatoire

Son origine est lié à l'association des mécanismes de congestion active qui provoque une augmentation de la pression hydrostatique d'où un passage d'une grande quantité d'eau et d'électrolytes, et à l'augmentation de la perméabilité capillaire, ce qui permet un passage non de sang de substances de poids moléculaires élevés L'histamine libérée localement par les mastocytes est responsable de cette rétraction des cellules endothéliales qui se gonflent et se globalisent par pénétration de liquide (Diebold et al., 1995).

II.3. La cascade des prostaglandines et des leucotriènes

Tous les stimuli inflammatoires provoquent la synthèse des prostaglandines et leucotriènes. La cascade des prostaglandines dépend initialement des deux formes enzymatiques dites COX1 et COX2 de la cyclo-oxygénase. COX1, présente à l'état basal dans la plupart des tissus, permet la synthèse des prostaglandines exerçant des fonctions physiologiques au niveau de l'estomac, du rein, etc. Alors que COX2, induite par les cytokines de l'inflammation, permet la synthèse des prostaglandines de l'inflammation, jouant un rôle vaso-actif et amplifient les phénomènes douloureux (figure 11).

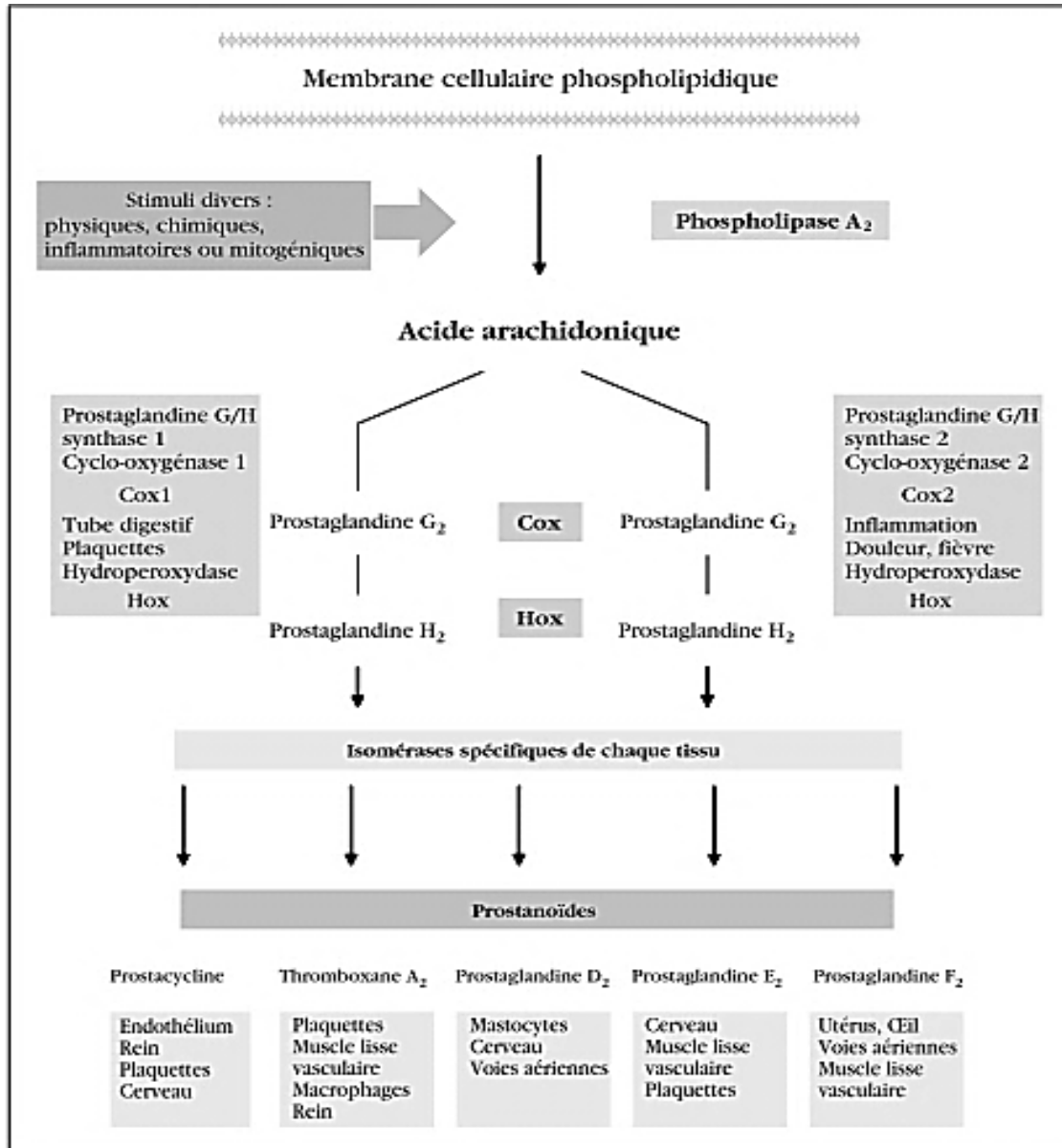


Figure n°11: Production et action des prostaglandines et du thromboxane.

Ces médiateurs lipidiques amphiphiles prostaglandine et leucotriène sortent de la cellule ou ils ont été formés et vont provoquer une série d'effets autocrines et paracrines par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques ils vont ainsi contribuer à la vasodilatation (pro-inflammatoire).

Cependant ces dérivés de l'acide arachidonique et quelques acides gras insaturés (acide linoléique, acide linoléique) pouvaient avoir des effets anti-inflammatoires, ces effets relèvent d'une action intracellulaire de ces médiateurs.

Cette dualité des effets pro et anti-inflammatoires serait régulée d'une manière spatiotemporelle (**Rosso-Marrie, 2000**).

CHAPITRE III:
ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

III. ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

III.1 LES ANTI-INFLAMMATOIRES SYNTHETIQUES

III.2 LES ANTI-INFLAMMATOIRES PHENOLIQUES

III. Activité anti-inflammatoire

Les substances à activité anti-inflammatoire sont destinées à contrôler l'excès de réaction spécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique, (Muster, 2005) et du fait de la grande variété des stimuli pathogènes (immuns, microcristaux, infections, corps étranger, traumatismes...) qui peuvent léser l'organisme, les anti-inflammatoires sont utilisés pour traiter toutes les pathologies à caractère inflammatoire, (Muster, 2005).

III.1 Les anti-inflammatoires synthétiques

Ces substances demeurent une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le cadre de la prescription médicale ou de celui de l'automédication, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques (Jouzeau, 2004).

Il existe deux grandes classes de médicaments possédant des effets anti-inflammatoires : les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les glucocorticoïdes.

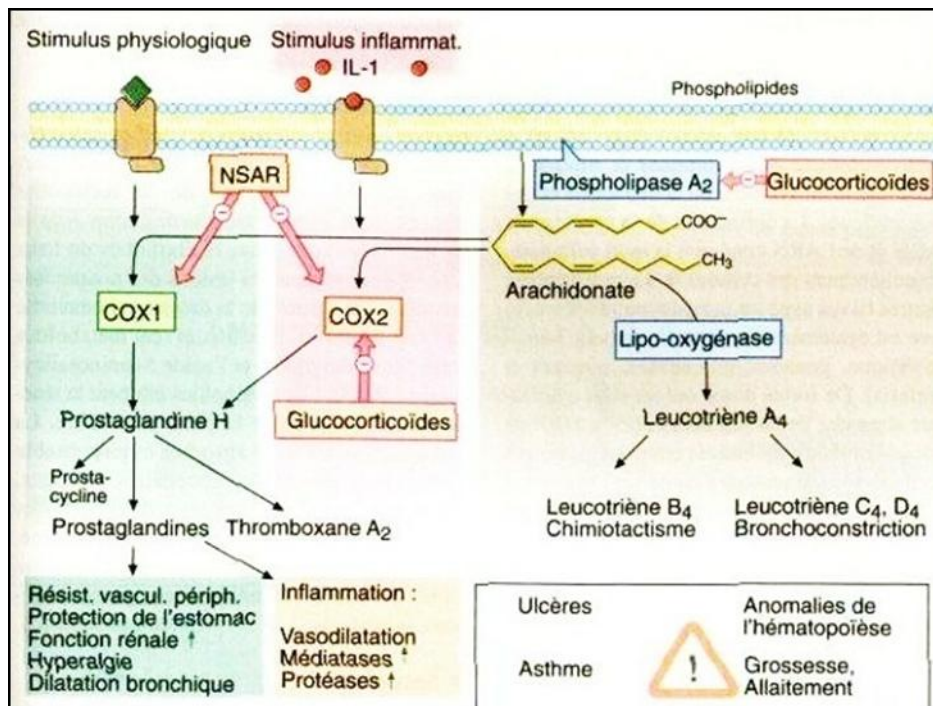


Figure n°12 : Les différents sites d'intervention des anti-inflammatoires synthétiques (Jacqz-aigrain et Guillonnet, 1998)

III.1.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont caractérisés par l'absence de structure chimique stéroïdienne, à l'inverse des corticoïdes. Ils sont classés en dérivés salicylés, dérivés indoliques, acides, arylcarboxyliques, dérivés oxicam, dérivés fénamates, dérivés pyrazolés et autres (Jacqz-aigrain et Guillonnet, 1998).

✓ Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action largement accepté des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens est l'inhibition de la conversion d'acide arachidonique en endoperoxides cyclique par l'enzyme cyclooxygénase (Blain, 2001).

L'inhibition des cyclo-oxygénases par les AINS a donc, d'une part, un effet anti-inflammatoire qui est principalement lié à l'inhibition de COX2, (Jacqz-aigrain et Guillonnet, 1998), d'autre part, réduit les effets physiologiques des prostaglandines (Burmester, 2000). Notant comme exemple le diclofénac qui agit de manière équivalente sur COX1 et COX2 (Jacqz-aigrain et Guillonnet, 1998).

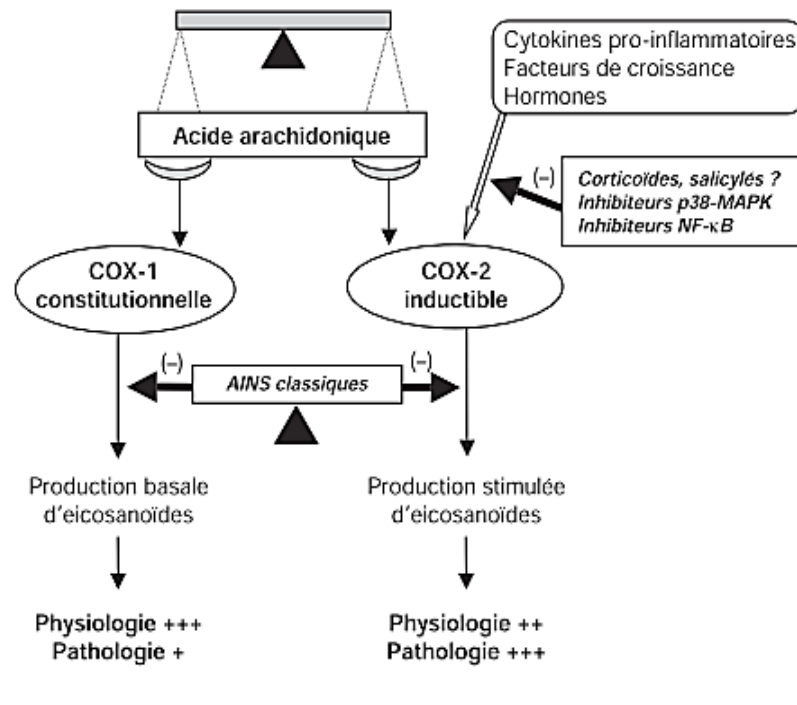


Figure n°13 : Modulation pharmacologique des enzymes de la cyclo-oxygénase (Jouzeau et al., 2004)

III.1.2 Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont dérivés par synthèse du cortisol. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives puissantes et une action minérale corticoïde réduite (**Jacqz-aigrain et Guillonnet, 1998**).

✓ Mécanismes d'action

Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les glucocorticoïdes sont capables d'inhiber toutes les phases de la réaction inflammatoire (**Muster, 2005**), Ils se lient à des récepteurs intracellulaires, le complexe formé agissant au niveau de l'ADN et modifiant la transcription de nombreux gènes. Dans le cadre de l'inflammation, les glucocorticoïdes inhibent la transcription des gènes de COX2 (alors qu'ils n'ont pas d'effet sur COX1), de la phospholipase A2 et inhibent donc à la fois la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes. Cela explique la grande efficacité des glucocorticoïdes sur les phénomènes inflammatoires. Les glucocorticoïdes réduisent aussi sur les migrations cellulaires vers le site inflammatoire, modulent les fonctions cellulaires des lymphocytes et macrophages et modifient la production des cytokines. (**Jacqz-aigrain et Guillonnet, 1998**)

III.2 Les anti-inflammatoires phénoliques

Le traitement des maladies à caractères inflammatoire par les molécules synthétiques entraîne chez les patients des perturbations métaboliques tel que l'ulcère (**Bjarnason et al., 1993**), perturbation de la fonction rénale (**Triebkorn et al., 2004**), suppression de la réponse aux infections (**Steinmeyer, 2000**), ostéoporose (**Falcini et al, 1996**), cataractes (**Foster et Barrett, 1993**). Les molécules d'origine végétale ont été étudiées et ont prouvé leur effet anti-inflammatoire dans des modèles *in vitro* et *in vivo* (**Gupta et al., 2006; Subhan et al., 2007; Patra et al., 2010; Goetz, 2011; Valli, 2012; Chouhan et al., 2012**). Les polyphénols ont été largement étudiés pour leur activité préventive ou curative de l'inflammation (**Nigrao, 2009**). Ces derniers peuvent moduler la cascade des événements inflammatoires et agissent selon plusieurs mécanismes.

III.2.1 Inhibition des enzymes pro-inflammatoires

Plusieurs études ont démontré que les polyphénols sont capables d'inhiber certaines enzymes impliquées dans la genèse de la réaction inflammatoire, les principaux sites d'action sont la phospholipase A₂, les cox et la 5-LPO (Ferreira and Vane, 1974; Chang et al., 1994; Yoon et Baek, 2005) (Figure 13). L'inhibition de PLA 2 provoque le blocage de la production des médiateurs inflammatoires provenant du métabolisme des acides aminés (Nigrao, 2009).

Les flavonoïdes exhibent différents effets inhibiteurs sur la Nitrite oxyde synthétase inducible (NOSi), la quercétine régulaît l'expression de la NOSi au niveau traductionnel, en inhibant la production du NO (Santangelo et al., 2007). De nombreux travaux ont indiqué que les flavonoïdes exercent un effet inhibiteur sur le métabolisme de l'acide arachidonique (Ferrandizet al., 1990) tel que la chryisine, apigénine, phloretine, lutéoline, morine, galangine et catéchine en inhibant l'activité de la cyclooxygénase-2 (Landolfi et al., 1984; Gabor, 1986; Han et al., 2005; Girotti-Chanu, 2006; Yang et al., 2009). La quercitine régulaît négativement l'expression de la COX-2 dans les macrophages (Miyak et al., 1997) et elle bloque l'action des LPO (Stavric, 1994). Les bioflavonoïdes sont un groupe de flavonoïdes qui exercent un puissant effet inhibiteur sur la PLA₂ (Middleton et al., 2000).

III.2.2 Activité antioxydant

Les polyphénols possèdent de remarquables activités biochimiques et pharmacologiques dues essentiellement à leur pouvoir antioxydant (Djeridane et al., 2006)

Il est connu dans la littérature que les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote sont impliquées dans plusieurs maladies impliquant un processus inflammatoire (Beaurova and Bezek, 1999; Rahman, 2002; Horton, 2003 ; Afonson et al., 2007). Ces molécules provoquent des lésions au niveau du tissu environnant par oxydation directe et initient la lipoperoxydation provoquant une destruction membranaire (Kanner et al., 1987).

Les espèces réactives de l'oxygène activent la matrice métallo protéique (collagénase) causant des dommages observés dans de variables réactions arthritiques. Ainsi les agents scavengers de ces espèces peuvent être utilisés dans le traitement de l'inflammation (Gutteridge, 1995).

La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydant et leur capacité à piéger les radicaux hydroxyles (OH) les anions super-oxydes (O_2^-) et le radical NO, grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) fortement réactif (Ghedira, 2005), selon la réaction suivante :



La phagocytose qui accompagne une infection est suivie d'une production d'espèces oxygénées réactives par les neutrophiles ce qui va promouvoir l'inflammation (Ward, 1994). Il est intéressant de noter que de nombreux flavonoïdes sont capables de contrer cette production d'espèces oxygénées (Limass et al., 1993). Les flavonoïdes inhibent également l'adhésion et l'agrégation des plaquettes (Roengsumran et al., 2000).

III.2.3 Action sur les facteurs de transcription

Il a été montré que les flavonoïdes sont capables d'inhiber d'autres médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire comme la protéine C réactive ou les molécules d'adhésion. La modulation de la cascade des événements moléculaires menant à une surexpression de ces médiateurs est initiée par l'inhibition du facteur de transcription tel que NF-kB et AP-1 à travers l'inhibition de la protéine kinase impliquée dans la transduction du signal (Figure 14).

Des études *in vitro* ont confirmé que les flavonoïdes tel que la quercitrine inhibent la production du NO et l'expression de la NOSi (González-Gallego et al., 2007).

Par ailleurs, les flavonoïdes sont susceptibles de diminuer la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes (Middleton et Drzewiecki, 1984).

Les flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes B et T, cet effet antiprolifératif pourraient s'expliquer par la capacité des flavonoïdes à inhiber l'activité de certaines enzymes impliquées dans l'inflammation protéines kinases (protéine Kinase C ou protéine tyrosine kinase) (Mookerjee et al., 1986; Namgoong et al., 1994).

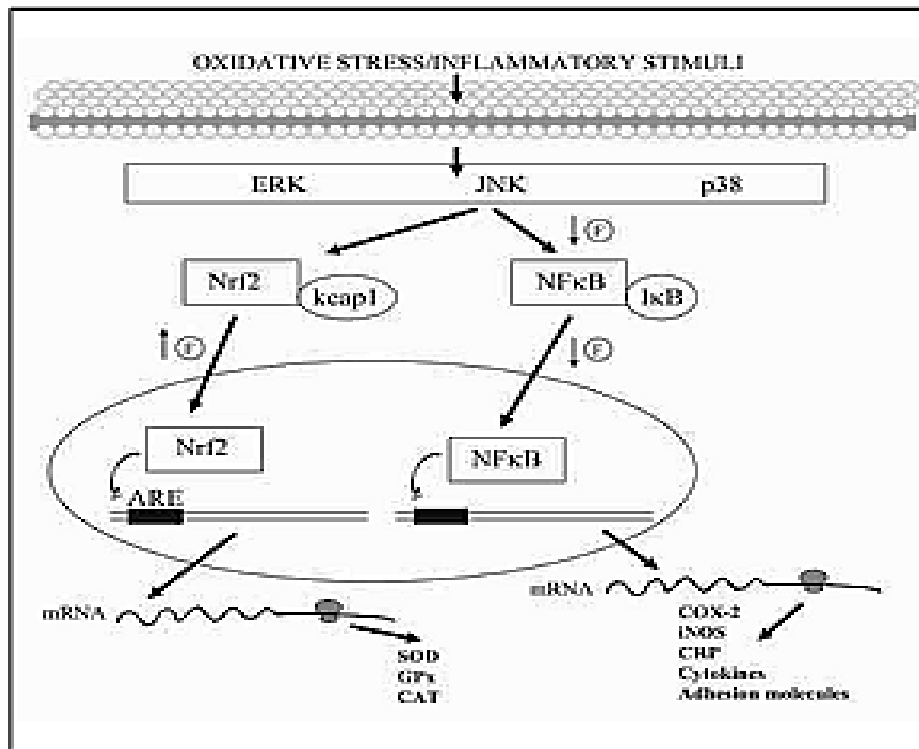


Figure14 n° : Un modèle schématique de quelques effets anti-inflammatoire des flavonoïdes
(González-Gallego et al., 2007)

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES

IV.1. MATERIEL

IV.1.1. MATERIEL VEGETAL

IV. 1.2. MATERIEL ANIMAL

IV.1.3. APPAREILLAGE ET REACTIF

IV.2.METHODES

IV.2.1.PREPARATION DES EXTRAITS

IV.2.2. TEST DE TOXICITE AIGÛE

IV .2.3. EVALUATION IN VIVO DE L 'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

IV.2.4. ANALYSE STATISTIQUE

IV. Matériels et méthodes

IV.1. Matériels

IV.1.1. Matériel végétal

IV.1.1.1. *Fraxinus angustifolia*

- **Description botanique**

Le frêne un arbre qui atteint de 8 à 15 m de haut, à écorce lisse de couleur grise, ses feuilles composées, sont disposée 5 à 9 folioles opposées, un peu étroites et dentées. Ses fleurs forment des bouquets latéraux assez fournis, rougeâtre et sans pétales ni sépales. Ses fruits tombent en grappes. Le fruit est une graine prolongée d'une longue aile. (Khadem, 2000)

- **Classification**

Règne : Végétal

Embranchement : Spermaphytes

Sous embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Sous-classe : Astéridées

Ordre : Oléacées

Famille : Fraxinus

Genre : Angustifolia

Espèce : *Fraxinus angustifolia*

Appellation local : Dardar, mesharouane, lessane et acefour (arabe) ; Taslen, Aslène (berbère)

Appellation commune : Le Frêne ; frêne oxyphylle (Rameau et al., 1989).



Figure n°15 : Photographie des feuilles de *Fraxinus angustifolia*

- **Effets et usages médicinaux**

Quelques espèces trouvent l'application dans la médecine, les feuilles sont principalement recommandées contre la fièvre et les rhumatismes (Kostova et Iossifova, 2007), Les extraits et les métabolites de *Fraxinus* se sont avérés à posséder des activités régénératrices de peau, anti-inflammatoires, modulatrice immunitaire, antimicrobiennes, antioxydants, dans la prévention des dommages photodynamiques et activité

antiallergique, aussi c'est un diurétique et un effet purgatif doux et laxatif (Calis et al., 1993). En Ecosse, la tradition exigeait que l'on donne aux nouveau-nés une cuillerée à café de sève de frêne (Paul, 2001).

L'écorce du frêne américain (*Fraxinus americana*) est employée comme fortifiant amer et astringent. Plusieurs espèces de frêne produisent une sève nourrissante utilisée comme laxatif pour les enfants. Le frêne-ome (*Fraxinus omus*), connu pour son action antioxydant, est cultivé en Europe du Sud pour sa sève (Paul, 2001).

- **Habitat**

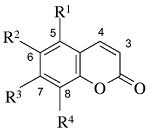
Le frêne oxyphyllé est présent en région méditerranéenne dans le sud de l'Europe, l'ouest de l'Asie (jusqu'à l'ouest de l'Iran) et dans le nord de l'Afrique. Il est généralement présent dans la vallée au bord des rivières pour son besoin d'humidité et sa préférence des soles ayant un pH basique (Rameau et al., 1989).

- **Composition chimique :**

Le genre *Fraxinus* est une source riche en composés phénoliques biologiquement actifs, dont plusieurs ont été identifiés comprenant des coumarines (Tableau IV), des secoiridoids, des phenylethanoids, des flavonoïdes (la rutine, l'astragaline et la nicotiflorine) et des lignanes.

Ce qui prouve que les futures investigations phytochimiques et biologiques sur l'espèce de *Fraxinus* sont de grandes importances (Iossifova et al., 1997; Kostova et Iossifova, 2007).

Tableau IV : les types de coumarines présents dans les extraits de *Fraxinus angustifolia*.

	R1	R2	R3	R4
Esculetin	H	OH	OH	H
Esculin	H	OGLc	OH	H
Cichoriin	H	OH	OGLc	H
Fraxine	H	OMe	OH	OGLc
Fraxinol	OMe	OH	OMe	H

IV.1.1.2. *Galium mollugo*

- **Description botanique**

Plante vivace et rampante de 20-80 cm à feuilles étroites d'un vert foncé en verticilles et à minuscules fleurs blanches disposées en touffes (80 cm de haut). La tige anguleuse et plusieurs petites feuilles (3) disposées en verticilles autour cette tige. Elles sont cinq fois plus longue que large, les fruits sont assez gros, glabres (Rohfritsch, 1967; Paul, 2001).



- **Classification :**

Figure n°16 : photographie de la plante *Galium mollugo*

Règne	Planta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Rubiales
Familles	Rubiaceae
Genre	<i>Galium</i>
Espèce	<i>Galium mollugo</i>
Nom commun	Gaille-Lait, Caille-lait blanc, Gaillet mollugine, Mollugine
Nom vernaculaire arabe	Mokhatiralhalib
Nom targui ou berbère	Fwawa (Paul, 2001)

- **Effets et usages médicaux**

Diurétique efficace, le gaillet blanc est souvent prescrit en cas d'affections cutanées comme la séborrhée, l'eczéma et le psoriasis, mais aussi contre les œdèmes des glandes lymphatiques. Elle est diurétique, sudorifique et antalgique et est utilisée pour soigner les calculs rénaux et d'autres troubles urinaires.

Autrefois, on la disait même efficace contre le cancer. En homéopathie, contre les gonflements des glandes et les enflures (**John et Ogle,1862**). La plante est antispasmodiques, contre l'épilepsie et l'hystérie (**Perroti et al., 1999**).

- **Habitat**

La plante est très commune, se rencontrant dans les lisières, les broussailles, chemins, prairies et pentes jusqu'à 2100m. Aime les sols secs, alcalins (**Rohfritsch, 1967**). Elle est répandu en Europe et en Amérique du Nord, le gratteron pousse dans de nombreuses autres régions tempérées, notamment en Australie, On la cueille à la fin du printemps, juste avant la floraison (**Paul, 2001**).

- **Composition chimique**

La plante est riche en Iridoïdes (notamment de l'aspéruloside, légèrement laxatif), anthraquinones (uniquement dans la racine), acides polyphénoliques, tanins et flavonoïdes.

Parmi les polyphénols et flavonoïdes, on trouve l'acide Chlorogénique, acide Caféique, acide Ferulique , acide Coumarique, Rutine, acide Rosmarinique, Luteoline et Quercetol (**Danila et al., 2011**)

IV.1.2. Matériel animal

- Pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des extraits de plantes sélectionnées, nous avons utilisé des souris albinos, pesant $30 \pm 3g$, provenant des centres d'élevage de l'institut pasteur.

- Conditions d'élevage : Dès leur réception les animaux ont été répartis dans des cages et ont été placées dans une animalerie soumises à un cycle jour/nuit de 12 heures d'éclairage et de 12 heures d'obscurité et maintenue à une température de $23 \pm 2^{\circ}C$.

L'eau et l'aliment sont fournis à volonté.



Figure n° 17 : Lieu d'élevage des souris au laboratoire d'expérimentation animal.

IV.1.3. Appareillages et réactifs

- ✓ Une balance électronique
- ✓ Sonde de gavage
- ✓ Seringue de 1 ml gradués au centième et 2,5 ml
- ✓ Un micromètre digital
- ✓ Un chronomètre
- ✓ Une solution de carragénine
- ✓ Une solution de diclofénac sodique

IV.2. Méthodes

IV.2.1. Préparation des extraits

-**La récolte** : La récolte des feuilles de *Fraxinus angustifolia* et sommité fleuris *Gallium mollugo* ont été réalisées en mois de juin et mois de mars, dans la forêt d'Azru n Bechar à Amizour wilaya de Bejaïa et à la forêt de Ziama wilaya de Jijel, respectivement.

- **Le Séchage** : Les feuilles de *Fraxinus angustifolia* et sommité fleuris *Galium mollugo* ont été séchées à l'étuve (40°C) afin d'éliminer toute trace d'humidité.

-**Broyage** : A l'aide d'un broyeur électrique les feuilles des deux plantes ont été broyées afin d'obtenir une poudre fine.

-**Tamissage** : La poudre obtenue a été tamisée pour récupérer une poudre très fine d'un diamètre inférieur à $63\mu\text{m}$, cette poudre a été préservée dans des flacons en verre fermés et stockés à l'abri de la lumière.

- **Extraction**

C'est une extraction sélective avec plusieurs solvants selon le protocole de Chiang et ces collaborateurs avec quelques modifications (figure18) 600g de poudre de plante ont été macérés dans de l'éthanol avec un rapport de 1:6 (P/V) pour la poudre de feuilles de *Gallium Mollugo* et 1:4 (P/V) pour la poudre issue des feuilles de *Fraxinus angustifolia*. Le mélange a été laissé sous agitation pendant 24h. Le surnageant a été centrifugé puis séché à l'aire libre à une température ambiante. L'extrait éthanolique obtenu a été remis dans un mélange eau/acétate d'éthyle avec un rapport de 1:3 (V/V). Après séparation et séchage, la phase organique de l'éthyle acétate subit une extraction avec un mélange chloroforme /eau avec un rapport de 1:3 (V/V) (Chiang et al., 1994).

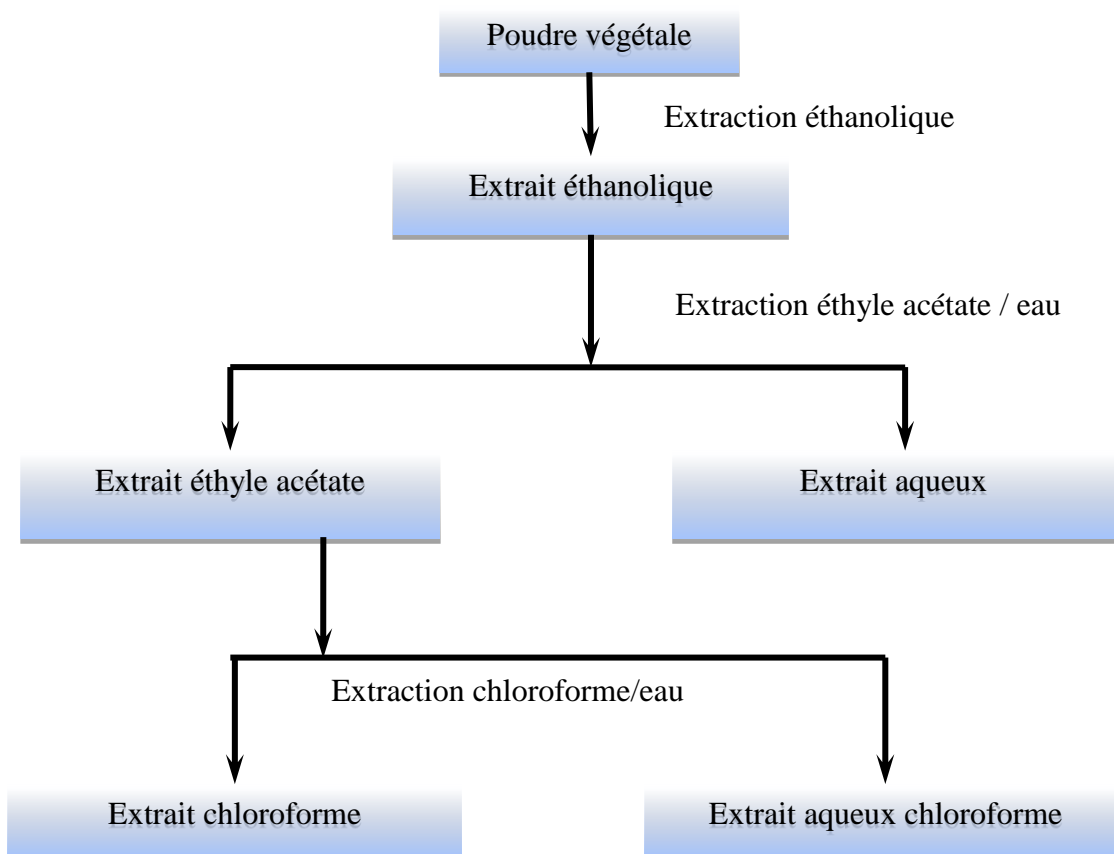


Figure n°18 : Schéma récapitulatif de l'extraction (Chiang et al., 1994).

IV.2.2. Test de toxicité aigüe

Le test de toxicité aigüe de l'extrait a été réalisé selon la méthode décrite par OECD (Organisation of Economic Coopération and Développement) in (Paschapur *et al.*, 2009). Deux lots de six souris à poids homogènes ont reçus par administration intra-gastrique 10ml/kg de la solution d'extrait à une concentration de 200mg/Kg.

Après administration de l'extrait, les animaux ont été observés pendant les trois premières heures pour toutes manifestations de toxicité, augmentation dans l'activité locomotrice, salivation, convulsion, coma et mort. Ces observations ont été faites régulièrement jusqu'à 24 heures (Ghose, 2005).

IV.2.3. Evaluation de l'activité anti inflammatoire *in vivo*

L'activité anti-inflammatoire des extraits des deux plantes sélectionnées, a été étudiée selon la méthode de Winter et ses Collaborateurs, 1963 (in Okokon *et al.*, 2006; Sonogo *et al.*, 2006), en provoquant un œdème aigu par injection d'une solution de carragénine préparée dans de l'eau physiologique au niveau de la région sub-plantaire de la patte gauche postérieure de la souris (figure19).



Figure n°19 : Injection de la carragénine au niveau de la patte postérieure gauche d'une souris.

Une heure avant l'injection de la carragénine, les différents lots de six souris ont reçu par administration intra-gastrique les différentes solutions (figure 20).

- ✓ Le lot contrôle négatif (Témoin) a reçu de l'eau physiologique (NaCl à 0,9%) ;
- ✓ Le lot test (Extrait) a reçu l'extrait de plantes à une dose de 200 mg/kg ;
- ✓ le lot de contrôle positif (Standard) a reçu le Diclofénac à une dose de 50 mg/kg.

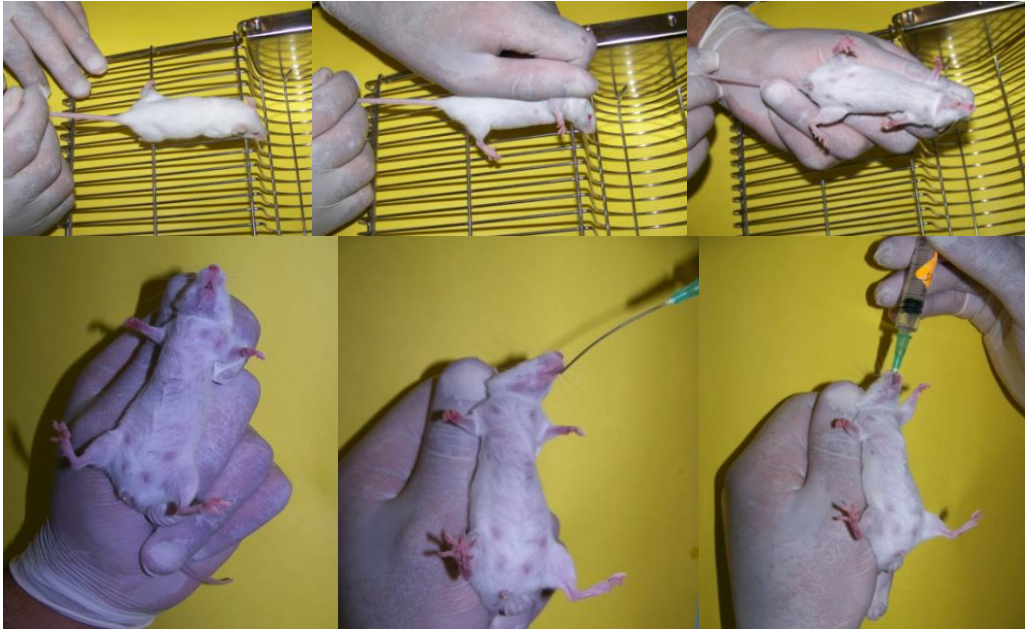


Figure n° 20 : Les différentes étapes d'une administration intra-gastrique.

Le diamètre de la patte a été mesuré, à l'aide d'un micromètre digitale (Figure 21), avant et après induction de l'œdème à des intervalles d'une heure, pendant six heures.

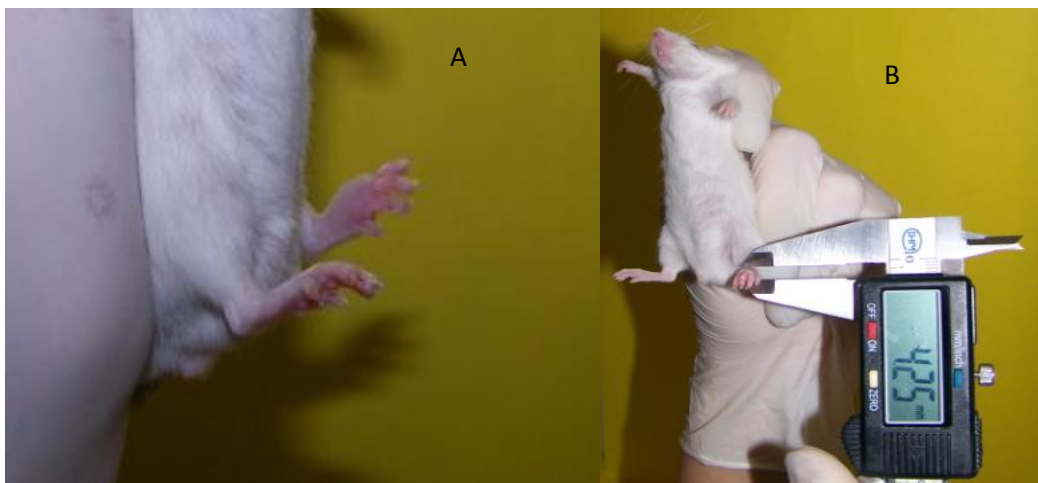


Figure n° 21 : Photo d'œdème au niveau de la patte gauche de la souris (A) et la mesure du diamètre de l'œdème (B).

L'importance de l'évolution de l'œdème a été estimée par la détermination des pourcentages d'augmentation moyens de l'œdème en fonction du temps, calculés selon la formule suivante :

$$\% \text{ Augmentation d'œdème (\%AUG)} = [(D_n - D_0) / D_0] \times 100$$

D₀ : le diamètre initial de la patte avant de provoquer l'œdème ;

D_n : le diamètre de la patte au temps t après l'injection de la carragénine.

L'activité anti-inflammatoire des solutions testées a été estimée par la détermination du pourcentage d'inhibition de l'œdème, calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = 100 \times [(\% \text{AUG contrôle négatif} - \% \text{AUG traité}) / \% \text{AUG contrôle négatif}]$$

IV.2.4. Analyse statistique

Les résultats de l'ensemble des tests réalisés sont exprimés en moyenne plus ou moins l'erreur type. En utilisant le logiciel Statistica, les moyennes ont été comparées par l'analyse de la variance (ANOVA). Une différence significative est représentée à un $p \leq 0,05$.

CHAPITRE V : RESULTATS & DISCUSSION

V.1 Résultats

V.1.1 Toxicité aigüe

Les observations réalisées sur les lots ayant subi le test de toxicité ont révélé que la dose de 200mg/kg n'est pas toxique pour les souris, vu qu'aucun cas de mortalité n'a été révélé et l'absence de toutes anomalies comportementales ou autres symptômes indésirables. Ce qui nous permet de tester l'extrait éthanolique de *Fraxinus angustifolia* et l'extrait aqueux chloroforme de *Galium mollugo* à la dose de 200mg/kg pour évaluer leurs activité anti-inflammatoire.

V.1.2 Activité anti-inflammatoire

Fraxinus angustifolia et *Galium mollugo* sont des plantes utilisées dans la médecine traditionnelle pour traiter les pathologies à caractères inflammatoires. Cette étude a pour but d'évaluer au laboratoire l'activité anti-inflammatoire des feuilles de *Fraxinus angustifolia* et les sommités fleuries celle de *Galium mollugo*, en réalisant le modèle de l'inflammation aigüe de la patte de souris induite par la carragénine, et pour cela nous avons testé sur ce modèle les extraits éthanolique de *Fraxinus angustifolia* et l'extrait aqueux chloroforme de *Galium mollugo* à une dose de 200 mg/kg administré par voie intra-gastrique, et les résultats obtenus ont été comparés à ceux du diclofénac utilisé comme référence.

V.1.2.1 *Fraxinus angustifolia*

L'injection d'un volume de carragénine préparé dans une solution saline isotonique (NaCl, 0,9%), sous l'aponévrose postérieur gauche des souris albinos, induit la formation d'un œdème visible à l'œil nu (Figure 22).



Figure n° 22 : Photo de l'œdème formé après l'injection de la carragénine

L'œdème a été déterminé par une augmentation progressive du diamètre de la patte (Tableau V) et caractérisé par un pourcentage d'augmentation qui est plus important chez

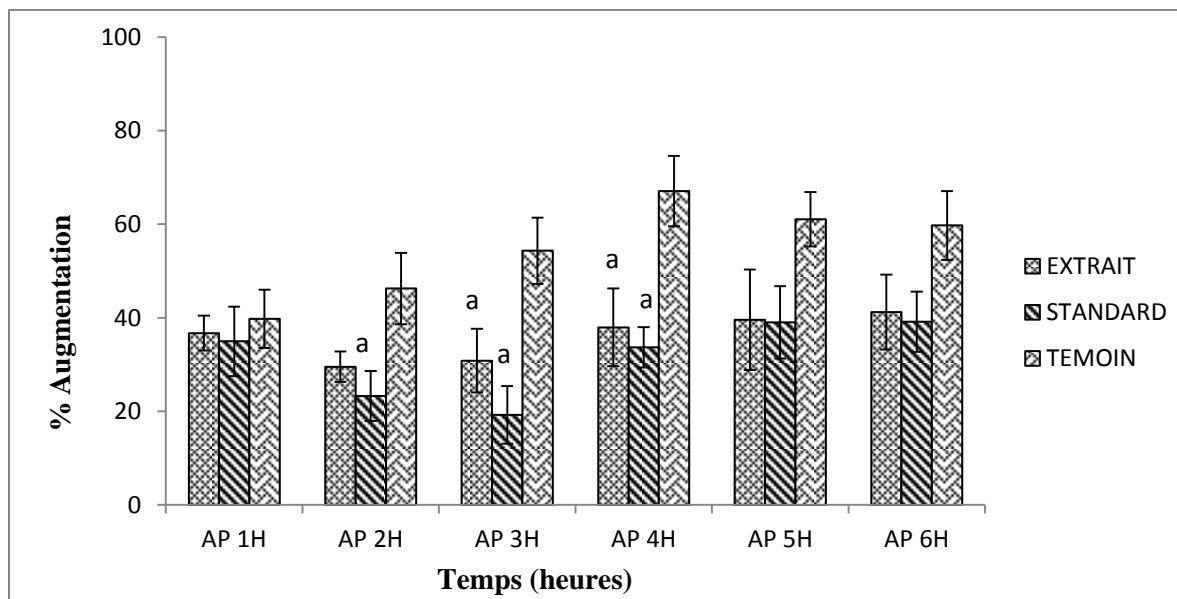
le lot de contrôle négatif, et est significativement diminué en présence de l'extrait et du diclofénac (Figure 23). L'activité anti-inflammatoire des solutions de traitement a été évaluée par la détermination du pourcentage d'inhibition de l'œdème caractéristique de chaque substance testée (Figure 24).

Tableau V: Diamètre de la patte après injection de la carragénine et traitement par l'extrait éthanolique de *F. angustifolia* et le diclofénac.

Lots	Diamètre de la patte (mm)						
	av inj	AP 1H	AP 2H	AP 3H	AP 4H	AP 5H	AP 6H
Extrait	2,28±0,075	3,12±0,099	2,96±0,126	2,97±0,130	3,14±0,191*	3,17±0,234	3,21±0,172
Standard	2,34±0,044	3,16±0,181	2,88±0,102	2,78±0,119*	3,13±0,105*	3,24±0,134	3,25±0,104
Témoin	2,17±0,076	3,02±0,093	3,16±0,093	3,34±0,141	3,62±0,160	3,49±0,111	3,46±0,137

AV INJ : avant injection. AP : après injection. Les résultats sont exprimés en Moyenne ± erreur type, n=6 dans chaque lot.

* représente des différences significatives par rapport au témoin à $p < 0,05$



AV INJ : avant injection. AP : après injection. Les résultats sont exprimés en Moyenne ± erreur type, n=6 dans chaque lot.

La lettre alphabétique (a) représente des différences significatives par rapport au témoin à $p < 0,05$

Figure n° 23 : Pourcentages d'augmentation de l'œdème induit par la carragénine en fonction du temps lors du traitement par l'extrait de *F. angustifolia* et le diclofénac.

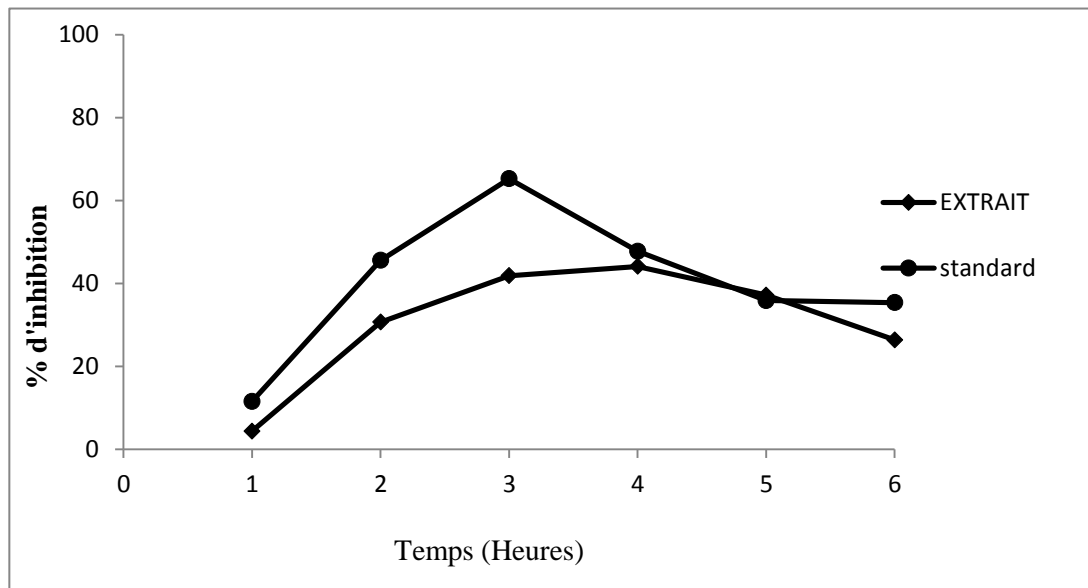


Figure n° 24 : Pourcentage d'inhibition de l'inflammation par l'extrait éthanolique de *Fraxinus angustifolia* et le diclofénac.

Chez le groupe témoin, une grande sensibilité envers la carragénine se présente, par une augmentation de l'œdème qui est proportionnelle au temps, cette augmentation s'élève de $39,79 \pm 6,234\%$ à $67,09 \pm 7,076\%$ dans les quatre premières heures, mais une légère diminution caractérise les heures qui suivaient ($59,73 \pm 7,076\%$ à la sixième heure). Le lot traité par le diclofénac se manifeste par une diminution de la progression de l'œdème durant les trois premières heures (diminue de $34,95 \pm 7,412\%$ à $19,24 \pm 6,142\%$), avec une faible augmentation de ce dernier jusqu'à la sixième heure ($39,15 \pm 6,427\%$). Le diclofénac est caractérisé par un pourcentage d'inhibition maximal après trois heures ($65,31 \pm 8,078\%$), ce dernier se stabilise à partir de la cinquième heure à $35,42 \pm 11,263\%$. Cette évolution de l'œdème est significativement analogue à celle du lot traité par l'extrait éthanolique des feuilles de *Fraxinus angustifolia*, dont on observe une variation des pourcentages d'augmentation allant de $36,72 \pm 3,713\%$ à $41,23 \pm 8,002\%$ de la première à la sixième heure, respectivement. Une inhibition maximale de l'œdème par l'extrait ($44,13 \pm 11,946\%$) a été enregistrée à la quatrième heure. L'augmentation de l'œdème est significativement diminuée chez les groupes traités par l'extrait et le diclofénac par rapport au groupe témoin.

V.1.2.2. *Galium mollugo*

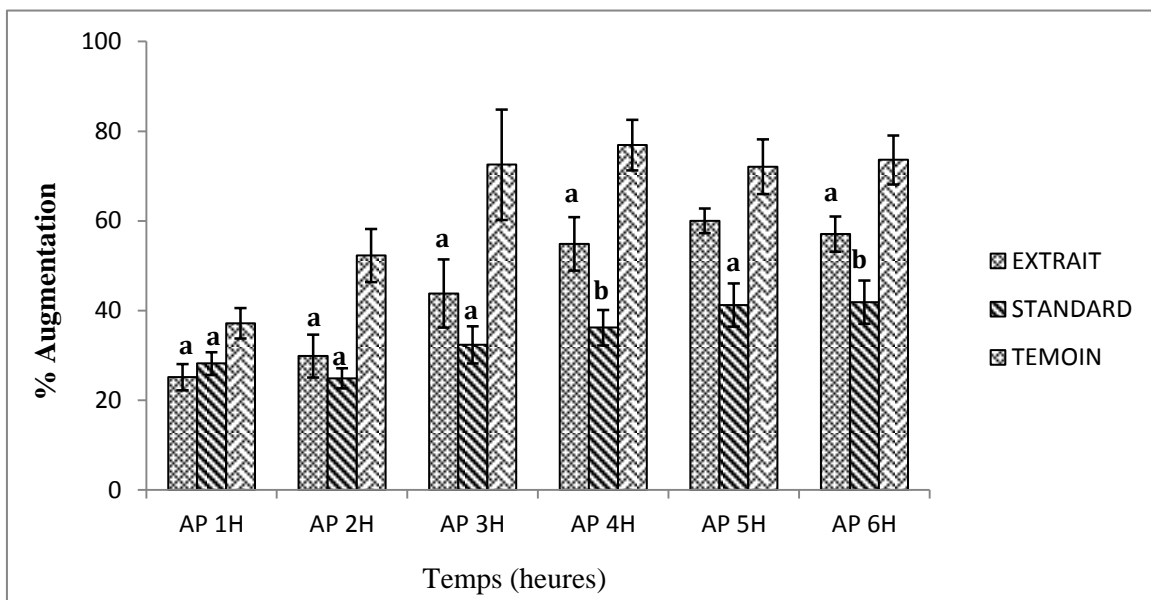
L'étude de l'activité anti-inflammatoire de *Galium mollugo*, a été évaluée par la mesure du diamètre des pattes des souris durant l'expérimentation (tableau VI) ce qui permet de calculer le pourcentage d'augmentation de l'œdème en fonction du temps (figure 25) et d'évaluer l'efficacité des traitements anti-inflammatoire à travers la détermination du pourcentage d'inhibition exhibé par chaque substance (figure 26).

Tableau VI : Diamètre de la patte après injection de la carragénine et traitement par l'extrait éthanolique de *G. mollugo* et le diclofénac.

Lots	Diamètre de la patte (mm)						
	av inj	AP 1H	AP 2H	AP 3H	AP 4H	AP 5H	AP 6H
Extrait	2,36±0,021	2,95±0,084	3,07±0,135*	3,40±0,204	3,66±0,164	3,78±0,089	3,71±0,117
Standard	2,43±0,051	3,12±0,100	3,04±0,089*	3,23±0,169*	3,32±0,167*	3,45±0,184*	3,46±0,180*
Témoin	2,31±0,055	3,17±0,124	3,50±0,125	3,96±0,248	4,07±0,123	3,95±0,073	3,99±0,040

AV INJ : avant injection. AP : après injection. Les résultats sont exprimés en Moyenne ± erreur type, n=6 dans chaque lot.

* représente des différences significatives par rapport au témoin ($p < 0,05$)



AV INJ : avant injection. AP : après injection. Les résultats sont exprimés en Moyenne ± erreur type, n=6 dans chaque lot.

Les lettre alphabétique (a, b) représente des différences significatives par rapport au témoin à $p < 0,05$

Figure n° 25 : Pourcentages d'augmentation d'œdème, en présence d'extrait aqueux chloroforme de *G. mollugo* et le diclofénac.

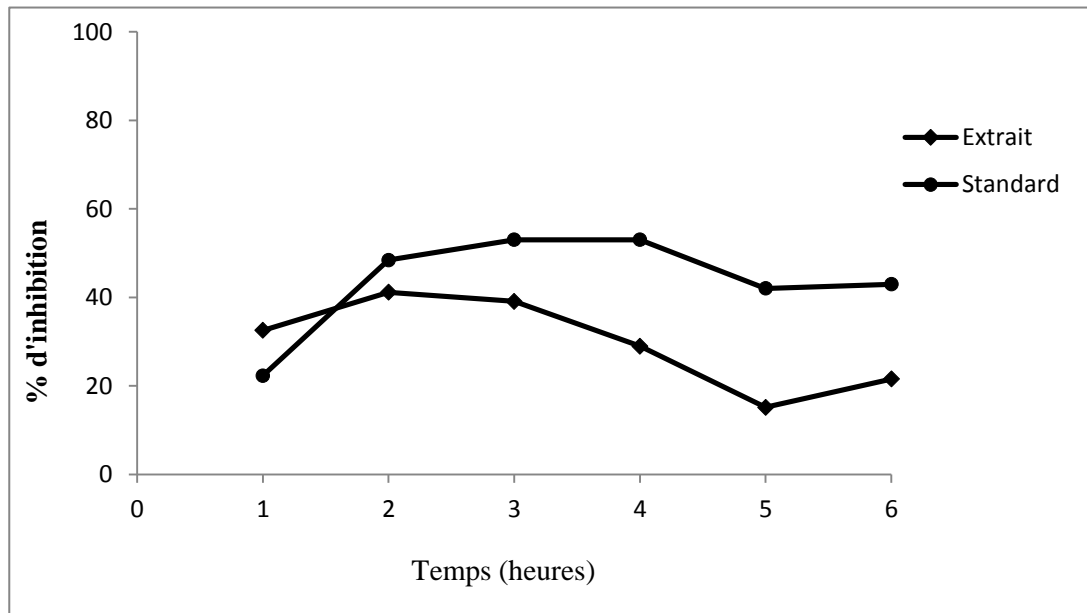


Figure n° 26: Pourcentages d'inhibition de l'œdème par l'extrait aqueux chloroforme de *G. mollugo* et le diclofénac.

L'injection de la carragénine chez le contrôle négatif a provoqué un œdème caractérisé par un pourcentage d'augmentation allant de $37,16 \pm 3,391\%$ à $76,90 \pm 5,917\%$ dans les quatre premières heures pour se stabiliser après une légère diminution dans les heures qui suivaient. On observe au niveau du lot traité par le diclofénac une légère diminution dans les deux premières heures (varie de $28,20 \pm 2,524\%$ à $24,90 \pm 2,264\%$), cette diminution est significativement diminuée par rapport à celle enregistrée au niveau du groupe témoin qui a augmenté de $37,16 \pm 3,391\%$ à $52,30 \pm 5,917\%$ entre la première et la deuxième heure.

L'administration de l'extrait aqueux chloroforme de *Galium mollugo* a significativement diminué l'augmentation de l'œdème par rapport au témoin durant les quatre premières heures, allant respectivement de $37,16 \pm 3,391\%$ à $25,15 \pm 2,933\%$ et de $76,90 \pm 5,665\%$ à $54,88 \pm 5,965\%$, alors qu'aucune différence significative n'a été observée après ces quatre heures d'expérimentation.

A partir de la figure 25, on n'a remarqué aucune différence significative dans l'augmentation de l'œdème entre le groupe test et le groupe traité par le standard durant les quatre premières heures, or que des différences significatives ont été enregistrées après la quatrième heure. L'extrait a exhibé un pourcentage d'inhibition maximal de $41,15 \pm 8,348\%$ à la deuxième heure qui suivait l'injection de la carragénine.

V.2 Discussion

Pour justifier l'utilisation traditionnelle des deux plantes sélectionnées pour cette étude nous avons évalué l'activité anti-inflammatoire des extraits préparés à partir des feuilles *Fraxinus angustifolia* et des sommités fleuries de *Galium mollugo* sur un modèle animal.

Pour cela des prélèvements d'échantillons, sains, non abimés, ont été effectués en mois de juin, la période durant laquelle la teneur en composés actifs est maximale au niveau des feuilles et des fleurs. La récolte a été réalisée dans des régions naturelles, loin de toute sorte de pollution, afin de préserver la composition chimique de deux parties et d'éviter toute éventuelle toxicité non lié à la composition des préparations à tester (**Chevallier, 2001**).

Ces feuilles cueillies renferment une importante proportion d'eau, qui favorise une altération des principes actifs s'y trouvant à travers l'activation de nombreuses enzymes. Pour cela un séchage a été réalisé dans une étuve à 40° C (**Ben Omar, 2007**), le broyage et le tamisage ont permis de récupérer une poudre très fine d'un calibre inférieur ou égale à 63µm, permettant ainsi une augmentation de la surface d'échange entre le solide et le solvant d'extraction et de faciliter l'extraction à l'intérieur des tissus végétaux ; en induisant l'augmentation du degré de disponibilité des composés actifs recherchés (**Ben Omar, 2007**).

A cette phase de préparation du matériel végétal, une extraction sélective avec plusieurs solvants a été effectuée selon le protocole de Chiang et ses collaborateurs ; avec de légères modifications. L'éthanol permet l'extraction d'un taux important en polyphénols (**Ben Omar, 2008; Fuiza et al., 2009**). Turkumen et ses collaborateurs (2007) ont montré que l'acétate d'éthyle permet la dissolution d'une grande quantité de polyphénols selon leurs polarités.

La dernière phase de l'extraction permet le fractionnement de l'extrait en composés polaires et composés plus en moins polaires (**Cowan, 1999**).

Le modèle d'inflammation aigüe a été choisi pour étudier l'activité anti-inflammatoire des extraits de plante en utilisant le test de l'œdème plantaire chez la souris.

Selon Otterness et Gans (1988), dans ce modèle expérimental, la distribution et le mécanisme d'action des anti-inflammatoires seraient proches des phénomènes

observés chez l'Homme, vue que la souris est l'espèce la plus comparable à l'humain sur le plan métabolique (**Anonyme, 2006**).

L'œdème à la carragénine, à l'albumine ou autres agents phlogistiques est l'une des méthodes les plus utilisées pour l'étude des potentialités anti-inflammatoires des substances actives (**Okokon et al., 2006; Akindel et Adeymi, 2007; Chouhan et al., 2012**).

La carragénine a été prise comme un prototype de phase exsudative d'inflammation aigüe dont les mécanismes et les médiateurs impliqués sont communs à ceux déclenchés par les microbes de stimulus inflammatoires, les produits chimiques et les cellules nécrosées (**Mule et al., 2007**).

Le développement de l'œdème après une injection de carragénine au niveau de la patte d'une souris est attribué à la libération d'histamine, sérotonine, kinins et de prostaglandines (**Akinedele et Adeyni, 2007 ; Subhan et al, 2007 ; Shankhajit et al., 2010**) et qui se déroule en 3 phases distinctes dans le temps et les médiateurs impliqués. Une première phase, dans les environs d'une heure et demis, qui fait appel à l'histamine et à la 5-hydroxy-tryptamine (sérotonine) (**Alam et al., 2011**) ce qui favorise la vasodilatation, la transsudation plasmatique et la formation de l'œdème (**Sonogo et al., 2006**), la seconde phase prend place une heure après (**Zhang et al., 2008**) et fait appel aux kinines (**Das et al., 2010**) comme médiateurs augmentant la perméabilité vasculaire (**Sonogo et al., 2006**) et une troisième phase est liée à la production de la prostaglandine, libération des radicaux libres d'oxygène et production des cyclo-oxygénase (**Karawya et al., 2010 ; Mula et al., 2010**).

Une inhibition de l'œdème provoqué par la carragénine au niveau des trois phases est dû probablement à l'inhibition des médiateurs inflammatoires tel que l'histamine, la sérotonine, les kinines et les prostaglandines (**Das et al., 2010**) notant que la phase de libération de ces derniers est très sensible aux anti-inflammatoire non stéroïdiens (**Gupta et al., 2006; Khabbal et al., 2006; Paschapur et al., 2009**).

Les animaux ont été privés d'eau pendant la période d'expérimentation pour ne pas influencer la réaction œdémateuse. La carragénine a provoqué un œdème visible juste après son injection et atteint son maximum à la quatrième heure, ce qui en accord avec les travaux réalisés par (**Shreedhara et al., 2009; Devi et Mira, 2010; Chauhan et al., 2012**).

Le diclofénac, utilisé dans cette étude comme substance anti-inflammatoire de référence, se caractérise par une demi-vie plasmatique de 2 heures et un intervalle d'absorption de 2 à 3 heures après son administration orale (**Jacqz-aigrain et Guillonnet, 1998**) ce qui explique l'augmentation du pourcentage d'inhibition dans les quatre premières heures et son élimination induit une diminution progressive dans les heures qui suivaient, ce qui coïncide avec nos résultats (**Gupta et al., 2006 ; Priya et al., 2008; Shedhara et al., 2009**).

Le diclofénac agit sur le métabolisme des prostaglandines à travers une inhibition de COX1 et COX2, ce qui provoque la diminution de l'œdème (**Burmester et al., 2000**).

L'évaluation du pourcentage d'inhibition de l'inflammation montre que l'extrait éthanolique des feuilles de *Fraxinus angustifolia* agit de la même façon que l'anti-inflammatoire de référence avec une efficacité moins importante (inhibition à 65,31 % en présence du Diclofénac contre 44,13 % pour l'extrait de *Fraxinus angustifolia*). Ce qui nous laisse suggérer que le mode d'action de l'extrait testé est équivalent à celui du diclofénac, nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par d'autres études (**Alam et al., 2011 ; Chouhan et al., 2012**). Donc l'extrait éthanolique de *Fraxinus angustifolia* possède une activité anti-inflammatoire par blocage des différents médiateurs inflammatoires stimulés par l'injection de la carragénine (**Khabbal et al., 2006; Paschapur et al., 2009**).

Il a été rapporté dans la littérature que certains composés phénoliques existants dans les différentes espèces du frêne notamment la fraxine et l'esculetin agissent comme inhibiteurs de l'AMPc phospholipase et de la formation des leucotriène, et agissent aussi comme des antioxydants comparable à l'acide caféique connue pour son potentiel antioxydant élevé (**Kostova et Issifova, 2007; Peng et al., 2010**). Certains flavonoïdes tel que la rutine présente dans le frêne exerce une activité antioxydant (**Jean et al., 2010**), cependant l'activité anti inflammatoire de *Fraxinus angustifolia* qui demeure la plus exploitée dans la médecine traditionnelle, n'a pas encore fait l'objet d'étude, pour cela on peut suggérer que son activité anti-œdémateuse est liée à sa composition riche en coumarine et flavonoïdes. Les activités antioxydants et anti-radicalaire des extrais de *F. angustifolia* prouvés par des études antérieures (**Atmani et al., 2009 ; Berboucha et al., 2010**) peuvent être en partie responsables de l'activité anti-inflammatoire.

Aucune différence significative n'a été enregistrée entre l'activité anti-inflammatoire de *Galium mollugo* à travers son extrait aqueux chloroforme

et le diclofénac tout au long des six heures d'expérimentation. On peut penser que les composés actifs présents dans l'extrait aqueux chloroforme de *Galium mollugo* ont agi au niveau des différentes phases de l'inflammation aigüe provoquée par la carragénine, ce qui a été déjà suggéré par d'autres études ayant montré que les extraits aqueux chloroforme de différentes plantes ont inhibé l'œdème pendant toutes les phases de l'inflammation (**Radhika et al., 2009 ; Patra et al., 2009 ; Duta et al., 2010 ; Subhashini et al., 2010**).

Le pourcentage d'inhibition maximal été obtenue après deux heures ($41.15 \pm 8\%$), ainsi on peut penser que l'extrait aqueux chloroforme contient des substances ayant des effets antagonistes ou bloquants sur les médiateurs pro-inflammatoires tel que l'histamine, sérotonines et les kinines; ce qu'a été déjà rapporté par les travaux de Duta et ses collaborateurs (2010).

La luteoline et la quercetine sont des flavonoïdes identifiées dans les extraits de *Galium Mollugo* (**Miguel, 2009**). Ces composés inhibent l'activité du Nf-KB responsable de l'activation de l'expression des cytokines, des chimiokines et des enzymes pro-inflammatoires, et peuvent moduler le métabolisme de l'acide arachidonique par inhibition de COX et de LPO (**Jain et al., 2010; Petar et al., 2012**).

D'autres composés phénoliques tel que la rutine, l'acide caféique et l'acide coumarique ont été identifiés dans les extraits de *G. mollugo* (**Danila et al., 2011**), ces derniers sont de puissants antioxydants (**Jain et al., 2010**) qui peuvent être responsables de l'activité anti-inflammatoire montrée par notre extrait.

CONCLUSION

Conclusion

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique des feuilles du frêne et l'extrait aqueux chloroforme des sommités fleuries du Caille-lait blanc a été confirmée par des pourcentages d'inhibition importants de l'œdème causé par la carragénine dans les pattes des souris, permettant ainsi, de justifier et de confirmer les indications thérapeutiques des formulations traditionnelles à base des deux plantes. D'autre part, cette étude peut confirmer la richesse des parties des deux plantes étudiées en substances à caractère anti-inflammatoire.

Le test de toxicité effectué sur les deux extraits de plantes n'a révélé aucun effet néfaste ou symptômes indésirable sur les souris testés aux doses thérapeutiques.

Les résultats obtenus montrent une efficacité inhibitrice comparable à celle du traitement par un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, ce qui a permis de valider scientifiquement l'utilisation de ces deux plantes dans la médecine traditionnelle.

Des études complémentaires sont à envisager dans le but d'étudier la composition chimique et d'évaluer l'efficacité des substances identifiées contre des inflammations aiguës et chroniques.

Ça serait aussi intéressant de déterminer le mode d'action de ces substances dans le but d'une application pharmaceutique.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Akindede, A. J & Adeyemi, O. O. (2007).** Ani-inflammatory activity of the aqueous leaf extracts of *Byrsocarpus coccineus*. *Fitoterapia* 78: 25 – 28.
- **Alam, K., Pathak, D & Ansari, S. H. (2011).** Evaluation of Anti-inflammatory Activity of *Ammomum subulatum* Fruit Extract. *Inter J Pharm Sci and Drug Res*, 3(1):35-37.
- **Anders, B. (2002).** Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *Crit. Rev Oral. Boil. Med.*, pp 184-196.
- **Anonyme. (2005).** Le blocage simultané des cyclo-oxygénases et de la 5-lipoxygénase : une nouvelle voie pour traiter l'inflammation?. *Revue du Rhumatisme*, 72 : 379–382.
- **Anonyme, K. T (2006).** Analgésique AINS. *Hoffmann-La Roche Ltée*, 16p.
- **Ara, A., Arifuzzaman, M., Ghosh, C. K., Hashem, M. A., Ahmad, M. U., Bachar, S. C., Nahar, L & Sarker, S. D. (2010).** Anti-inflammatory activity of *Adenanthera Pavonina* L., Fabaceae, in experimental animals. *Braz J of Pharm*, 4p.
- **Arunachalam K, T Parimelazhagan, & Manian, S. (2010).** Analgesic and anti-inflammatory. Effects of *Merremia Tridentata*(L) Hallier *F. Int .J Pharm Pharm Sci*, 3: 75-79
- **Atmani D, Chaher N, Berboucha M, Ayouni K, Lounis H, Boudaoud H, Debbache N, Atmani D (2009).** Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chem.*, 112: 303-309.
- **Bahorun, T. (1997).** Substances naturelles actives: La flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. *Food and Agr Res. Council, Réduit, Mauritius*, pp 83-94.
- **Beloued, M. (1998).** Plantes médicinales d'Algérie (Medicinal plants of Algeria). Office des Publications Universitaires (OPU), Algiers.
- **Berboucha, M., Ayouni, K., Atmani, D., Atmani, D., & M Benboubetra. (2010).** Kinetic study on the inhibition of xanthine oxidase by extracts from two selected Algerian plants traditionally used for the treatment of inflammatory diseases. *J. Med. Food*, 13 (4): 1-9.
- **Ben-Omar, B. (2008).** Maitrise de l'aptitude technologique de la matière végétale dans les opérations d'extraction de principes actifs ; texturation par détente instantanée contrôlée. *Thèse, UNIVERSITÉ de la Rochelle UFR des SCIENCES*, 187p.

- **Bennick, A. (2002).** Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *CritRev Oral Biol Med*, 13 : 184-196.
- **Binard, A & Saraux, A. (2006).** Inflammation rhumatismale. *EMC (Elsevier SAS, Paris)*, 21p.
- **Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. (1993).** Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 104(6):1832-47.
- **Blain, H., Boileau, C., Lapique, F., Nédelec, E., Loeuille, D., Guillaume, C., Gaucher, A., Jeandel, C., Netter, P & Jouzou, J.Y. (2001).** Limitation of the in vitro whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use. *Clin Phormocol*, 53 : 1-16.
- **Bolivar, P., Cruz-Paredes, C., Hernández, L. R., Juárez, Z. N., Sánchez-Arreola, E., Av-Gay, Y., & Bach, H. (2011).** Antimicrobial, anti-inflammatory, antiparasitic, and cytotoxic activities of *Galium mexicanum*. *Journal of Ethnopharmacology* 137: 141–147.
- **Burmester, G.-R., & Rezzuto, A. (2000).** Atlas Poche d'immunologie. *Med-scie (Flamm)*, 295p.
- **Chew, K. K., Khoo, M. Z., YNg, S., Thoo, Y. Y., Wan, A. W. M., & Ho, C. W. (2011).** Effect of ethanol concentration, extraction time and extraction temperature on the recovery of phenolic compounds and antioxidant capacity of *Orthosiphonstamineus* extracts. *Inter Food Rese J*, 18(4) : 1427-1435.
- **Chiambarritta, F., Creuzot-Garcher, C., Pilon, F., Pouliquin, P., Rebika, H., dubray, C & Rigal, D. (2004).** Intérêt d'une nouvelle formulation du diclofénac sans conservateur pour la surface oculaire. *j Fr Ophtalmol*, 27 (7) : 739-744.
- **Chiang, H. C., Lo, Y. J & Lu, F. J. (1994).** Xanthine oxidase inhibitions from leaves of *Alsophilaspinulosa* (Hook) Tryon. *J of Enz Inh* , 8: 61-67.
- **Chouhan, H. S., Sridevi, K., Singh, N. K & Singh, S. K. (2012).** Anti-inflammatory activity of ethanol extract of *Vitexglabrata* leaves. *Pak. J. Pharm. Sci*, 25:131-134
- **Danila, A. O., Gatea, F., & Radu, G. L. (2011).** Polyphenol composition and antioxidant activity of selected medicinal herbs. *Chem of N C*. 47(1) : 22–25.

- **Das, S., Pallab, K., Haldar, Pramanik, G & Suresh, R. B. (2010).** Evaluation of Anti-inflammatory Activity of Clerodendron infortunatum Linn. Extract in Rats. *Global Journal of Pharmacology 4 (1):* 48-50.
- **De, S., Dey, Y. N., Kumar, A., & Ghosh. (2010).** anti-inflammatory activity of methanolic extract of amorphophallus paeoniifolius and its possible mechanism *Inter J of Pharma and Bio Sci, 1, 8p.*
- **Derbel, S & Ghedira, K. (2005).** Les phytonutriments et leur impact sur la santé. *Phyto Thér 1 : 28-34.*
- **Devi, P., & Meera, R. (2010).** Study of antioxidant, anti-inflammatory and woundhealing activity of extracts of *Litsea glutinosa*. *J. Pharm. Sci. & Res, 2(2):* 155-163
- **Diebold, J., Molina, T., Bigorgne, C., Audouin, J & Tourneau, A. L. (1995).** Les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire. *Revue Fr lab 276 : 21-26.*
- **Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2006).** Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry, 97(4) : 654–660.*
- **Dutta, S., Mariappan, G., Sarkar, D & Sarkar, P. (2010).** Anti-inflammatory effect of chloroform and aqueous extracts of *Acalypha Indicalinn*. against carrageenan induced paw edema in wistar albino rats. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology 4 (1):* 153-156.
- **Edwige, V., Ymele, A & Dongmo, B. (2011).** Analgesic and anti-inflammatory effect of aqueous extract of the stem bark of *Allanblackia gabonensis* (Guttiferae). *Inflammopharmacology 10 P.*
- **Escribano-Bailon, M. T & Santos-Buelga, C. (2003).** Polyphenols extraction from food. 16p.
- **Falcini F, Trapani S, Civinini R, Capone A, Ermini M, Bartolozzi . (1996).** The primary role of steroids on the osteoporosis in juvenile rheumatoid patients evaluated by dual energy X-ray absorptiometry. *J Endocrinol Invest. 19 (3):*165-9.
- **Fang, N. L., Bahorun, T & Khittoo, G. (2001).** Chemosystematics: A new source of evidence for the classification of the endemic flora of *Mauritius Amas Food and Agricultural Research Council*, pp 73-79.

- **Ferreira, S H and Vane J R (1974)** New Aspects of the Mode of Action of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs. *Pharmacology and Toxicology*. 14: 57-73
- **Foster CS, Barrett F.(1993)** Cataract development and cataract surgery in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. *Ophthalmology* 100(6):809-17.
- **Fiuza, T. S., Silva, P. C., Paula, J. R., F, L. M., Tresvenzol&Sabóia-Morais, S. M. T. (2009).**The effect of crude ethanol extract and fractions of Hyptidendroncanum (Pohl ex Benth.) Harley on the hepatopancreas of Oreochromis niloticus L. *Biol Res* 42:153-162.
- **Galoppin, L & Ponvert, C. (1997).** L'histamine. *Rev. fr. Allergol* 37 (7): 865-880.
- **Garcia-Lafuente, A., Guillaumon, E., Villares, A., A, M., Rostagno & Martinez, J. A. (2009).**Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm. Res*, 58: 537–552.
- **Genetet, B., Béné, M.-C., Kolopf-Sakda, M.N & Perdriger, A. (2005).** L'inflammation. *Cahier de bioforma*, 139 p.
- **Ghedira, K. (2005).** Les flavonoïdes : Structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie* 4 : 162-169.
- **Goetz, P. (2011).** Phytothérapie de l'inflammation (Partie I). *Phytothérapie*, 9 : 310-317.
- **González-Gallego J., Sánchez-Campos S. (2007)** Tuñón y M. J. Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutr Hosp.*;22(3):287-93
- **Guignard, J. L. (1996).** Biochimie végétale. *Éditions Masson*, 255 p.
- **Gupta, M., Mazumder, U., Gomathi, P & Selvan, V. T. (2006).** Anti-inflammatory evaluation of leaves of *Plumeria acuminata*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6:1-6.
- **Gupta, S., Raghuvanshi, M & Jain, D. (2010).** Comparative Studies on Anti-Inflammatory Activity of *Coriandrum Sativum*, *Datura Stramonium* and *Azadirachta Indica*. *Asian j. Exp. Biol. Sci*, 1 (1):151-154.
- **Heim, E. K., Tagliaferro, A. R & Bobilya, D. J. (2002).** Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13: 572-584.

- **Irfan, R., Saibal, K & Paul, A.** Regulation of inflammation and redox signaling dietary polyphenols *Biochimicalpharmacologie* 72: 1439-1452.
- **Jain, P. K., Dkharya, M., Gajbhiye, A., Sara, U. V. S., & Sharma, V. K. (2010).** Flavonoids as nutraceuticals. A review. D. J. College of Pharmacy Modinagar, india, 56 (2)
- **Jacqz-Aigrain, E & Guillonueau, M. (1998).** Anti-inflammatoires *EncyclMédChir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine* 8-(1010) :4p.
- **John, A. O., & Ojewole. (2006).** Antinociceptive, anti-inflammatory and antidiabetic properties of *Hypoxis hemerocallidea* Fisch. & C.A. Mey. (Hypoxidaceae) corm [‘African Potato’] aqueous extract in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 103: 126–134.
- **John, W., & Ogle, M. D. (1862).** On a proposed, remedy (A Species of Galium) for epilepsy and other spasmodic affections, pp 510- 513.
- **Jouzeau, J.-Y., Daouphars, M., Benani, J & Netter, P. (2004).** Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase *Gastroenterol Clin Biol*, 28 : 7-17.
- **Khaddam, S. E. (1990).** Les plantes médicinales en Algérie. *Le monde des pharmaciens*, 181p.
- **Karawya, M. S., Ammar, N. M., Hifnawy, M. S., Al-Ookbi, S. Y., Mohamed, D. A & El-Aansary, A. A. (2010).** Phytochemical studdy and evaluation of the anti-inflammatory activity of some medicinal plants growing in Egypt. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences* 18(4): 139-150.
- **Khabbal, Y., Cadi, M. A. E., Alaoui, K., Faouzi, M. A & Cherrah, Y. (2006).** Activit anti-inflammatoire de *Zygophyllum goetulum*. *Phytothérapie* 5 : 227-229
- **Kostova, I & Iossifova, T. (2007).** Chemical components of *Fraxinus* species. *Fitoterapia* 78 : 85 – 106.
- **Lioté, F. (2011).** Physiopathologie et traitement de l’inflammation goutteuse. *Revue du Rhumatisme* 78 : 122-128.
- **Lompo, M., Ouedraogo, S., Sourabi, S & Guissou, I. P. (1998).** Valorisation d’une plante medicinale anti-inflammatoire. *Pharm. MM. Trad. Afr* 10 : 68-79.
- **López-Lázaro, M. (2009).** Distribution and Biological Activities of the Flavonoid Luteolin. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9: 31-59.

- **Male, D. (2005).** Immunologie aide-mémoire illustré. *Boek&Larcier*, 143 p.
- **Marie, C & Cavaillon, J.-M. (1997).** Le rétrocontrôle négatif de l'inflammation : rôle des cytokines anti-inflammatoires *Bull. Inst. Pasteur 95* : 41-54
- **Martin, S &Andriantsitohaina, R. (2002).** Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie 51* :304–315.
- **Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T. (2000).** The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev*, 52: 673-751.
- **Milié, P. S., Stanojevié, L. P., Rajkovié, K. M., Milié, S. M., Nikolié, V. D., Nikolié, L. B., & Veljkovié, V. B. (2012).** Antioxidant activity of Galium mollugo L. extracts obtained by different recovery techniques. *Scientific work*, 20p.
- **Mookerjee B. K., Lee T. P., Logue G. P., Lippes H. A., Middleton E. (1986).** The effects of flavonoids on human lymphocyte proliferative responses. *Prog. Clin. Biolo. Res.* 213: 511-20.
- **Mula, W., Kuchekar, S., Thorat, V., Chapode, A & Kuchekar, B. (2010).** Anti-oxydant, anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of ethanolic extract of leaves of *Alocasiaindia* (Scott.). *J Young Pharm 2(2)*:137-143.
- **Mule, S. N., Ghadge, R. V., R, C. d. A., Bagul, B. A., Patil, S. B &Naikwade, N. S. (2008).** Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory activity of leaves of *Gynandropsis Pentaphylla*. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology 2 (1)*: 41-44.
- **Muster, D. (2005).**Médicaments de l'inflammation.*EMC-Stomatologie 1* : 21–29.
- Namgoong S. Y., Son K. H., Chang H. W., Kang S. S., Kim H. P. (1994).** Effects of naturally occurring flavonoids on mutagen-induced lymphocyte proliferation and mixed lymphocyte culture. *Life Sci.* 54(5): 313-20.
- **Ndiaye, M., Sy, G., Dièye, A., Touré, M & Faye, B. (2006).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*AnnonaReticulata* (Annonaceae) sur l'œdème aigue de la patte de rat induit par la carragénine. *Pharm. Méd. Trad. Afr* 9: 179-186.
- **Negrao, R &Faria, A. (2009).** Natural Polyphenols as Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Agents in the Metabolic Syndrome. *Springer Science Business Media B V*, pp147-180.

- **Okokon, J. E., Antia, B. S., & Ita, B. N. (2006).** Anti-Inflammatory and Antinociceptive Effects of Ethanolic Extract of *Setaria megaphylla* Leaves in Rodents African. *Journal of Biomedical Research*, 9: 229 - 233
- **Olayinka A., Aiyegoro et Anthony I. Okoh. (2009).** Phytochemical Screening and Polyphenolic Antioxidant Activity of Aqueous Crude Leaf Extract of *Helichrysum pedunculatum*. *Inter J of Mol Sci.* 10: 4990-5001.
- **Patra, A., Jha, S., Murthy, P. N., Vaibhav, A., Chattopadhyay, P., Panigrahi, G & Roy, D. (2009).** Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities of *Hygrophilaspinoso* T. Anders Leaves (Acanthaceae) *Trop J Pharm Res* 8 (2): 133
- **Pietta, P. G. (2000).** Flavonoids as antioxidants of Natural Products. 63 : 1035–1042.
- **Priya, T. T., Sabu, M. C & Jolly, C. I. (2008).**Free radical scavenging and anti-inflammatory properties of *Lagerstroemia speciosa* (L) *Infla pharma* 16: 182–187.
- Radhika, P., Prasad, R. Y., Sastry, B. S &Rajya, L. K. (2009).** Anti-inflammatory Activity of Chloroform Extract of *Andrographis Paniculata* Nees Stem. *Research J Of BioTech* 4 (2) : 35-38.
- **Rameau et al., (1989).** *Fraxinus angustifolia* Vahl. Frêne oxyphylle. pp 60-63
- Rakipov, N. (1987).** Biochimie des cultures tropicales.
- **Raymondjean, M. (2007).** Les mécanismes périphériques d'inflammation. *Revue Fr des Lab* 389 : 21-28.
- Ribereau-Gayon, P. (1968).** Notions générales sur les composés phénoliques. Les composés phénoliques des végétaux. *Editions Dunod*, pp 1-27.
- **Richter, G. (1993).** Les composés phénoliques métabolisme des végétaux (physiologie et biochimie) *Editions Dunod*, 255p.
- **Rotelli, A. E., Guardia, T., Juárez, A. O., Rocha, N. E. D. L & Pelzer, L. E. (2003).** Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharma Res* 48 : 601–606.
- **Russo-Marie, F. (2000).**Inflammation. *Encycl medico-chirurgicale*, 6p.
- Sanogo, R., Maiga, A & Diallo, D. (2006).** Activités analgésiques et anti-inflammatoires des extraits de *MaytenusSenegalensis*, *StereospermumKuntrianum* et *TricriliaEmetica* utilisées dans le traitement traditionnel des dysménorrhées au Mali. *Pharm. Méd. Trad. Afr* 9 : 123-136.

- **Shreedhara, C. S., Vaidya, V. P., Vagdevi, H. M., Latha, K. P., Muralikrishna, K. S & Krupanidhi, A. M. (2009).** Screening of *Bauhinia Purpurea* Linn. for analgesic and anti-inflammatory activities *Indian J Pharmacol* 41: 75-79.
 - **Sini, K. R., Rajasekaran, A & Sinha, B. N. (2011).** Evaluation of anti- inflammatory activity of *Capparis Grandiflora* wall, Ex . Hook. F & Thomson in rodents *IJPSR* 2: 90-94.
 - **Shohaib, T. M., Shafique, N, D., & Divakar, M. C. (2011).** Importance of flavonoides in therapeutics *Hygeia.J.D.Med*, 3 (1): 1-18
 - **Springob K & Kutchan, T. (2009).** Introduction to the different classes of natural products. *Springer* (Osbourn AE, Lanzotti V, eds. Plant-derived Natural Products), pp 3-50.
- Steinmeyer J (2000) Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res.* 2:379–385
- **Subhan, F., Nasiara, K & Ibrar, M. (2007).** Anti-inflammatory activity of methanolic and aqueous extracts of *Valeriana Wallichii* de rhizome *Pak. J. Pl. Sci* 13 (2):103-108.
 - **Subhashini, T., Krishnaveni, B & Reddy, C. S. (2010).** Anti- Inflammatory Activity of Leaf Extracts of *Alternanthera sessilis* *Hygeia. J D Med* 2(1): 54-57
 - **Sulaiman, M. R., Zakaria, Z. A., Daud, I. A., Ng, F. N., Ng, Y. C & Hidayat, M. T. (2008).** Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the aqueous extract of *Kaempferia galanga* leaves in animal models. *J Nat Med* 62 : 221–227.
 - **Sy, G., Wélé, A., Ndiaye, M., Diatta, W., Barbosa, F., Dièye, A., Touré, M., Bassène, E & Faye, B. (2008).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*Annona Reticulata* (Annonaceae) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carragénine. *Pharme et Méd trad Afr* 15 : 23 -25
 - **Turkmen, N., Velioglu, Y. S., Sari, F & Polat, G. (2007).** Effect of Extraction Conditions on Measured Total Polyphenol Contents and Antioxidant and Antibacterial Activities of Black Tea *Molecules* 12: 484-496
 - **Triebkorn R; Casper H; Heyd A; Eikemper R; Köhler H-R and Schwaiger J (2004)** Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology* 68 (2): 151-166

-
- Valli, G., Vasanthi, A., Vijayalakshmi, R &Thanga, T. A. (2012).Anti-pyretic and anti-inflammatory activity of Thephorosiapurpura root extract. *IJPRD* 3(11): 146-152.
 - Winter, C. A., Risley, E. A &Nuss, G. W. (1962). Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *ProcSocExp Bio Med* 111: 545-547.
 - Winyard, P. G & Willoughby, D. A. Inflammation Protocols. *Methods in Molecular Biology*, 225p.
 - Yang C-R., Zhang Y. R. Jacob M. I. Khan S., Zhang Y-J., et Li X-C. (2006). Antifungal Activity of C-27 Steroidal Saponins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50:1710–1714.
 - Yoon J-H. et Baek S. J. (2005). Molecular Targets of Dietary Polyphenols with Anti-inflammatory Properties. *Younsei Med J.* 46(5): 585-596
 - Zhang, G.-Q. A., Huang, X.-D. A., Wang, b. H., Leung, B. A. K.-N., Chan, B. C.-L., Fong, D. W. F. B &Zhi-Ling, Y. (2008). Anti-inflammatory and analgesic effects of the ethanol extract of Rosa multifloraThunb. hips. *Journal of Ethnopharmacology* 118 : 290–294.
 - Zhao, Y., Wenli, Y., Weile, H., & Ying, Y. (2003). Anti-inflammatory and anticoagulant activities of lycopene in mice. *Nutrition Research*, pp 1591–1595.

Résumé

L'effet anti-inflammatoire des produits extraits à partir des plantes a été évalué dans un modèle animal. L'effet anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *Galium mollugo* et l'extrait éthanolique de *Fraxinus angustifolia* ont été évalués en utilisant la méthode de l'œdème plantaire provoqué par la carragénine chez la souris.

D'après les résultats obtenus, l'administration intra-gastrique des extraits de plantes à la dose de 200mg/Kg a produit une inhibition significative le long de l'expérience notamment 44,13% à 4 heures pour l'extrait de *F.angustifolia* et 41,15% pour l'extrait de *G .mollugo* à 2 heures.

Ainsi nous pouvons suggérer que l'activité anti-inflammatoire des extraits testés est probablement due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et au blocage des processus inflammatoires comme la formation des cellules fibroblastes, l'infiltration neutrophiles, et l'accumulation des liquides.

Cette étude a permis de justifier l'utilisation de ces plantes dans la médecine traditionnelle pour le traitement des inflammations, comme l'arthrite.

Mots clés : Activité anti-inflammatoire; *Galium mollugo*; *Fraxinus angustifolia*.

Abstract

Anti-inflammatory effect of herbal products extracted from plants was evaluated on an animal model. The anti-inflammatory effect of an aqueous fraction of *Galium mollugo* and an ethanolic extract of *Fraxinus angustifolia* were evaluated using the carrageenan-induced mice paw edema in mice.

From the results obtained, the intra-gastric administration of herbal products at a dose of 200mg/Kg produced significant inhibition through the duration of the experiment mainly 44, 13% after 4 hours of treatment for *F. angustifolia* extract and 41, 15 % for *G. mollugo* after 2 hours.

Thus we can suggest that the anti-inflammatory activity of tested extracts may be due to the inhibition of prostaglandins synthesis and arrest of inflammatory events like fibroblast cell formation, neutrophils infiltration, and accumulation of fluids.

These findings contribute to the validation of the use of these plants in traditional medicine for the treatment of inflammation, including arthritic conditions.

Key words: Anti-inflammatory activity; *Galium mollugo*; *Fraxinus angustifolia*.