

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

Université A. Mira de Béjaïa  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Physico-Chimique



*Mémoire de fin de cycle*  
*Présenté en vue de l'obtention du diplôme Master en*  
*biologie*  
*Option : pharmacologie moléculaire*

**Thème :**  
**Activité anti inflammatoire des extraits des**  
**Feuilles de *Clematis flammula***

par:

M<sup>elle</sup> Belkacemi Imane

Promotrice : M<sup>me</sup> Atmani Dina

Devant le jury :

Présidente : M<sup>elle</sup> Tahiri Ouahiba

Examinatrice 1: M<sup>me</sup> Debbache Nadjette

Examinatrice 2: M<sup>elle</sup> Chaher Nassima

2013/2014



- *Au terme de ce travail je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage et la patience de réaliser ce travail.*
- *J'adresse mes plus sincères remerciements à ma promotrice M<sup>me</sup> Atmani. D pour m'avoir apporté son aide tout au long de ce travaille, pour son temps consacré et sa disponibilité pour diriger ce mémoire, car ce travail est le témoin de sa confiance et de son soutien. Qu'elle trouve ici l'expression de ma reconnaissance.*
- *Mes sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres de jury : M<sup>elle</sup> Tahiri. O qui m'a fait honneur par sa présence en qualité de présidente de jury et Mme Debbache .N, et Chaher .N qui ont accepté d'examiner ce travail.*
- *Mes remerciements sont également exprimés à tous le personnel du laboratoire de génétique, ainsi qu'aux ingénieurs du laboratoire Naima, Wahiba et radia pour leurs encouragements, gentillesse, conseils et leurs disponibilité. Merci à vous tous.*
- *Enfin, mes remerciements s'adressent à tous les enseignants et à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*



*J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail*

*✎À ma très chère Maman*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*✎À mon cher papa*

*Qui a toujours soutenu et encouragé tous au long de mon parcours d'étude, Rien au monde ne vaut ces efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation*

*✎À mes deux adorables frères Adlane et Ismaïel*

*A qui je souhaite la réussite et tous les bonheurs du monde, et que Dieu les protège.*

*✎À mon cousin Hamza*

*Lui qui m'a beaucoup aidé dans ce travail, je lui souhaite le succès et le bonheur, la santé dans sa vie*

*✎À toute ma famille « BELKACEMI »*

*✎À Sami*

*Lui qui a été d'un grand soutien moral. Et conseillé spécialement, je te dédie ce travail pour l'expression de ma reconnaissance*

*✎À tous mes amis*

*Spécialement Lylye qui a toujours été présente dans les moments difficiles je lui souhaite la totale réussite et plein de bonheur dans sa vie.*

*Sans oublier les adorables Sara et Fahima, que je considère comme « des filles en or ». Aussi Riadh et Abdou, à qui je souhaite la réussite et la joie dans leurs vies.*



# *Sommaire*

# Sommaire

---

- Liste des figures.
- Liste des tableaux.
- Liste des abréviations.

Introduction .....	01
--------------------	----

## Chapitre I : Les composés phénoliques

Généralité sur les composés phénoliques .....	03
I.1. Définition des composés phénoliques .....	03
I.2. Classification des composés phénoliques .....	03
I.2.1. Les formes simples .....	05
I.2.2. Les formes complexes.....	07

## Chapitre II : l'inflammation

II.1. Définition de l'inflammation.....	10
II.2. Etiologie de l'inflammation .....	10
II.3. Types d'inflammation .....	10
II.3.1. inflammation aiguë.....	10
II.3.2. inflammation chronique .....	11
II.4. Les cellules intervenant dans l'inflammation .....	11
II.5. la réponse inflammatoire .....	12
II.5.1. la phase d'initiation .....	12
II.5.2. Phase cellulaire .....	13
II.5.3. phase de résolution et de réparation .....	13
II.6. Les médiateurs de l'inflammation .....	14
II.6.1. les médiateurs cellulaires .....	14
II.6.2. Les médiateurs plasmatiques.....	17
II.7. Les anti-inflammatoires.....	18
II.7.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	18
II.7.2. les anti-inflammatoires stéroïdiens (ANS) ou les corticoïdes .....	20

## Chapitre III : histamine et sérotonine : médiateurs de l'inflammation

III.1. l'histamine .....	22
III.1.1. Synthèse de l'histamine .....	22
III.1.2. Catabolisme de l'histamine .....	23
III.1.3 L'histamine et l'inflammation .....	24
III.1.4 L'histamine dans la réaction allergique .....	25
III.2. La sérotonines .....	25
III.2.1. structure de la sérotonine .....	25
III.2.2. la biosynthèse de la sérotonine .....	26
III.2.3. La sérotonine et l'inflammation.....	27
III.3. Les antihistaminiques .....	27
III.4. Effets inhibiteurs de quelques composés phénoliques sur l'histamine et la sérotonine.....	28

# Sommaire

---

III.4.1. Effet des flavonoïdes sur l'inhibition de l'histamine .....	28
III.4.2. Effet des flavonoïdes sur l'inhibition de la sérotonine .....	29

## Chapitre IV: Matériel et méthodes

IV.1. Matériels .....	30
IV.1.1. Matériels végétal « <i>Clematis flammula</i> » .....	30
IV.1.2. Matériels animal .....	32
IV.2. Méthodes .....	34
IV.2.1. Préparation des extraits de <i>Clematis flammula</i> .....	34
IV.2.2. Evaluation des activités anti-histamine et –sérotonine des extraits éthanolique, aqueux du chloroforme et aqueux de l'acétate d'éthyle de <i>C. flammula</i> .....	36
IV.2.3. Analyse statistique .....	39

## Chapitre V : Résultats et discussions

V.1. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire induite par l'histamine .....	40
V.1.1. Extrait éthanolique de <i>C. flammula</i> .....	40
V.1.2. Extrait aqueux du chloroforme de <i>C. flammula</i> .....	42
V.1.3. Extrait aqueux d'acétate d'éthyle de <i>C. flammula</i> .....	44
V.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire induite par la sérotonine .....	46
V.2.1. Extrait éthanolique de <i>C. flammula</i> .....	46
V.2.2. Extrait aqueux du chloroforme de <i>C. flammula</i> .....	48
V.2.3. Extrait aqueux d'acétate d'éthyle de <i>C. flammula</i> .....	50
V.3. Discussion générale .....	52
Conclusion et perspectives .....	55
Références bibliographiques .....	56
Glossaire .....	67



*liste des abréviations*



*liste des figures*



## **Chapitre III**

# *Histamine et sérotonine : médiateurs de l'inflammation*

## **Chapitre IV**



# *Materiel et méthodes*

# Chapitre V

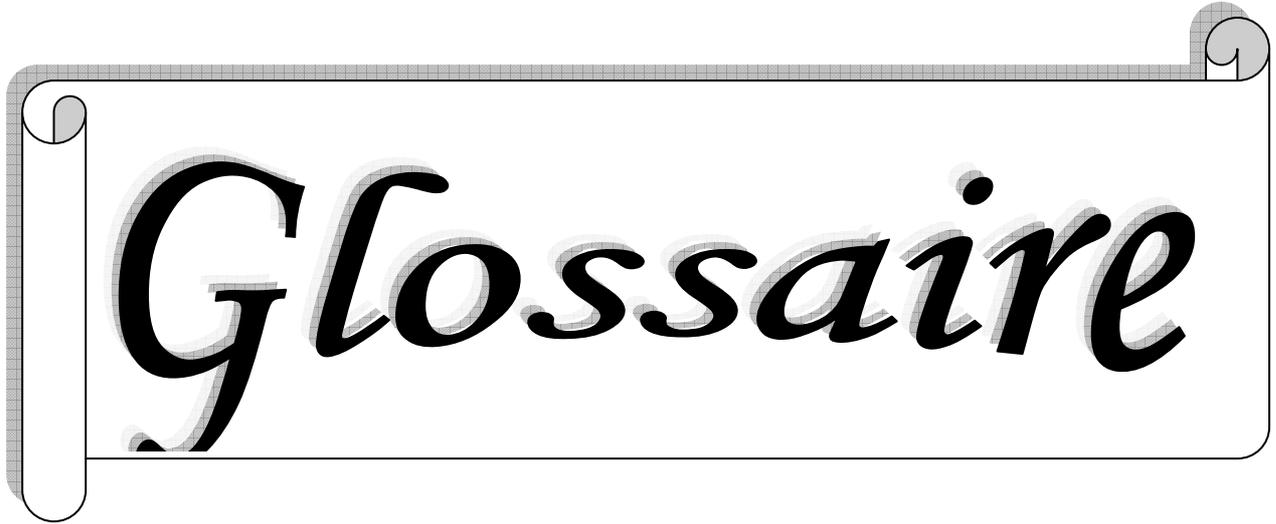




*Conclusion et perspective*



# *Références bibliographiques*

A decorative scroll graphic with the word "Glossaire" written in a cursive font. The scroll is white with a grey border and has a grey shadow effect. The word "Glossaire" is written in a black, elegant cursive script. The scroll is unrolled on the left side and has a small grey tab on the right side.

# *Glossaire*

## *Liste des abréviations*

---

<b>ADN :</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AINS :</b>	Anti inflammatoire non stéroïdien
<b>AIS :</b>	Anti inflammatoire stéroïdien
<b>AMPc :</b>	Adénosine monophosphate cyclique
<b>BK :</b>	La bradykinine
<b>CD34 :</b>	Cluster de différenciation 34
<b>CMC :</b>	Carboxyméthyl cellulose
<b>COX :</b>	Cyclo oxygénase
<b>ERO :</b>	Espèce réactive d'oxygène
<b>HR :</b>	Récepteur de l'histamine
<b>IL :</b>	Interleukine
<b>KD :</b>	La kallidine
<b>LTB4 :</b>	Leucotriène B4
<b>NaCl :</b>	Chlorure du sodium
<b>NK :</b>	Natural Killer
<b>NO :</b>	L'oxyde nitrique
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup> :</b>	Radical superoxyde
<b>ONOO<sup>-</sup> :</b>	Le radical peroxydinitrite
<b>PAF :</b>	Facteur d'activation plaquettaire
<b>PG :</b>	Prostaglandine
<b>PMNs :</b>	Polymorphonuclear leukocytes
<b>TNF-<math>\alpha</math> :</b>	Tumor necrosis factor alpha
<b>GR :</b>	récepteurs des glucocorticoïdes
<b>5-HT :</b>	sérotonine



*liste des tableaux*

## *Liste des tableaux*

---

<b>Tableaux</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Classification des principales classes des composés phénoliques	<b>4</b>
<b>II</b>	Les principales classes des flavonoïdes	<b>6</b>
<b>III</b>	Classification taxonomique de <i>clématis flammula</i>	<b>31</b>
<b>IV</b>	principaux noms vernaculaire de la plante <i>clématis flammula</i>	<b>31</b>



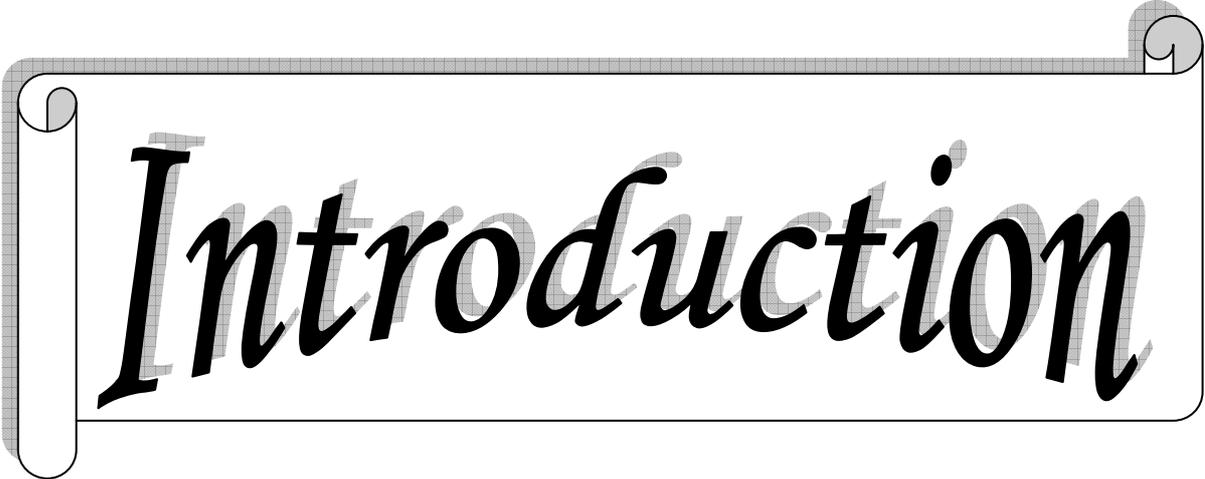
*liste des figures*

## *Liste des figures*

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>page</b>
<b>01</b>	Structure de base des flavonoïdes.	<b>5</b>
<b>02</b>	Structure chimique des saponines.	<b>8</b>
<b>03</b>	Exemple de structure d'un tanin hydrolysé.	<b>8</b>
<b>04</b>	Exemple de structure d'un tanin condensé.	<b>9</b>
<b>05</b>	Les cellules de l'inflammation.	<b>12</b>
<b>06</b>	Schéma explicatif de la réponse inflammatoire.	<b>14</b>
<b>07</b>	Le métabolisme de l'acide arachidonique.	<b>16</b>
<b>08</b>	Mécanisme d'action des AINS.	<b>19</b>
<b>09</b>	La formule du diclofénac.	<b>19</b>
<b>10</b>	Mécanisme d'action du Diclofénac.	<b>20</b>
<b>11</b>	Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.	<b>21</b>
<b>12</b>	Voie de biosynthèse de l'histamine ; les réactions impliquant la décarboxylation de l'histidine pour donner l'histamine.	<b>23</b>
<b>13</b>	Métabolisme de l'histamine.	<b>23</b>
<b>14</b>	Les effets majeurs de l'histamine.	<b>24</b>
<b>15</b>	Mécanisme de libération de l'histamine dans la réponse allergique.	<b>25</b>
<b>16</b>	Structure chimique de la sérotonine.	<b>26</b>
<b>17</b>	Voies de synthèse et de métabolisme de la sérotonine.	<b>26</b>
<b>18</b>	(A) la plante <i>Clematis flammula</i> ; (B) feuilles de <i>Clematis flammula</i> .	<b>30</b>
<b>19</b>	Souris albinos.	<b>33</b>
<b>20</b>	Condition d'élevage des souris albinos au niveau de l'animalerie.	<b>33</b>
<b>21</b>	Cage de souris.	<b>33</b>
<b>22</b>	Schéma récapitulatif des étapes de la procédure d'extraction.	<b>35</b>
<b>23</b>	Administration intragastrique(Gavage).	<b>37</b>
<b>24</b>	Injection intra articulaire de l'histamine et la sérotonine.	<b>37</b>
<b>25</b>	Le pléthysmomètre.	<b>38</b>
<b>26</b>	Mesure du volume de la patte arrière gauche de la souris par le Pléthysmomètre.	<b>38</b>
<b>27</b>	Le pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait éthanolique des feuilles de <i>C. flammula</i>	<b>41</b>
<b>28</b>	Le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait éthanolique des	<b>42</b>

## Liste des figures

	feuilles de <i>C. flammula</i>	
<b>29</b>	Le pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes, témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait aqueux du chloroforme des feuilles de <i>C. flammula</i>	<b>43</b>
<b>30</b>	Le pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes, témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait aqueux du chloroforme des feuilles de <i>C. flammula</i>	<b>44</b>
<b>31</b>	Le pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par l'histamine chez les groupes témoin, standard et les groupes traités par l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle des feuilles de <i>C. flammula</i>	<b>45</b>
<b>32</b>	le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle des feuilles de <i>C. flammula</i>	<b>46</b>
<b>33</b>	le pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait éthanolique des feuilles de <i>C. flammula</i> .	<b>47</b>
<b>34</b>	le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait éthanolique des feuilles de <i>C. flammula</i>	<b>48</b>
<b>35</b>	le pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes, témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait aqueux du chloroforme des feuilles de <i>C. flammula</i> .	<b>49</b>
<b>36</b>	le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait aqueux du chloroforme des feuilles de <i>C. flammula</i>	<b>50</b>
<b>37</b>	le pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle des feuilles de <i>C. flammula</i>	<b>51</b>
<b>38</b>	le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait aqueux acétate d'éthyle des feuilles de <i>C. flammula</i>	<b>52</b>



# *Introduction*

## Introduction

---

Connue depuis 2000 ans dans ses manifestations cliniques, l'inflammation ou réaction inflammatoire est un mode de réponse des tissus vivants vascularisés face à une agression. Elle est induite par des lésions d'origine infectieuse (bactérienne, virale, parasitaire), immunologique, tumorale, ou traumatismes (intervention chirurgicale, brûlure...) (**Witko-Sarsat et al., 2011**).

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène ou de sa persistance (**Witko-Sarsat et al., 2011**). Cette dernière implique des changements dans la perméabilité vasculaire, avec le recrutement concomitant de composants du système immunitaire. L'œdème, rougeur, douleur et la chaleur sont les quatre symptômes cardinaux de l'inflammation. Les médiateurs de phase précoce de l'inflammation sont l'histamine et la sérotonine, et les médiateurs de fin de phase sont les prostaglandines, les lymphokines et monokines (**Nakatani et al., 2002**).

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 empêcher leur utilisation à long terme (**Gaziano et al., 2006**).

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, vis-à-vis des anti-inflammatoires classiques (**Khalil et al., 2006**).

La région méditerranéenne, en dépit de sa localisation dans une zone tempérée loin de la biodiversité des hotspots "points chauds", possède des zones biogéographiques parmi les plus rares au monde et une biodiversité de première importance avec beaucoup de plantes d'intérêt thérapeutique, telles que *Clematis flammula* qui jouit de diverses propriétés pharmacologiques antioxydantes et anti-inflammatoire (**Atmani et al., 2009**).

## *Introduction*

---

Les feuilles de *C. flammula*, communément trouvées dans la région méditerranéenne, sont utilisées en Espagne (**Rivera et De Castrom, 1993**), l'Italie (**Guarino et al., 2008**) et la Turquie (**Yesilada et Kupeli, 2007**), mais surtout dans la région de Kabylie en Algérie à des fins médicinales. Selon des études épidémiologiques, les infusions préparées à partir de feuilles séchées sont utilisés pour traiter de nombreuses affections spécifiquement l'arthrite, les brûlures superficielles et même le cancer (**Atmani et al., 2009**).

L'objectif de notre étude est de déterminer l'activité anti-inflammatoire de 3 extraits: éthanolique, aqueux du chloroforme et aqueux de l'acétate d'éthyle des feuilles de *C. flammula* sur l'œdème inflammatoire aigue de la patte de la souris induit par l'histamine et la sérotonine.

# Chapitre I



*Les composés phénoliques*

## Généralités sur les composés phénoliques

Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à reproduire des substances naturelles très diversifiées. En effet, à côté des métabolites primaires classiques (glucides, protides, lipides, acides nucléiques), ils accumulent fréquemment des métabolites dits « secondaires » dont la fonction physiologique n'est pas toujours évidente mais qui représente une source importante de molécules utilisables par l'homme dans des domaines aussi différents que la pharmacologie ou l'agroalimentaire. Les métabolites secondaires appartiennent à des groupes chimiques variés (alcaloïdes, terpènes, composés phénoliques...) qui sont très inégalement répartis chez les végétaux mais dont le niveau d'accumulation peut quelquefois atteindre des valeurs élevées (Macheix *et al.*, 2005).

### I.1. Définition des composés phénoliques

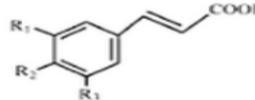
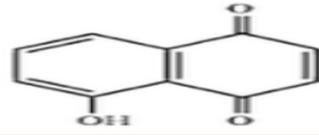
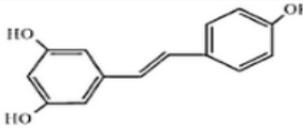
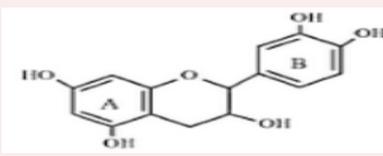
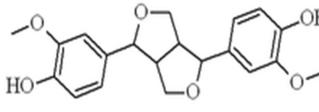
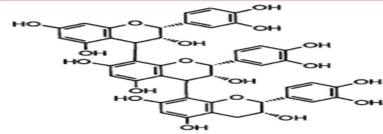
En tant que composés d'origine végétale, le terme de composés phénoliques regroupe plusieurs milliers de molécules qui répondent difficilement à une définition simple. D'un point de vue chimique, ils se définissent par leur cycle benzénique porteur d'au moins un groupement hydroxyle libre ou engagé dans une autre fonction (éther, ester...) (Wichtl et Anton, 2003).

### I.2. Classification des composés phénoliques

Les composés phénoliques peuvent être regroupés en de nombreuses classes (tableau II.1) qui se différencient d'abord par la complexité du squelette de base (allant d'un simple C<sub>6</sub> des formes très polymérisées) ensuite par le degré de modifications de ce squelette (degré d'oxydation, d'hydroxylation, de méthylation...), enfin par les liaisons possibles de ces molécules de bases avec d'autres molécules (glucides, lipides, protéines, autres métabolites secondaires pouvant être ou non des composés phénoliques (Macheix *et al.*, 2005).

Les composés phénoliques sont communément classés en fonction des voies de biosynthèse impliquées dans leur élaboration. On distingue ainsi une dizaine de grandes classes de composés regroupant des formes simples (phénols simples, acides hydroxy-benzoïques, acides hydroxy-cinnamiques, coumarines, naphtho-quinones, stilbènes, flavonoïdes, lignanes...) et des phénols condensés issus de la polymérisation des lignanes (lignines) ou de certains flavonoïdes (tanins) (Macheix *et al.*, 2005). Les classes les plus importantes sont les suivantes :

Tableau I: Classification des principales classes des composés phénoliques (Bruneton, 2009):

Squelette Carboné	Classes	Exemples	Structure chimique	Origine Naturel Etcaractéristique
C6	Phénols Simples	Catéchol	 (Bruneton,2009)	*fruit, légume
*C6-C1  *C6-C3	-Acides hydroxy-benzoïques  -Acides hydroxy-nnamiques -caumarines	-Acide gallique  -Acide caféique -scopolétine	  R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H      acide cinnamique R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = H, R <sub>2</sub> = OH      acide p-coumarique R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = OH, R <sub>3</sub> = H      acide caféique R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = OH, R <sub>3</sub> = H      acide férulique R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = OH      acide sinapique  (Macheix et al, 2005)	*épices, fraises Existe sous forme d'ester  * grains de (pomme, fruits, pomme de terre)  *Souvent liés à d'autres molécules organiques Existent sous forme d'esters
C6-C4	Naphto-quinones	Juglone	  (Macheix et al, 2005)	*Noix
C6-C2-C6	Stilbènes	Resvératrol	  (Macheix et al, 2005)	*Vigne
C6-C3-C6	Flavonoides Isoflavonoid	Catéchine	  (Macheix et al, 2005)	*fruit, légume, soja, pois *possède des activités : Anti inflammatoire Antiallergique, Anti-oxydante, Anti-radicalaire, Anti-fongicides...
(C6-C3)2	Lignannes	Pinorésinol	  (Macheix et al, 2005)	*pin
(C6-C3)n	Lignines			*Bois, fruits à Noyau
(C6-C3-C6)n	Tannins condensés		  (Yukozawa et al., 1998)	*Raisin rouge, prune, fraise, thé, pomme * anti parasitaire (gastro- intestinale chez le animaux).

## I.2.1 Les formes simples

Les formes les plus simples des composés phénoliques présentent des structures chimiques allant du simple phénol en C<sub>6</sub> aux flavonoïdes en C<sub>15</sub> (Macheix *et al.*, 2005).

### I.2.1.1 Les acides phénoliques

Les acides phénoliques se subdivisent en deux groupes: acides hydroxy-benzoïques qui dérivent de l'acide benzoïque et ont une forme de base de type (C<sub>6</sub> – C<sub>1</sub>) (acide gallique), et les acides hydroxy-cinnamiques représentent une classe très importante dont la structure de base (C<sub>6</sub> – C<sub>3</sub>) dérive de celle de l'acide cinnamique grâce à des substitutions au niveau du cycle aromatique (Richeter, 1993; Guignard, 1974; Psotova *et al.*, 2003).

### I.2.1.2 Les flavonoïdes

Parmi les composés phénoliques les flavonoïdes occupent une large classe. Ce sont des composés phénoliques dont beaucoup sont des pigments responsables de la coloration de nombreuses fleurs et de certain fruit. Largement répandus dans le règne végétal, ils existent sous la forme soluble d'hétérosides (Guignard, 1979). Leur structure de base est constituée de deux noyaux aromatiques (A et B) reliés par un hétérocycle oxygéné (cycle C) (Figure 1). Ils sont divisés en plusieurs classes (Tableau II)

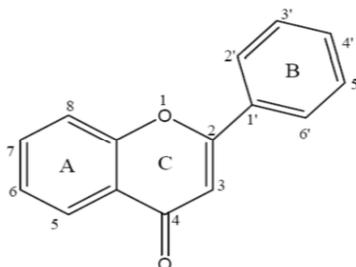
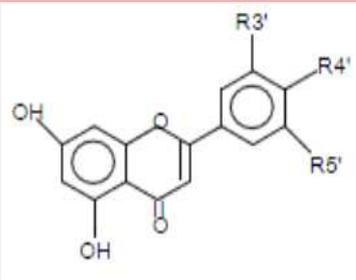
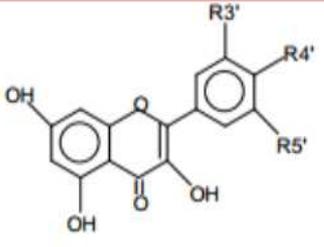
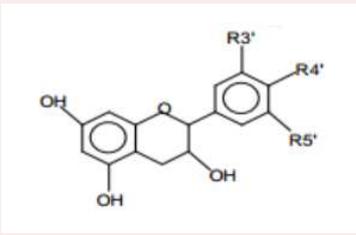
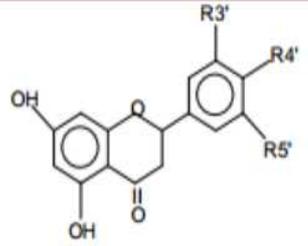
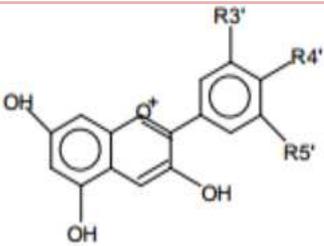
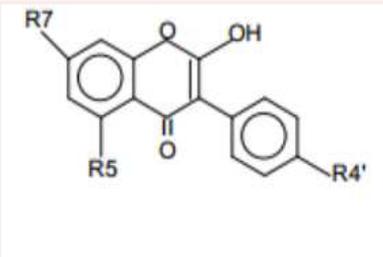


Figure 1 : Structure de base des flavonoïdes (Erlund, 2004).

Tableau II : Principales classes des flavonoïdes (Narayana et al, 2001; W- Erdman et al, 2007)

Classes	Structures chimiques	R3'	R4'	R5'	Exemples
Flavones		H	OH	H	Apégnénine
		OH	OH	H	Lutéoline
		OH	OHC3	H	Dismétine
Flavonols		H	OH	H	Kaempférol
		OH	OH	H	Quercétine
		OH	OH	OH	Myrecétine
Flavanols		OH	OH	H	Catéchine
Flavanones		H	OH	H	Naringénine
		H	OH	H	Eriofictyol
Anthocyanidine		H	OH	H	Perlargonidine
		OH	OH	H	Cyanidine
		OH	OH	OH	Delphénidine
Isoflavones		R5	R7	R4'	
		OH	OH	OH	Genisteine
		H	O-Glu	OH	Daidezine

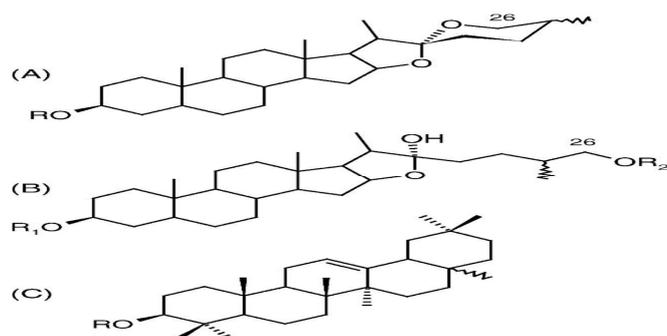
## I.2.2. Les formes complexes

Ces formes sont issues généralement de la condensation des composés phénoliques simples cités précédemment

### I.2.2.1. Les saponines

Les saponosides ou saponines sont un groupe de métabolites secondaires fréquemment rencontrés chez les végétaux. Ils tirent leur nom du latin *sapo* signifiant savon en raison de leur propriété à former des solutions moussantes en présence d'eau (**Bruneton, 1999**).

Les saponines sont principalement produits par les plantes mais aussi par les organismes marins (**Avilov et al., 1997; Yoshiki et al., 1998**). Des études antérieures chimiques et pharmacologiques ont montré que les saponines triterpénoïdes sont les composants principaux du genre *Clematis*, (**Hai, 2012**). D'autres travaux ont été menés sur le genre *C. tangutica* pour démontrer la présence de trois nouvelles saponines triterpéniques (1-3) (**Zhang, 2013**). Structuralement, les saponines peuvent être classées en deux groupes selon la nature de la génine: les saponines à génines tri-terpéniques, de loin les plus nombreux existant chez les angiospermes dicotylédones et chez certains animaux marins et celles à génines stéroïdiens, presque exclusivement présentes chez les angiospermes monocotylédones (figure 2) (**Bruneton, 2009**). Les saponines sont aussi recherchées par l'industrie pharmaceutique parce qu'elles forment le point de départ de l'hémi-synthèse des médicaments stéroïdiens. Elles présentent plusieurs propriétés pharmacologiques et sont employées dans la phytothérapie et dans l'industrie cosmétique. Elles formeraient les principaux constituants de plusieurs remèdes issus des plantes et elles sont considérées responsables de nombreuses propriétés pharmacologiques (**Estrada et al., 2000**). Les saponines et les polyphénols sont considérés des éléments clés dans la pharmacopée traditionnelle chinoise et sont responsables de la plupart des effets biologiques observés (**Liu et al., 2002**).



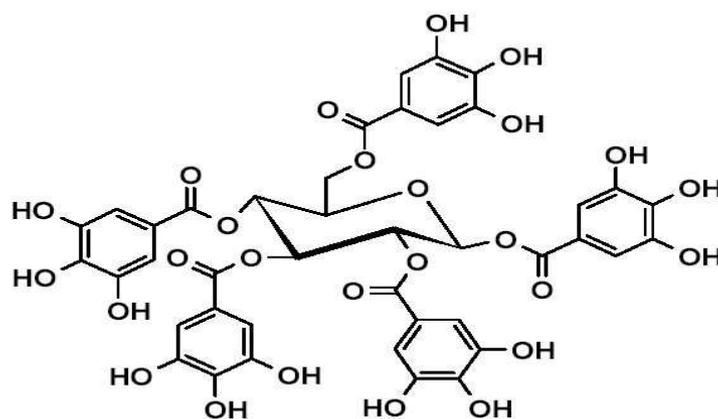
**Figure 2 :** Structure chimique des saponines. Squelette aglycone (A), spirostane stéroïdien, (B) furostane stéroïdien et saponines triterpenoides(C). R = sucre (Amzal, 2010).

### I.2.2.2 les tanins

Les tanins végétaux sont des composés phénoliques solubles dans l'eau et ayant des poids moléculaires compris entre 500 et 3000 Kd (Sereme *et al.*, 2010).

Selon la structure moléculaire les tanins on les classe en deux groupes :

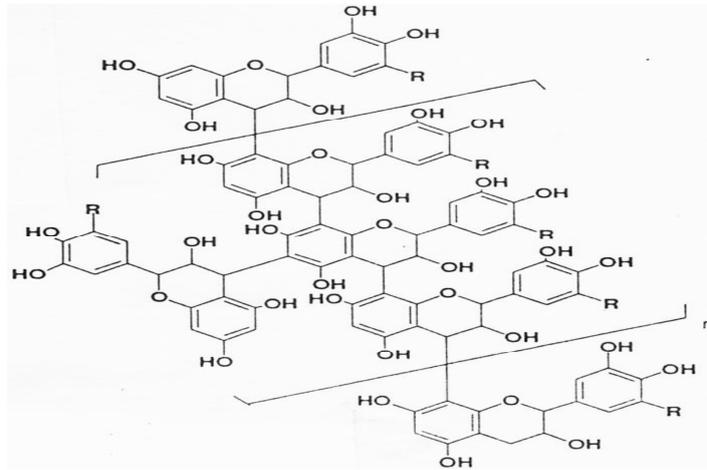
A. Les tanins hydrolysables (figure 3), constitués par une molécule glucidique sur laquelle est estérifiée de l'acide gallique ou un de ses dérivés (acide éllagique, acide m-digallique) d'où le nom de pyrogalliques et d'éllagitanins qu'on leur donne quelquefois. Ils sont facilement hydrolysés par voie chimique ou enzymatique (Sereme *et al.*, 2010).



**Figure 3 :** exemple de structure d'un tanin hydrolysé (Pédunculagine (R = H)) (Sereme *et al.*, 2010).

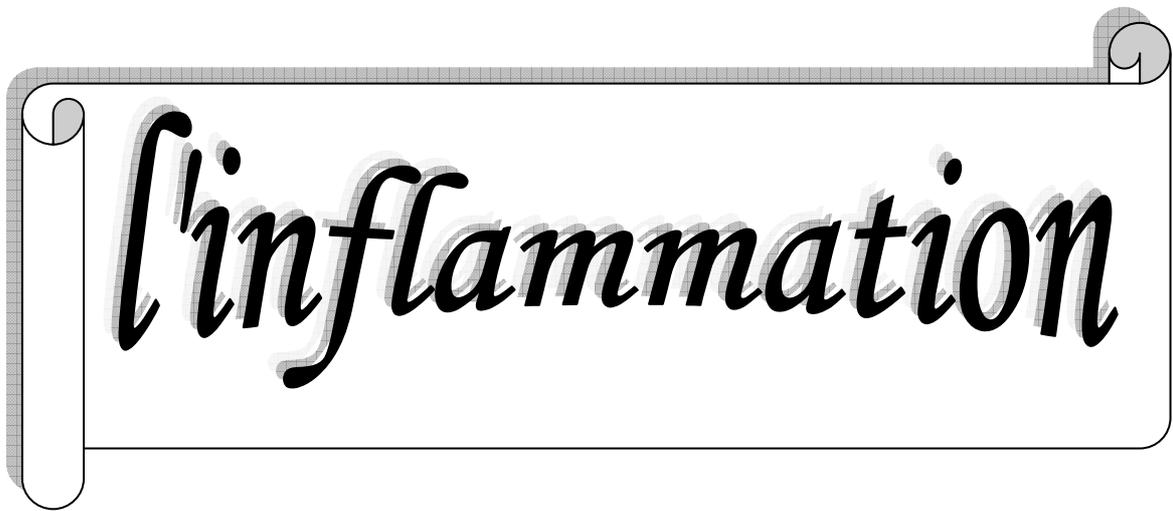
B. Les tanins condensés ou proanthocyanidols (figure 4) résultent de la polymérisation de molécules élémentaires de flavanes (flavanes ol-3, flavane ol-4, flavane diol -3,4). Ils

sont désignés aussi sous le nom de tanins « catéchiques ». les proanthocyanidols ont été isolés ou identifiés dans tous les groupes de végétaux, gymnospermes et fougères (Sereme *et al.*, 2010)



**Figure 4** : exemple de structure d'un tanin condensé (Polymère proanthocyanidolique )  
(Sereme *et al.*, 2010)

# Chapitre II



## II.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est un mécanisme de défense utilisé par les organismes vivants en réponse à une agression étrangère, tels que des agents pathogènes ou des lésions tissulaires. Ce mécanisme de défense a pour but de maintenir l'intégrité des tissus agressés (**Russo-Marie et al., 1998**). L'inflammation est connue depuis très longtemps, dès l'époque des Egyptiens ! Le docteur romain, Cornelius Celsus, l'avait définie il y a 2000 ans par les signes cardinaux suivants : rougeur, œdème, chaleur et douleur (**Lawrence et al 2002**).

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique: son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Cependant, l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (**Rousselet et al., 2005**). De nombreuses pathologies peuvent être liées à une inflammation chronique; notamment, l'asthme, la maladie d'Alzheimer, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et le cancer (**Ferguson, 2010 ; Roifman et al., 2011**). Pour cela, il est impératif de contrôler et traiter la réaction inflammatoire.

## II.2. Etiologie de l'inflammation

La réaction inflammatoire est un des modes de réponse les plus fréquents de l'organisme face à une agression. Elle peut relever de nombreuses causes: infectieuses (contamination par des micro-organismes bactériennes, virus, parasites, champignons), immunologiques, tumorales traumatisme physique (intervention chirurgicale, brûlure), traumatisme chimique (microcristaux) et nécrose tissulaire (**Regnault, 1992**).

## II.3. Types d'inflammation

La réaction inflammatoire peut se manifester de manière aiguë ou chronique.

### II.3.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est une première réponse du corps à des stimuli nocifs. Une circulation accrue de plasma et les leucocytes, en particulier des granulocytes du sang dans les tissus lésés sont observée. Une cascade d'événements biochimiques propage et mûrit la réponse inflammatoire, impliquant le système vasculaire locale, le système immunitaire et diverses cellules dans le tissu lésé (**Sekhar et al., 2012**).

### II.3.2. Inflammation chronique

L'inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois où plusieurs années peut devenir chronique. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques (**Rousselet *et al.*, 2005**):

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus (détersion incomplète) ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées (**Rousselet *et al.*, 2005**).
- Les inflammations peuvent parfois se manifester sous une forme apparemment chronique quand la phase aiguë vasculo-exsudative passe inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes, ou d'affections où les mécanismes sont prépondérants (exemple: hépatite chronique active secondaire à une infection par les virus de l'hépatite B ou C) (**Rousselet *et al.*, 2005**).

### II.4. Les cellules intervenant dans l'inflammation

Les cellules impliquées dans l'inflammation sont appelées immunocompétentes: les lymphocytes, les polynucléaires, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Ces cellules proviennent d'un précurseur commun, la cellule souche hématopoïétique pluripotente de la moelle osseuse capable d'auto-renouvellement et de différenciation en progénitures. Les cellules souches expriment le marqueur de surface CD34. Classiquement, les progénitures peuvent être classées en deux familles : (1) ceux qui proviennent d'une cellule souche myéloïde et donnent naissance aux polynucléaires, monocytes/macrophages, cellules dendritiques, érythrocytes et plaquettes (2) et ceux qui proviennent d'une cellule souche lymphoïde donnant naissance aux lymphocytes T, B et NK (Natural Killer). Plus récemment, un rôle dans l'immunité a été reconnu à des cellules immunocompétentes moins traditionnelles comme les cellules épithéliales, les cellules endothéliales ou même les plaquettes (**prin, 1996**). Les cellules qui interviennent dans l'inflammation sont illustrées dans la figure 5.

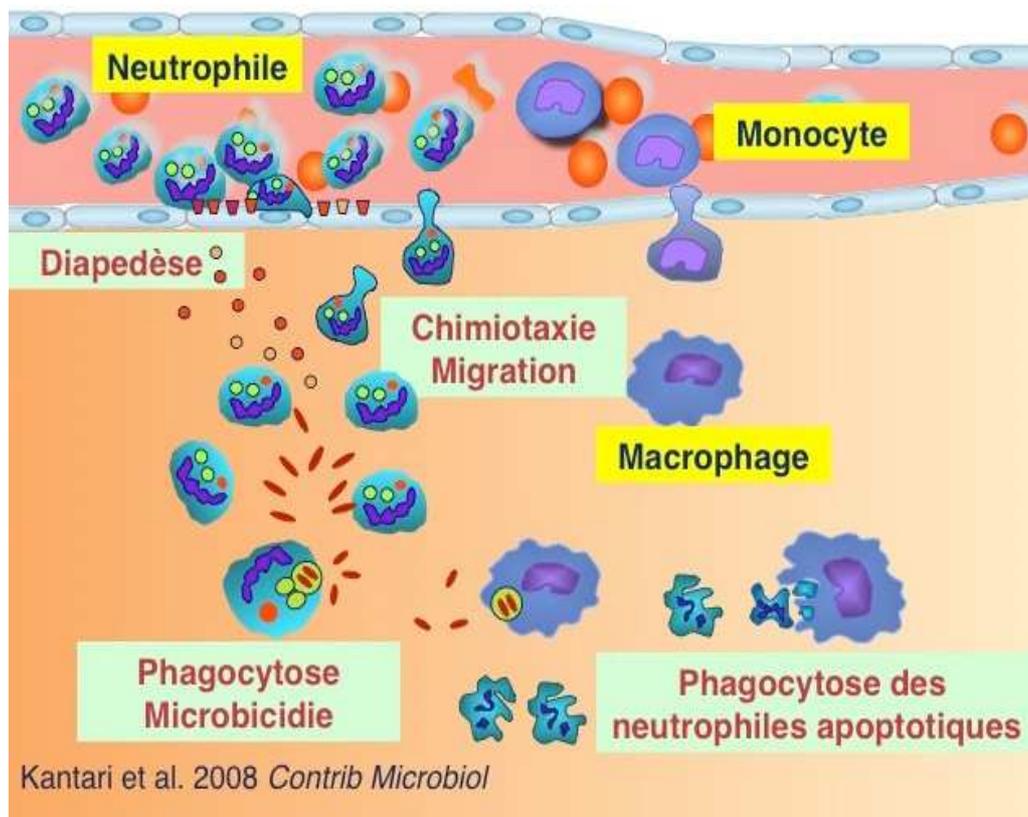


Figure 5: les cellules de l'inflammation (Kantari *et al.* 2008)

## II.5. La réponse inflammatoire

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique: son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (figure 6) (Rousselet *et al.*, 2005).

Trois séquences d'événements complexes composent la réponse inflammatoire (Revillard, 2001) :

1. Une phase d'initiation stimulée à la suite d'un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires.
2. Une phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.
3. Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

### II.5.1. La phase d'initiation

A la suite d'une agression, une vasoconstriction artériolaire très brève de l'ordre de quelques secondes est induite, accompagnée d'une sensation douloureuse qui est due à

l'action du système sympathique. La libération d'histamine, de sérotonine et de kinine permettent alors la vasodilatation des vaisseaux sanguins. Le débit local étant augmenté et la perméabilité des capillaires exacerbée, l'extravasation des cellules sanguines (diapedese) est induite. (Kumar *et al.*, 2007).

### II.5.2. Phase cellulaire

La migration des cellules inflammatoire (neutrophiles, mastocytes...) vers le site de l'inflammation s'accompagne d'un transfert de plasma qui crée l'œdème (Nathan, 2002).

Ces neutrophiles phagocytent les pathogènes et libèrent des médiateurs qui contribuent à la réponse inflammatoire. Par la suite, ces médiateurs vont attirer les macrophages qui phagocytent à leur tour les pathogènes et qui libèrent des cytokines telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ . Ces trois cytokines induisent une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, ce qui permet aux neutrophiles, aux monocytes et aux lymphocytes circulants d'adhérer à la paroi des vaisseaux sanguins et de migrer dans les tissus. L'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  agissent également sur les macrophages et les cellules endothéliales pour induire la production de chimiokines. Ces agents agissent en tant que puissants facteurs chimiotactiques des neutrophiles (Goldsby *et al.*, 2003).

L'élimination des agents infectieux et la réparation tissulaire sont donc l'ultime résultat de la réponse inflammatoire (Goldsby *et al.*, 2003).

### II.5.3. Phase de résolution et de réparation

Cette phase dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les PMNs et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la régénération de l'endothélium. Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine pour permettre la reconstruction des tissus. Le système de l'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (Weill *et al.*, 2003).

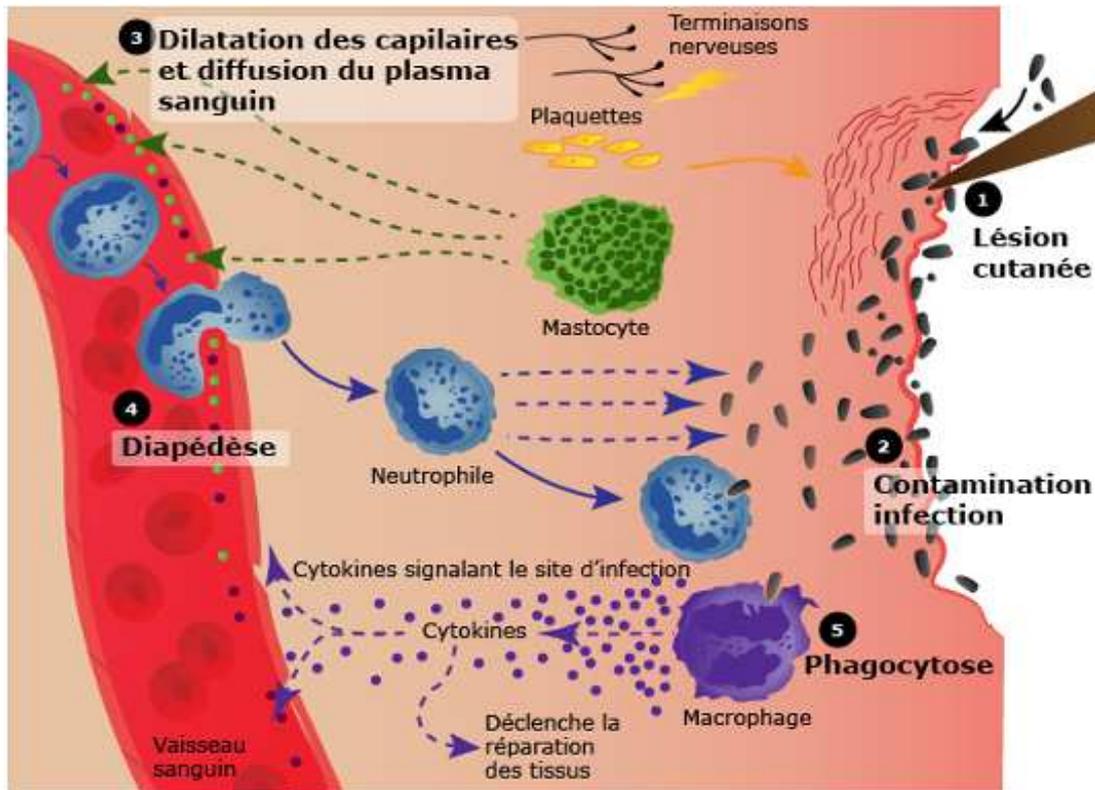


Figure 6 : Schéma explicatif de la réponse inflammatoire (<http://www.maxicours.com/se/fiche/7/8/395887.html/ts>).

## II.6. Les médiateurs de l'inflammation

La réaction inflammatoire est déclenchée par des substances d'origine cellulaire ou plasmatique présentes dans le foyer inflammatoire, ces substances sont des médiateurs chimiques, elles sont multiples on peut les classer comme suit:

### II.6.1. Les médiateurs cellulaires

#### II.6.1.1. Les amines vaso-actives

Ces médiateurs sont formés avant l'inflammation, stockés sous forme de granules cytoplasmiques et sont parmi les premiers médiateurs libérés lors du déclenchement de l'inflammation, dans la phase initiale vasculo-exsudative. Il s'agit de la sérotonine et de l'histamine (Rousselet et al., 2005).

### II.6.1.2. Les médiateurs lipidiques

Les médiateurs lipidiques sont des métabolites dérivés de l'acide arachidonique ou du facteur d'activation plaquettaire (PAF). L'acide arachidonique est un acide gras formé par dénaturation des phospholipides des membranes cellulaires sous l'influence de la phospholipase A<sub>2</sub>. Il existe deux voies métaboliques principales de l'acide arachidonique: la voie de la cyclo-oxygénase et celle de la lipo-oxygénase. La première conduit principalement aux médiateurs tels que le thromboxane A<sub>2</sub> (vasoconstricteur et agrégeant plaquettaire), la prostacycline (anti-agrégant plaquettaire) et les prostaglandines PGD<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> et F<sub>2</sub> dont les effets varient fortement en fonction de la concentration et du type de prostaglandine (vasodilatation, hyperperméabilité vasculaire, chimiotactisme, douleur, fièvre) (**Linton et Fazio, 2004**). La voie de la lipo-oxygénase mène, quant à elle, aux leucotriènes dont le leucotriène B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>, chimio attractant puissant) et les leucotriènes C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> et E<sub>4</sub> (vasoconstricteurs, bronchoconstricteurs) (**Funk, 2001**). Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est également synthétisé à partir des phospholipides membranaires par de nombreuses cellules de la réaction inflammatoire (polynucléaires neutrophiles et basophiles, mastocytes, monocytes-macrophages, endothélium, plaquettes). Ses effets sont nombreux, par action sur des récepteurs spécifiques ou par induction d'autres médiateurs: augmentation de la perméabilité vasculaire, agrégation des plaquettes, stimulation de l'attraction des leucocytes et de leur adhésion à l'endothélium (figure 7) (**Prescott et al., 2000**).

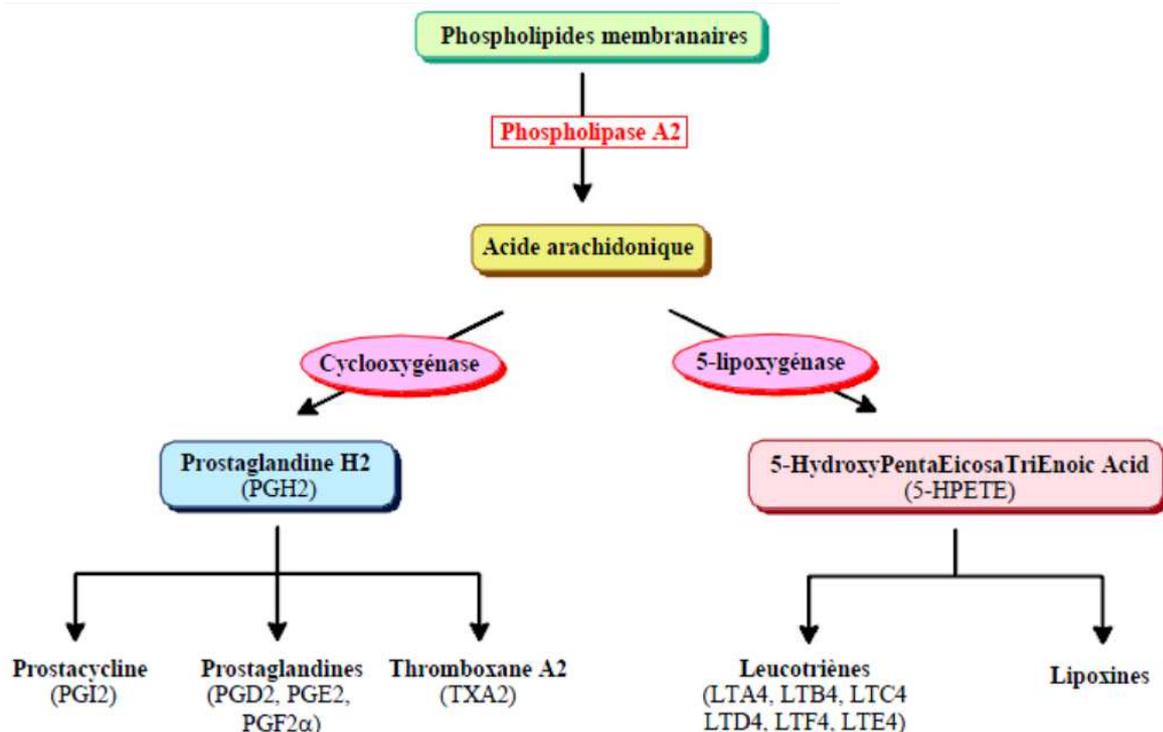


Figure 7 : Le métabolisme de l'acide arachidonique (Willoquet *et al.*, 2011).

### II.6.1.3. Les radicaux libres

#### II.6.1.3.1. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Les ERO sont produites principalement par les neutrophiles. Elles ont une action nécrosante locale et peuvent endommager les cellules endothéliales. Elles inactivent des anti-protéases telles que l' $\alpha$ -antitrypsine et activent la phospholipase A<sub>2</sub> entraînant ainsi la synthèse de leucotriène B<sub>4</sub> et d'autres chimio-attractants des neutrophiles. Leurs effets potentiellement dangereux sont contrebalancés par des antioxydants présents dans le sérum, les liquides extracellulaires et les cellules (Goldsby *et al.*, 2003). On en distingue deux types:

#### II.6.1.3.2. Les espèces réactives azotées

L'oxyde nitrique (NO $\cdot$ ) est une molécule synthétisée localement par l'endothélium et les macrophages sous l'action de la nitrite oxyde synthase, c'est un puissant vasodilatateur (Alam *et al.*, 1887). Le NO $\cdot$  est capable de se combiner au radical superoxyde (O<sub>2</sub> $\cdot^-$ ) pour former un produit intermédiaire, le radical peroxynitrite (ONOO $\cdot$ ) capable d'activer la production des prostaglandines (PGH<sub>2</sub>) (Ravat *et al.*, 2011).

#### II.6.1.4. Les cytokines

Les cytokines sont des molécules qui de faible masse moléculaire sécrétées par les cellules leucocytaires (lymphocytes et monocytes-macrophages activés) et non leucocytaires (plaquettes, cellules endothéliales et épithéliales). Elles agissent à faible concentration, exerçant leur action par l'intermédiaire d'une fixation à des récepteurs membranaires de haute affinité. Les cytokines régulent l'intensité et la durée de la réponse immunitaire en stimulant ou en inhibant l'activation, la prolifération et/ou la différenciation des différentes cellules ainsi qu'en régulant la sécrétion d'autres cytokines (Goldsby *et al.*, 2003). On en cite les interleukines (Ozaki et Leonard, 2002), les interférons (Leon *et al.*, 2005), les facteurs de nécrose (TNF, *Tumor Necrosis Factor*) (Mukhopadhyay *et al.*, 2006) et les chimiokines (cytokines aux propriétés chimiotactiques) (Hansell *et al.*, 2006).

#### II.6.2. Les médiateurs plasmatiques

Le plasma contient quatre systèmes interconnectés : le système des kinines, le système de coagulation, le système fibrinolytique et le système du complément. Lorsque survient une lésion tissulaire, ces quatre systèmes sont activés, déclenchant des cascades enzymatiques qui induisent une augmentation de la perméabilité vasculaire et du taux de plasmine. Cette enzyme protéolytique dégrade les caillots de fibrine en produits chimiotactiques pour les neutrophiles et les monocytes et active le complément. L'activation du complément se traduit par des flux de cellules phagocytaires sur les sites d'entrée de l'antigène (Goldsby *et al.*, 2003).

##### II.6.2.1. Les kinines

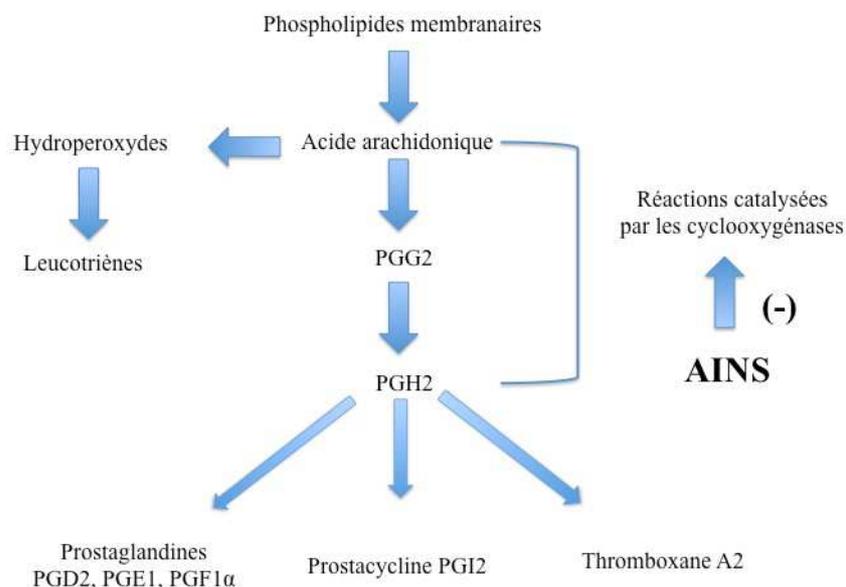
Les kinines appartiennent à une petite famille de peptides possédant 9 à 11 acides aminés. Ils comprennent la bradykinine (BK), la kallidine (KD; Lys-BK) et la T-kinine (Ile-Ser-BK) (Bhoola, 1992). Ces substances activées dès la première heure de la réaction inflammatoire, provoquent une dilatation locale des vaisseaux, la contraction des muscles lisses et l'augmentation de la perméabilité vasculaire (Beck, 1991). Cette dernière caractéristique constitue la principale cause de l'œdème lors des réactions inflammatoires. L'action des kinines est puissante mais brève car leur durée de vie est courte ( Brocklehurst et Zeitlin, 1967).

## II.7. Les anti-inflammatoires

### II.7.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont les médicaments les plus utilisés dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques (**Jouzeau *et al.*, 2004**).

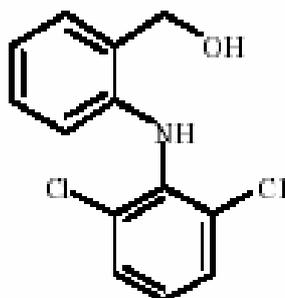
Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane (1971), il repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase, enzyme qui permet la production des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Cette caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines (notamment la PGE<sub>2</sub> et la PGI<sub>2</sub>), importants médiateurs de l'inflammation. Même si d'autres modes d'action existent, cette activité explique largement les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des AINS, mais aussi une partie de leurs effets secondaires en raison du rôle ubiquitaire des fonctions physiologiques des prostaglandines (**Nicolas *et al.*, 2001**). Ainsi, la production exagérée de prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale permet l'homéostasie tissulaire (production de mucus, de bicarbonates et maintien du flux sanguin sous muqueux gastrique, maintien de l'hémodynamique rénale en particulier en cas d'hypoperfusion) (figure 8). La diversité des spécialités pharmaceutiques destinées à l'homme traduit l'importance particulière de l'utilisation des AINS en thérapeutique humaine. Les molécules les plus représentées sont l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le piroxicam, le diclofénac et le kétoprofène. Les quatre premières correspondent aux AINS à usage humain responsables du plus grand nombre d'intoxications (**Clement, 2003**).



**Figure 8:** mécanisme d'action des AINS (Nicolas, 2001).

- **Le Diclofénac**

Le diclofénac est un AINS appartenant à la famille des acides aryl-alcanoïques. C'est un dérivé de l'acide phényl-acétique. Sous forme alcool, il s'agit du [2-[(2,6-Dichlorophényl) amino] phényl]-méthanol (figure 9) (Clement, 2003).



**Figure 9 :** la formule du diclofénac (sous forme alcool) (Artwohl *et al.*, 1988)

### Mécanisme d'action du diclofénac

Le diclofénac est un inhibiteur réversible de la cyclo-oxygénase. Il exerce plutôt une sélectivité pour COX<sub>2</sub> avec un rapport COX<sub>1</sub>/COX<sub>2</sub> de 0.7 (Gogny *et al.*, 1997). Il possède les propriétés suivantes: c'est un antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et c'est un inhibiteur de courte durée des fonctions plaquettaires (figure 10) (Vidal, 2001).

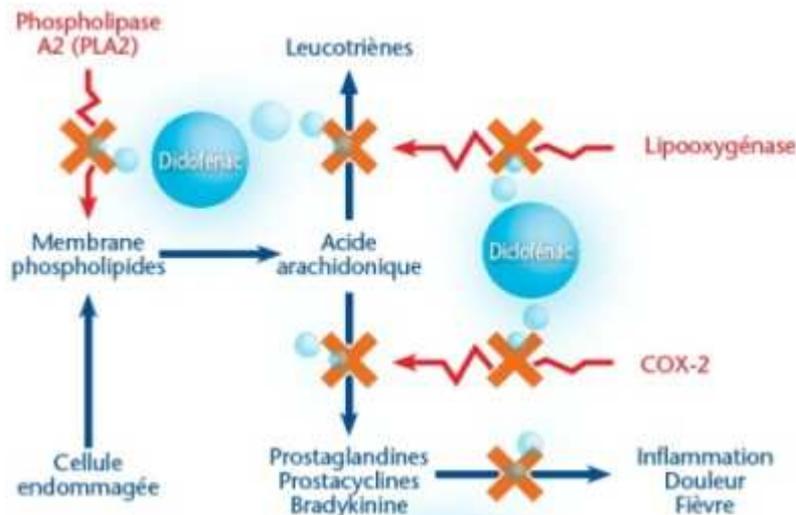


Figure 10 : Mécanisme d'action du Diclofénac (Duteil ,2007)

### II.7.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les corticoïdes

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, synthétisées par le lobe antérieur de l'hypophyse. Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs (GR) dans le cytoplasme. Après quoi, le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques. Ce processus est appelé trans-activation et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes (Figure 11). Le mécanisme opposé est appelé trans-répression. Le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles. Les glucocorticoïdes sont capables d'empêcher la transcription de tous les gènes immunitaires, plus spécifiquement celui codant IL-2 (Barnes, 1998).

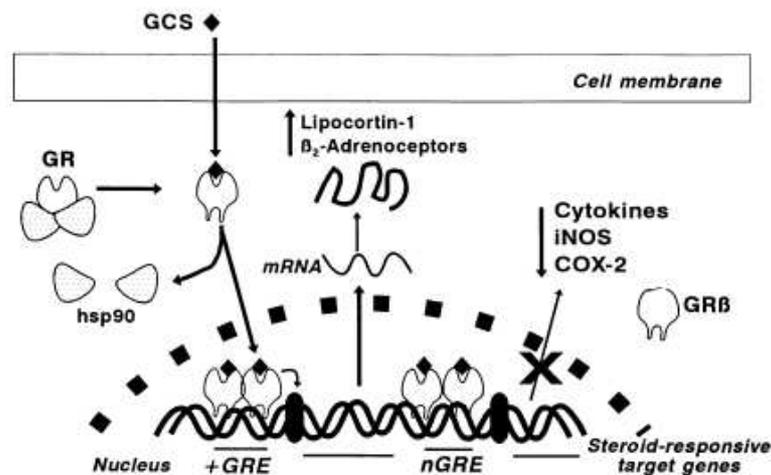


Figure 11 : Mécanisme d'action

des glucocorticoïdes (Barnes, 1998).

Actuellement, les médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (ANS) et non-stéroïdiens (AINS), sont utilisés dans le soulagement de l'inflammation. Les stéroïdes ont un rôle évident dans le traitement des maladies inflammatoires, mais en raison de leur toxicité, ne peuvent être utilisés que sur de courtes périodes, sauf dans des cas très graves où les risques sont acceptables. L'utilisation prolongée d'AINS est également associée à de graves effets secondaires, notamment une hémorragie gastro-intestinale (Li *et al.*, 2003).

Le but des recherches actuelles repose sur les traitements à base des plantes. La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (Iserin *et al.*, 2001).

# Chapitre III

*Histamine et sérotonine : médiateurs de l'inflammation*

L'histamine et la sérotonine sont présentes en quantités variables selon les espèces (prédominance de l'histamine sur la sérotonine dans mastocytes humains...). Si le rôle de l'histamine dans les réactions inflammatoires n'est pas sous-estimé, beaucoup de chercheurs discutent l'importance de la sérotonine en dehors de son effet marqué au cours des réactions d'anaphylaxie chez les rongeurs.

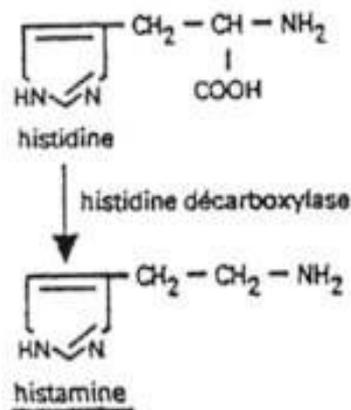
### III.1. L'histamine :

L'histamine 4-(2-aminoethyl) imidazole (ou Imidazolalkylamine), découverte en 1910 par Akerman, est un neuromédiateur largement impliqué dans les phénomènes inflammatoires et allergiques. Dans l'organisme, elle est synthétisée à partir d'un acide aminé: l'histidine et est stockée principalement dans les cellules immunitaires, les mastocytes, qui la libèrent lorsqu'ils sont stimulés par la présence d'une molécule étrangère comme un allergène (**Galoppin et Ponvert, 1997**).

L'histamine appartient aux amines biogènes qui se définissent comme des molécules biologiquement actives sur le système nerveux central et sur le système vasculaire. Elles proviennent de la décarboxylation des acides aminés par des enzymes bactériennes et tissulaires. Cette molécule est commercialisée le plus souvent sous forme de dichlorure, sous forme d'une poudre blanche soluble dans l'eau, stable en solution acide et résistante à l'ébullition (**Galoppin et Ponvert, 1997**).

#### III.1.1. Synthèse de l'histamine

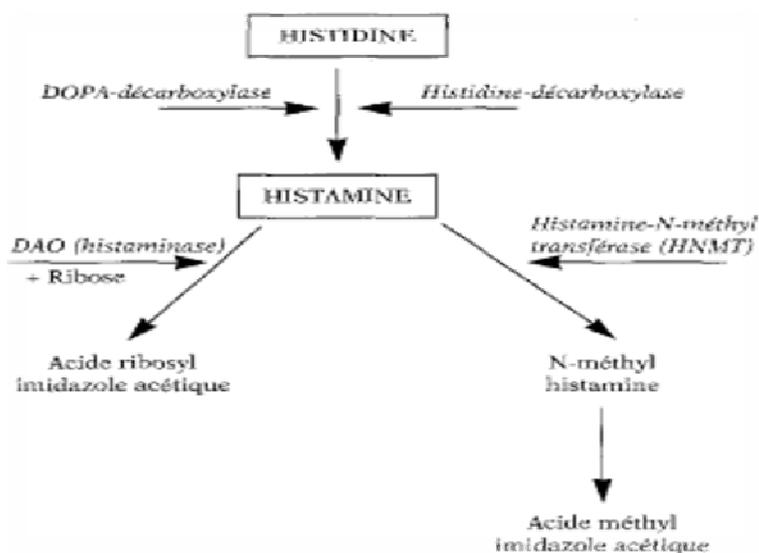
L'histamine provient de la décarboxylation de la L-histidine essentiellement par des décarboxylases microbiennes (figure 12). Cette décarboxylation est essentiellement due à l'activité de l'histidine décarboxylase (HDC), enzyme dont le cofacteur est le phosphate de pyridoxal (vitamine B6) et l'inhibiteur non compétitif la fluorométhyl-histidine. (**Galoppin et Ponvert, 1997**). La libération de l'histamine à partir des granules mastocytaires est déclenchée par l'action d'enzymes protéolytiques, de composés macromoléculaires telles que le dextran, de composés basiques comme le (48/80), d'agent dénaturants, de la chaleur, d'un abaissement du pH et en présence de réaction antigène-anticorps (**Russo-Marie, 1998**).



**Figure 12:** voie de biosynthèse de l'histamine ; les réactions impliquant la décarboxylation de l'histidine pour donner l'histamine (Malle, 2006)

### III.1.1.2. Catabolisme de l'histamine

L'histamine libre est rapidement ou presque complètement métabolisée par deux enzymes, l'histamine N-méthyl transférase (HNMT) et la diaminoxydase (DAO, aussi appelée histaminase), toutes deux présentes dans tous les tissus. Seul 3% de l'histamine est excrété tel quel dans les urines (figure 13) (Galoppin et Ponvert, 1997).



**Figure 13 :** métabolisme de l'histamine (Galoppin et Ponvert, 1997)

### III.1.3. L'histamine et l'inflammation :

L'histamine contribue à l'inflammation en agissant sur les fonctions des autres leucocytes dans le site inflammatoire. Il a été suggéré que la libération d'histamine déclenche la libération de cytokines et de médiateurs inflammatoires par certains leucocytes voisins, ces produits chimiques, à leur tour augmentent la réponse inflammatoire (**Marone et al., 1999**).

La libération d'histamine est étroitement liée à l'augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire. En effet, le flux de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les mastocytes et les basophiles induit leur dégranulation (**Beaven et al., 1984**).

L'action de l'histamine dans la réaction inflammatoire sur les cellules et/ou organes effecteurs se fait après sa liaison avec des récepteurs spécifiques (récepteur H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>) (figure 14). Les lymphocytes T, les polynucléaires, les basophiles et les mastocytes possèdent sur leur membrane de tels récepteurs. Ces récepteurs travaillent en opposition les uns aux autres, les récepteurs H<sub>1</sub> favorisent l'inflammation alors que les H<sub>2</sub> inhibent l'action des leucocytes de telle sorte que la réponse inflammatoire peut être désactivée une fois que le récepteur de distribution avec l'antigène envahissant a été accompli (**Huether et al., 2004**).

L'histamine joue un rôle dans la réaction inflammatoire aigüe par le biais d'une vasodilatation locale (**Betsalel, 2012**). C'est une substance qui entraîne une dilatation des vaisseaux sanguins dans la zone touchée et augmente leur perméabilité. Elle a également un effet chimiotactique sur les autres cellules impliquées dans l'inflammation comme les PNNa, PNE et PNB (**Huether et al., 2004**).

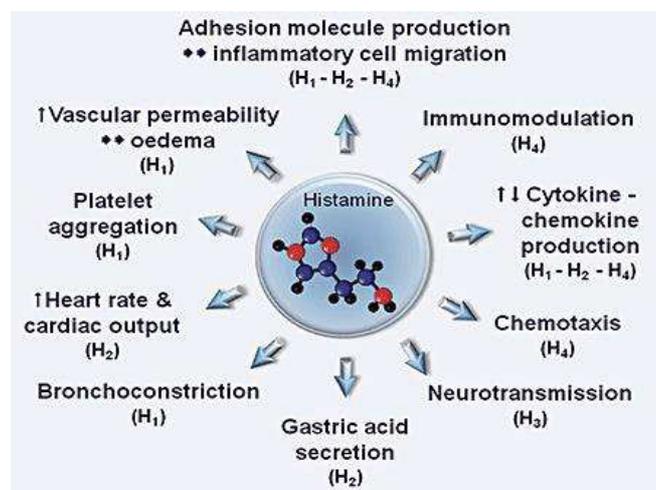


Figure 14 : Les effets majeurs de l'histamine (**Huether et al., 2004**)

### III.1.4. L'histamine dans la réaction allergique

Une réaction allergique est une réaction excessive du système immunitaire à une substance inoffensive ou allergène. Les cellules de la peau, des voies respiratoires, les poumons et l'estomac peuvent répondre à ces allergènes. Dans le cas d'une réaction allergique les cellules mastocytes libèrent de l'histamine qui déclenche une réaction allergique qui se traduit par une crise d'asthme ou une éruption cutanée (Huether *et al.*, 2004).

Le principal mécanisme de libération de l'histamine qui intervient dans les réactions allergiques se traduit par la présentation des allergènes à des lymphocytes T via des cellules spécifiques (cellules Th2), ce qui va stimuler la synthèse d'Ig de type E par des lymphocytes B. Ces IgE spécifiques de cet allergène vont arriver à la surface des mastocytes. entraîne sa dégranulation (figure 15) (Betsalel, 2012).

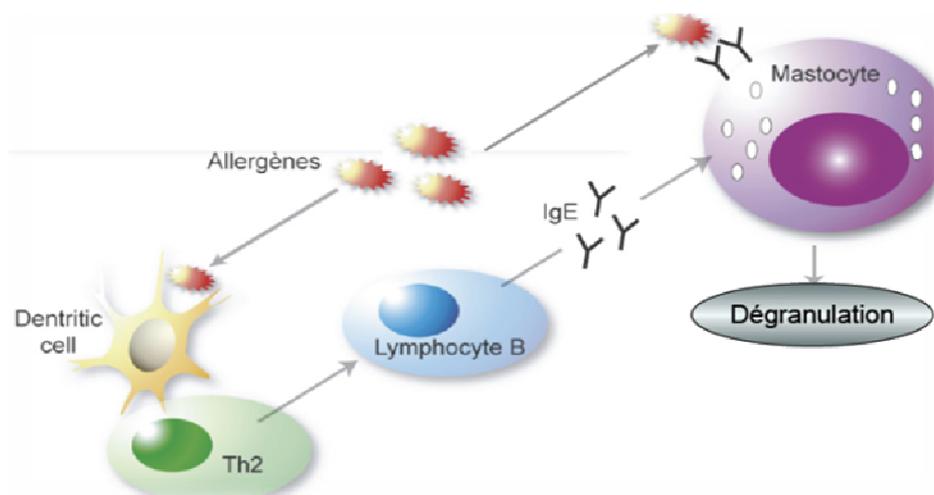


Figure 15 : mécanisme de libération de l'histamine dans la réponse allergique (Betsalel, 2012)

## III.2. La sérotonine

### III.2.1. Structure de la sérotonine

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est un acide polyprotique qui contient deux sites d'ionisation greffés sur un noyau indole : un groupement amine primaire porté par une chaîne aliphatique éthyle branchée en position 3 et un groupement hydroxyle branché en position 5 (figure 16). Au pH physiologique, l'amine primaire est protonée (Spreux-Varoquaux, 1996).

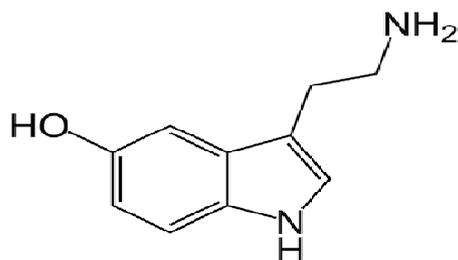


Figure 16: Structure chimique de la sérotonine

### III.2.2. La biosynthèse de la sérotonine

La sérotonine est synthétisée de façon endogène à partir du tryptophane par l'action conjointe du tryptophane hydroxylase et de L-amino acide décarboxylase (Figure 1). Elle est produite au niveau du système nerveux central par les cellules du raphé tandis qu'au niveau périphérique sa production émane principalement des cellules entérochromaffines de la paroi intestinale pour être par la suite stockée au niveau des plaquettes sanguines. La sérotonine est ensuite rapidement métabolisée et dégradée par les mono-amines-oxydases majoritairement au niveau hépatique et pulmonaire (figure 17) (Etienne, 2004).

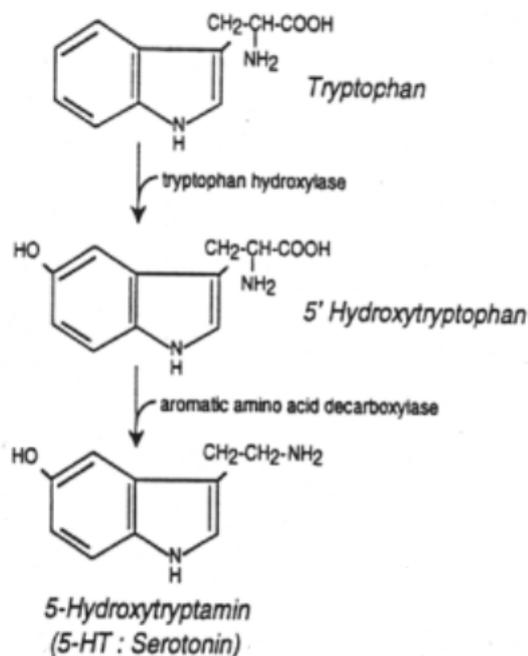


Figure 17 : Voies de synthèse et de métabolisme de la sérotonine (Rang *et al.*, 2003).

### III.2.3. La sérotonine et l'inflammation

En dehors du système nerveux central, la sérotonine (5-HT) a été mise en évidence dans de nombreux types cellulaires (comme les plaquettes sanguines ou les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle). Les plaquettes peuvent être considérées comme une forme mobile de stockage permettant de libérer la 5-HT dans certaines circonstances physiopathologiques comme durant la réaction inflammatoire. La présence de 5-HT a également été décrite dans divers types cellulaires participant à la réponse immunitaire (comme les monocytes, macrophages, les mastocytes ou les lymphocytes) (Cloëz -**Tayarani, 2006**). Cependant, il est important de noter des différences de distribution de la 5-HT au sein des cellules immunitaires en fonction de l'espèce. A la différence des mastocytes des rongeurs et des granulocytes de rat, ces deux types de cellules humaines ne contiennent pas de 5-HT (**Mossner et lesch, 199 ;Spieux-Varoquaux, 1998**).

La présence de la sérotonine au niveau des sites inflammatoires laisse suggérer un rôle de cette monoamine dans la régulation de la réponse inflammatoire (**Idova et al., 2008**). Dans ce contexte, la sérotonine participe aux mécanismes de l'agrégation plaquettaire. La stimulation de récepteurs sérotoninergiques endothéliaux stimule la libération de NO<sup>•</sup> induit une vasodilatation. Aussi, lorsque l'endothélium vasculaire est lésé, la libération de sérotonine plaquettaire peut induire une vasoconstriction par stimulation des récepteurs présents sur les cellules musculaires lisses (**Vaubourdolle, 2007**). Après la fixation de la sérotonine à son récepteur, elle provoque une sensibilisation des nerfs adjacents et les terminaisons nerveuses libérant à courte durée de vie des protéines et de peptides inflammatoires tels que la substance P et la calcitonine gene-related peptide (CGRP) (**Dray, 1995**).

La sérotonine influe aussi bien sur la réponse des cytokines que sur l'activité fonctionnelle des cellules immunitaires (**Cloëz-Tayarani, 2006**). Les effets de la 5-HT sur la production des cytokines varient en fonction des conditions expérimentales. En revanche, la grande majorité des auteurs évoque le rôle des récepteurs 5-HT dans le contrôle de la sécrétion des cytokines par la sérotonine (**Cloëz-Tayarani, 2006**).

### III.3. Les antihistaminiques :

Les antihistaminiques ont été largement utilisés dans le traitement de diverses maladies allergiques comme le rhume des foins, l'urticaire et la rhinite allergique. Cependant, les effets secondaires ne sont pas rares et la sédation est un inconvénient à leur utilisation. Les

progrès de recherche dans les réactions récepteurs de l'histamine (HR) ligands ont déjà attiré de nombreux chercheurs pour des développements pharmaceutiques et sont toujours d'une grande actualité (**Shahid et al., 2009**).

### **III.4. Effets inhibiteurs de quelques composés phénoliques sur l'histamine et la sérotonine**

#### **III.4.1. Effet des flavonoïdes sur l'inhibition de l'histamine**

De nombreux travaux semblent indiquer que les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires et qu'ils sont capables de :

- moduler l'expression des gènes pro-inflammatoires. La fisétine, la quercétine et la rutine diminuent l'expression des gènes des cytokines pro-inflammatoires l'interleukine (IL)-1beta, IL-6 et IL-8 ainsi que l'expression du gène du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) (**Parc et al., 2008**). La myricétine par contre réprime le gène de TNF-alpha et l'IL-6, mais pas celui de l'IL-1beta et IL-8. La Fisétine, myricétine et rutine inhibent la translocation nucléaire de NF-kB empêchant ainsi la transcription de certains gènes pro-inflammatoires comme les interleukines (**Parc et al., 2008**).
- les flavonoïdes ont un effet antioxydant qui s'exerce sur la dernière phase de l'inflammation où des radicaux libres comme le superoxyde sont produits par la NADH oxydase des neutrophiles (**Da Silva et al., 1994; Middleton, 1996**).
- Des études précédentes ont comparé l'effet de six flavonoïdes (Aastragaline, Fisétine, Kaempférol, myricétine, la quercétine, la rutine) sur les mastocytes et ont trouvé qu'ils inhibent le mécanisme de l'augmentation du  $Ca^{2+}$  intracellulaire. Les actions pharmacologiques de ces flavonoïdes suggèrent leur activité potentielle pour le traitement de maladies inflammatoires allergiques par la régulation à la baisse de l'activation des mastocytes (**Park et al., 2008**).
- Les flavonoïdes sont susceptibles de diminuer la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes (**Middleton et Drzewiecki, 1984**) en inhibant les enzymes, telles que l'AMP cyclique phosphodiesterase et l'ATPase  $Ca_2^+$ -dépendante, responsables de la libération de l'histamine à partir des mastocytes et des basophiles. Par exemple, l'ATPase  $Ca_2^+$ -dépendante dégrade l'ATP produisant ainsi de l'énergie afin de faciliter l'absorption du calcium par les membranes cellulaires, ce qui favorise la libération de l'histamine

stockée dans les vésicules, en inactivant cette enzyme (**Marfak, 2003**). L'action pharmacologique des flavonoïdes suggère qu'ils pourraient présenter un intérêt dans le traitement des désordres allergiques en sous-régulant ces mastocytes (**Akroum, 2011**). Notamment, il a été démontré que l'acide gallique est un inhibiteur puissant de la libération d'histamine et la production de cytokines pro-inflammatoires dans les mastocytes (**Kim et al., 2006**).

- Les pholorotannins sont des polyphénols isolés des algues marines de *Eklonia cava* qui agissent sur la stabilisation de la membrane cellulaire, donc inhibent l'entrée du  $\text{Ca}^{2+}$  dans les cellules mastocytaires (**Le et al., 2009**). Dans le même contexte, la catéchine du thé vert inhibent l'infiltration du calcium à travers la membrane cellulaire en rendant sa structure plus rigide (**Hashimoto et al 1999**).

#### III.4.2. Effet des flavonoïdes sur l'inhibition de la sérotonine

- La sérotonine et la quercétine ciblent la même région du site actif du récepteur 5-hydroxytryptamine de type 2 avec une énergie de liaison similaire mais la quercétine ayant une constante d'inhibition beaucoup plus grande, arrive à bloquer ce récepteur et empêche son attachement avec la sérotonine. Ceci suggère que la quercétine peut agir en tant qu'inhibiteur naturel en bloquant les récepteurs de l'inflammation aiguë générée par la sérotonine (**Rotelli et al., 2009**).
- Des extraits de *matricaire* inhibent la sérotonine plaquettaire via la neutralisation des groupements sulfhydryles de ses récepteurs à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule. Les sesquiterpènes dans la camomille contiennent l'unité alpha-méthylènebutyrolactone capable de réagir avec des groupements sulfhydryles. Des extraits de chrysanthème ne sont pas seulement des inhibiteurs puissants de la libération de sérotonine par les plaquettes, mais aussi de granules polynucléaires de leucocytes, fournissant ainsi un lien possible entre l'effet bénéfique de la camomille dans les migraines et l'arthrite (**Pareek et al., 2011**).
- Plusieurs types de flavonoïdes tels que les flavones (apigénin et lutéoline) iso-flavones (génistéine) réduisent l'agrégation plaquettaire par l'inhibition de la sécrétion de la sérotonine (**Guerrero et al., 2005**).

# Chapitre IV



## IV.1 Matériel

### IV.1.1 Matériel végétal « *Clematis flammula* »

Dans le présent travail, *Clematis flammula* a été choisie sur la base de son utilisation en Algérie (Kabylie) comme traitement de l'arthrose. L'évaluation de ses vertus anti-inflammatoire a été donc entreprise.

#### IV.1.1.1 Description botanique de « *clématis flammula* »

*Clematis flammula* est une plante vivace grimpante avec des tiges sarmenteuses, grêles, pleines, presque glabres, d'une taille de 50 cm à 5 m, mais plus souvent 1 à 2 mètres maximum, ses feuilles sont bipennées 3 à 7 folioles assez petites, ovales ou lancéolées, entières ou rarement trilobées, à saveur brûlante (figure 18). Les fleurs sont blanches, la floraison de la clématite flammula se produisant de août à octobre (**Bock et al., 2014**).



(A)

(B)

Figure18 : (A) la plante *Clematis flammula* ; (B) feuilles de *Clematis flammula*

#### IV.1.1.2 Taxonomie :

*Clematis flammula* est une espèce dans le genre *Clematis* qui contient environ 434 à 526 espèces et fait partie de la famille des Ranunculaceae (Ranunculacées). Les espèces type du genre sont *C. vitalba*, *C. chinensis* et *C. mandshurica* (**Bock et al., 2012**). La taxonomie et les noms vernaculaires de la plante sont cités dans les tableaux

Tableau III : Classification taxonomique de *clématis flammula* (Bernard, 1997)

Rang taxonomique	Nomenclature
Règne	<i>Plantae-Végétal</i>
Division	<i>Magnoliophyta- plante à fleur</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	<i>Ranunculales</i>
Famille	<i>Ranunculaceae</i>
Genre	<i>Clematis</i>
Espèce	<u><i>Clematisflammula</i></u>

Tableau IV: principaux noms vernaculaire de la plante *clematis flammula* (Bernard, 1997)

Nom scientifique	Nom vernaculaire berbère	Nom vernaculaire arabe	Nom commun
<i>Clematis flammula</i>	Azenzu ; Zenzou ; Azrou ; Touzimth ; Timedjerdim	Noard barda Yasmine bari Sebenq	Clématite brulante

#### IV.1.1.3. L'habitat

*Clematis flammula* est une espèce qui se trouve dans les régions méditerranéennes, (Bock *et al.*, 2014) elle est très répandue en Algérie (kabylie) (Atmani *et al.*, 2011), et en Turquie (Yesilada et Kupeli, 2007). D'autres espèces de *Clematis* sont répertoriées en Chine répertorie (93 espèces) (Wu *et al.*, 2001). D'autres telles que *Clematis terniflora* se trouvent en Asie orientale et du sud-ouest, l'Europe et l'Afrique du Nord (Chen *et al.*, 2011).

#### IV.1.1.4 Composition chimique :

Les espèces de clématite ont un large éventail de constituants chimiques tels que les triterpènes, les flavonoïdes, les lignanes, coumarines, alcaloïdes, huiles volatiles, stéroïdes, acides organiques, composés macrocycliques et polyphénols...(Chawla *et al.*, 2012).

Des études ont révélé que les racines de *Clematis chinensis* sont riches en triterpenoïdes saponines, flavonoïdes et lignanes (Chawla *et al.*, 2012).

#### IV.1.1.5 Utilisation de « *Clematis flammula* » en médecine traditionnelle

Les espèces du genre *Clematis* ont été largement utilisées dans la médecine traditionnelle à travers le monde en raison de leur large distribution à l'hémisphère nord. Les parties aériennes de ces espèces sont particulièrement utilisés en Europe et en Asie de l'Est comme un remède pour réduire la douleur et la fièvre, comme diurétique, comme anti-rhumatismale, contre les infections oculaires, la goutte et les varicosités (**Yesilada et Kûpeli, 2007**). La partie aérienne ou les feuilles de *Clematis flammula* sont utilisés pour fournir un soulagement temporaire des douleurs articulaires. Les feuilles vertes fraîches sont appliquées sur les articulations inflammatoires pendant environ 15-30 min. La plante provoque une irritation sur la peau qui ouvre une brèche et draine le liquide accumulé. Dans certains cas particuliers, la plaie est maintenue ouverte par l'insertion d'une branche de raisin, afin de permettre un écoulement continu pendant 20 à 25 jours. En outre, la clématite blanche (*c.vitalba*) est également utilisée pour arrêter la douleur des dents en fumant ses feuilles sous forme de cigarette dans le nord-ouest de l'Anatolie (**Yesilada et Kûpeli, 2007**)

*Clematis flammula* est utilisée dans le traitement de la maladie dite bûzelûm (sorte de sciatique), on réalise avec la plante fraîche un cataplasme qu'on applique, le soir sur la région douloureuses (**Benkhigue, 2011**). Ces feuilles sont utilisées pour traiter les arthrites et les brûlures superficielles (**Atmani et al, 2009**).

#### IV.1.2 Matériel Animal

Dans le but d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de 3 extraits différents de *Clematis flammula in vivo*, nous avons utilisé des souris albinos des deux sexes (figure 19), d'un poids qui varie entre (18-30) g avec une moyenne d'âge ( $6 \pm 2$ ) semaines. Ces animaux proviennent des centres d'élevage de l'institut Pasteur d'Alger, et le travail expérimental a été réalisé au niveau du laboratoire d'expérimentation animal de l'université de BEJAIA.



**Figure 19** : Souris albinos (photo réelle)

#### IV.1.2.1 Conditions d'élevage :

Pour ne pas perturber le cycle biologique des souris, on les a soumises à des conditions favorables pour leur développement, dans une salle à éclairage artificiel de 12/12h de lumière et d'obscurité, avec une température ambiante de 23-25°C et une humidité de 60-70% (figure 20). Les souris ont été mises dans des cages spéciales en polystyrène, et ont été nourries à volonté avec l'aliment à bouchon et l'eau de robinet (figure21).



**Figure 20** : Condition d'élevage des souris albinos au niveau de l'animalerie (photo réelle)



**Figure 21** : Cage de souris (photo réelle)

---

## IV.2 Méthodes

### IV.2.1 Préparation des extraits de *Clematis flammula* :

- **La récolte**

Les feuilles de *C. flammula* ont été récoltées en mai- Juin de l'année 2012 dans la forêt de Tizi Neftah, Amizour, Département de Bejaia dans le Nord de l'Algérie. La plante est préalablement identifiée dans le département de botanique à l'université de Bejaia (Atmani *et al*, 2009).

- **Broyage et tamisage :**

La plante entière est séchée dans un lieu aéré loin de la lumière (à l'ombre, dans un garage). Les feuilles ont été ensuite broyées par un broyeur électrique (KIKA labortechnik M20) et tamisé jusqu'à l'obtention d'une poudre de 60 µm de diamètre.

- **Extraction :**

Dans l'expérience présente, l'extraction des feuilles de *Clematis flammula* a été évaluée selon le protocole d'extraction d'Atmani *et al* (2009), en utilisant à chaque étape un solvant ou un mélange de solvants suivant la figure 22.

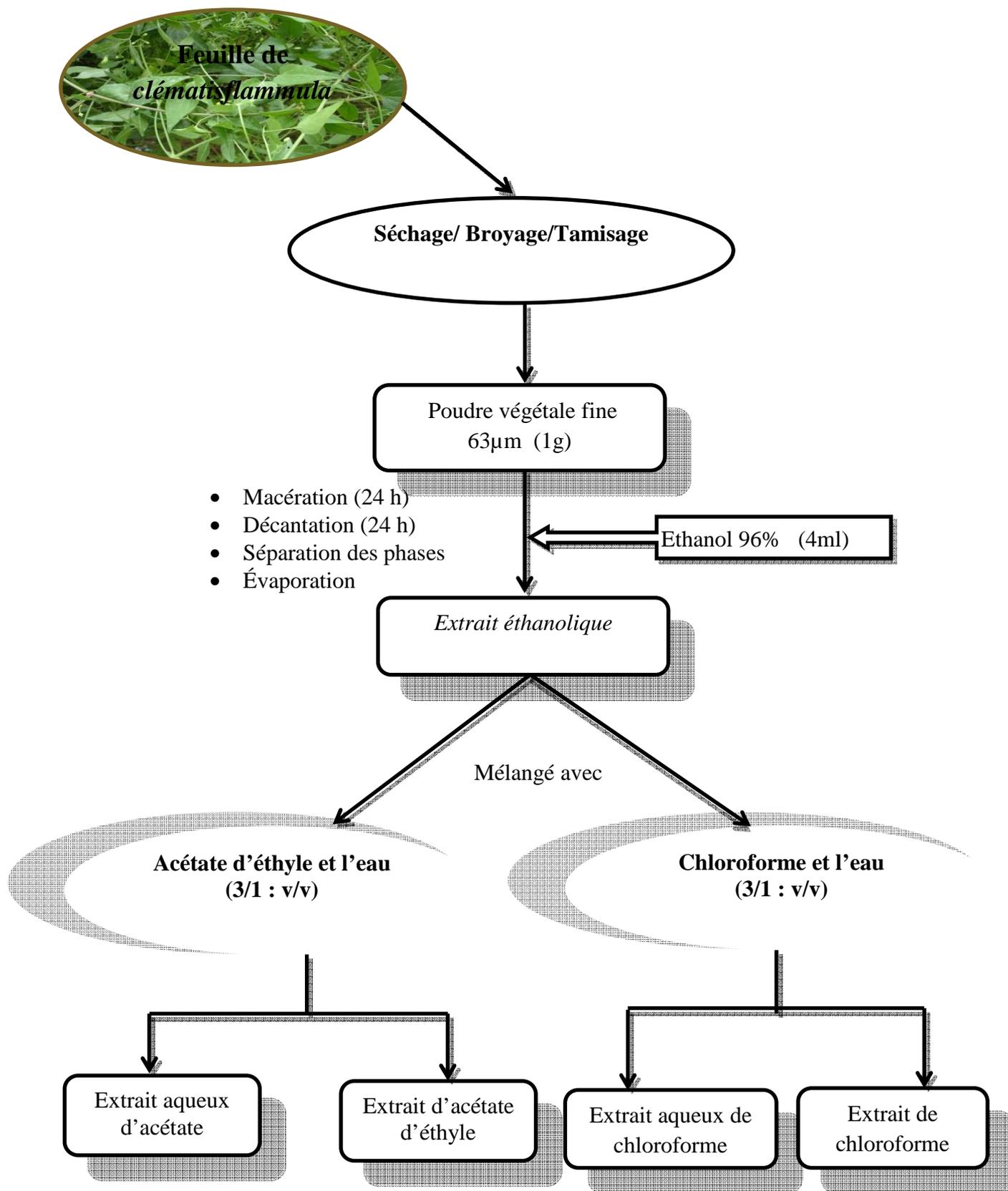


Figure 22: Schéma récapitulatif des étapes de la procédure d'extraction. (Atmani et al., 2009)

Le pourcentage d'extraction de chaque étape est calculé par la formule suivante :

$$\text{Taux d'extraction (\%)} = [(P_1 - P_0)/E] 100$$

**P<sub>1</sub>** : Poids d'extrait après évaporation (g).

**P<sub>0</sub>** : Poids vide du cristalliseur ou la boîte de pétri (g).

**E** : poids de la poudre ou de l'extrait sec de la phase précédente (g).

#### IV.2.2 Evaluation des activités anti-histamine et –sérotonine des extraits éthanolique, aqueux du chloroforme et aqueux de l'acétate d'éthyle de *C. flammula*

Dans le but d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des extraits de *Clematis flammula*, un modèle empirique sur l'inflammation aigüe de la patte de la souris induite par les deux médiateurs vasoactifs l'histamine et la sérotonine a été testée suivant les méthodes de (Kasahara *et al.*, 1985) et (Küveli *et al.*, 2012) respectivement.

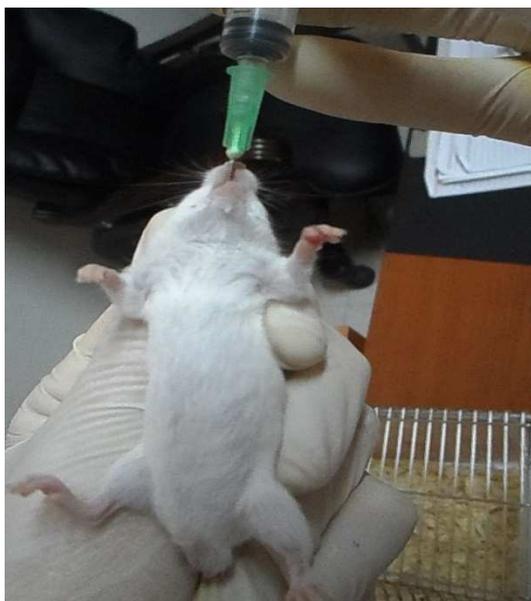
- **Principe du test :**

Ce test consiste en une injection sub-plantaire (intra-articulaire) d'une solution d'histamine ou de sérotonine (fraichement préparées) dans la patte arrière gauche des souris, la mesure du volume de la patte permettra de déterminer si l'œdème induit par les médiateurs est diminué par l'effet des extraits de la plante ayant une activité anti-inflammatoire.

- **Protocole :**

Les souris expérimentales sont utilisées à jeun, elles ont été privées de nourriture durant environ 16h avant l'expérimentation, et privées d'eau et de nourriture pendant l'expérimentation.

Une quantité de 0,05ml de solution d'histamine hydrochloride ou de sérotonine hydrogenoxalate (1%) a été injectée dans la patte arrière gauche des souris 1 heure après d'administration des solutions d'extraits à tester à différentes concentrations (100, 200, 400 mg/kg) par voie intra gastrique à l'aide d'une sonde (figures 23, 24).



**Figure 23** : Administration par gavage (photo réelle)



**Figure 24** : Injection intra articulaire de l'histamine et la sérotonine (photo réelle)

Les souris ont été réparties en lots (08 souris dans chaque lot) comme suit :

**Groupe 1 (témoin):** ont reçu la solution véhicule qui est le Carboxyméthyl cellulose (CMC) (0,8%) dissoute dans du NaCl (0,9%) pour l'extrait éthanolique et du NaCl (0,9%) pour les deux autres extraits (aqueux du chloroforme et aqueux d'acétate d'éthyle).

**Groupe 2 (standard) :** ce groupe reçoit l'anti inflammatoire de référence (diclofénac) à 50 mg/kg dissous dans du NaCl (0,9%) ou CMC suivant les tests.

**Groupes traités (groupe 3, 4, 5) :** reçoivent respectivement les solutions test (l'extrait éthanolique (100, 200, 400 mg/kg) dissous dans du CMC (0,8%), et les extraits aqueux du chloroforme et d'acétate d'éthyle dissous dans du Na Cl (0,9%).

Toutes les solutions sont administrées à 10ml/kg.

Après l'injection des médiateurs de l'inflammation (l'histamine ou la sérotonine), un œdème a apparu, l'augmentation du volume de la patte de la souris qui a été mesuré en (ml) à l'aide d'un appareillage spécifique (Pléthysmomètre) (figure 25), la mesure été réalisée avant et après des intervalles de 1h ,2h, 3h, 4h et 5h de l'injection de l'histamine ou la sérotonine (1%), les mesures ont été répétées trois fois et la moyenne a été calculée (figure 26).



**Figure 25 :** le pléthysmomètre. (photo réelle)



**Figure 26:** Mesure du volume de la patte arrière gauche de la souris par le Pléthysmomètre. (photo réelle)

L'activité anti-inflammatoire est évaluée par la détermination des pourcentages d'augmentation et d'inhibition de l'œdème, en présence du standard et des extraits de *Clematis flammula* sélectionnés relativement au contrôle, selon la formule suivante :

Où : **% d'augmentation de l'œdème** =  $[(V_n - V_0) / V_0] \times 100$

$V_0$  : volume moyen mesuré avant l'injection des médiateurs (histamine, sérotonine).

$V_n$  : volume moyen à un intervalle de temps après l'injection de l'histamine ou la sérotonine.

L'activité anti-inflammatoire des extraits et le standard testés est estimés par la détermination du pourcentage d'inhibition de l'œdème, calculé suite à la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [(V_n - V_0) \text{ témoin} - (V_n - V_0) \text{ traité}] \times 100 / (V_n - V_0) \text{ témoin.}$$

### **IV.2.3. Analyse statistique**

L'analyse des résultats des tests a été réalisée sur la base du traitement statistique en utilisant le logiciel Graph Prism version 5. One way ANOVA suivi de Dunnett's test a été utilisé comme traitement statistique. Les différences sont considérées comme significatives si p est inférieur à 0.05 comparativement au témoin.

# Chapitre V



La recherche de nouveaux agents anti-inflammatoires dans l'immense éventail de ressources de plantes médicinales s'intensifie. Les plantes médicinales peuvent détenir une assurance pour la découverte de nouveaux agents thérapeutiques capables de supprimer ou de réduire l'inflammation (**Abimbola et al., 2013**). *Clematis flammula* est une plante largement utilisée par les populations locales en kabylie pour traiter diverses pathologies inflammatoires. L'expérience a été réalisée sur le modèle de l'œdème aigüe de la patte de la souris induit par les deux médiateurs pro-inflammatoires histamine et sérotonine. Dans cette expérience, l'extrait éthanolique et les extraits aqueux issus du chloroforme et de l'acétate d'éthyle de la plante ont été testés, à des doses de 100, 200, 400 mg/kg. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux du dichlofénac l'anti-inflammatoire non stéroïdien (médicament de référence).

Les médiateurs vasoactifs, l'histamine et la sérotonine, sont capables d'agir sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins ainsi que sur les cellules endothéliales, en particulier, en phase précoce (tout début) de la réaction inflammatoire (**Russo et al., 1998**). La deuxième phase est liée à la libération des prostaglandines (**Habib et Waheed, 2013**) associée à la migration leucocytaire vers la zone enflammée (**Ndiaye et al., 2006**).

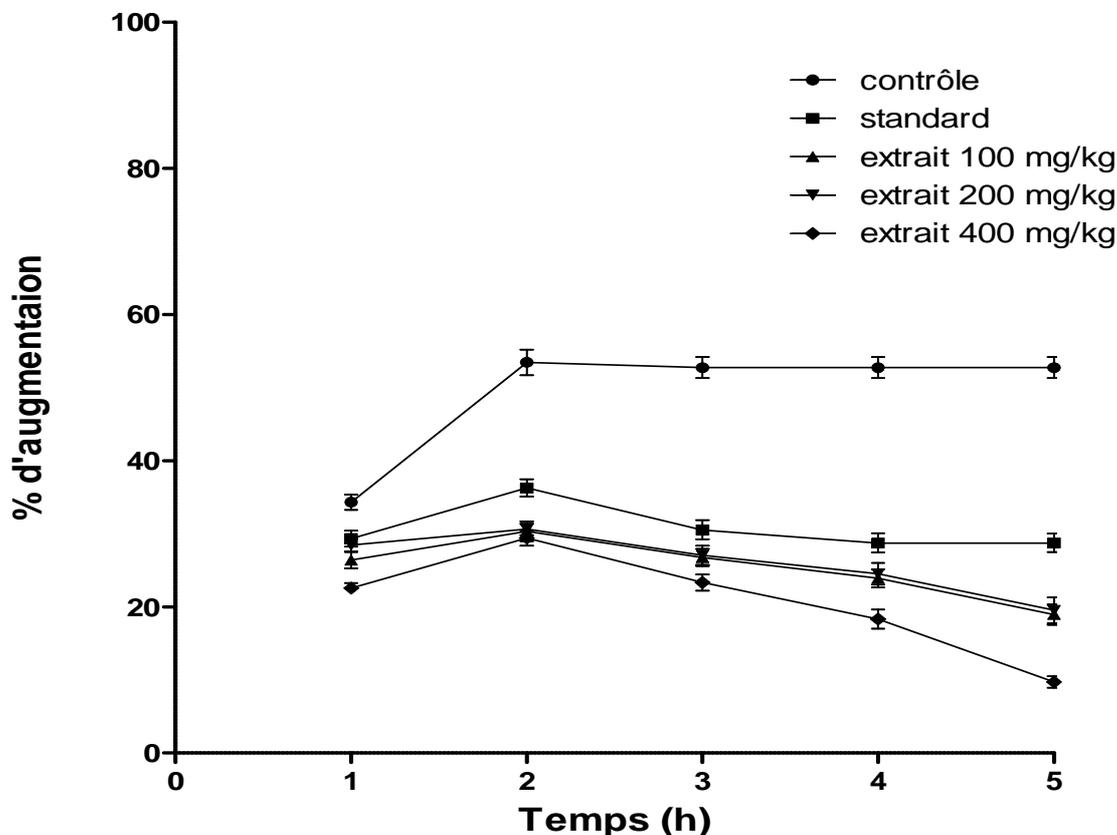
### V.1. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire induite par l'histamine

L'injection de l'histamine dans la patte arrière gauche de la souris nous a permis d'observer un gonflement (œdème) et une rougeur de la patte après environ 1h de l'injection chez pratiquement tous les groupes expérimentaux. L'œdème observé atteint un pic à la deuxième heure, puis se stabilise dans les heures qui suivent, en accord avec des études précédentes. Le volume de la patte a été mesuré à l'aide d'un pléthysmomètre, les pourcentages d'augmentation et d'inhibition de l'œdème ont été calculées par la suite à des intervalles de 1h pendant 5h après l'injection pour tous les groupes testés. Pour tous les extraits testés, l'œdème a été plus important chez le groupe témoin avec un pourcentage d'augmentation de (53,46±1,74 %).

#### V.1.1. Extrait éthanolique de *C. flammula*

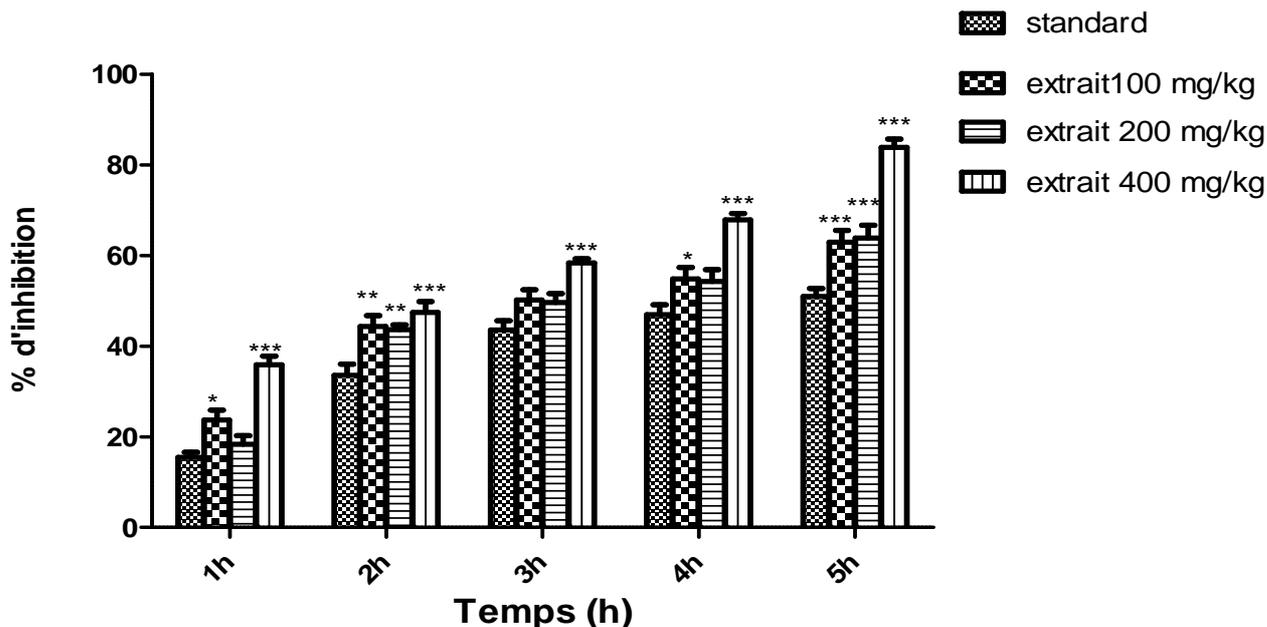
Les maximums observés (36,26±1,17 ; 30,33±1,35 ; 30,62±0,76 et 29,43±1,06 %) chez les groupes expérimentaux traités respectivement par le diclofénac, et l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula* à différentes concentrations (100, 200, 400 mg/kg) sont représentés dans la figure 27. Ces résultats ont révélé qu'il y a une atténuation de l'œdème chez tous les groupes traités par rapport au groupe témoin, la plus considérable étant à la concentration de 400mg/Kg de l'extrait alors qu'il n'y a pas eu de différence significative ( $p>0.05$ ) entre les groupes traités

par l'extrait à 100 et 200 mg/kg. L'effet du diclofenac s'est avéré moins efficace que celui des extraits.



**Figure 27:** Pourcentages d'augmentation de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula*.

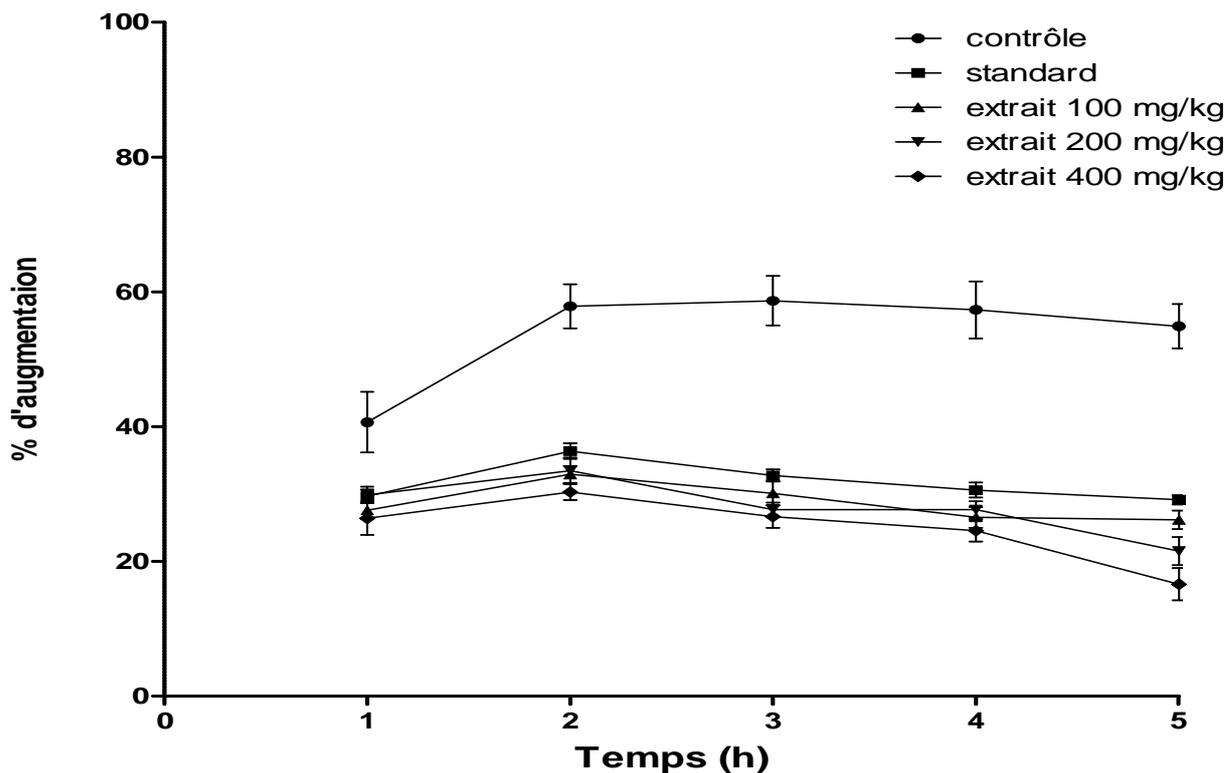
De même, les résultats du pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par l'histamine ont montré chez le groupe traité par le diclofenac (50mg/kg) une élévation progressive du pourcentage d'inhibition en marquant un maximum d'inhibition de 50,98 % à la cinquième heure (figure 28). Cependant, l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula* à différentes doses (100, 200, 400 mg/kg) a largement dépassé le standard surtout à 400mg/kg qui a provoqué une inhibition significative de l'œdème dès la première heure (35,84%) et a atteint un pourcentage d'inhibition maximal de 83,82% à la cinquième heure. Aussi, aucune dose-dépendance ( $p > 0,05$ ) n'a été enregistrée entre les effets antihistaminiques des extraits à 100 et 200 mg/kg (62,92 et 63,86% respectivement) à la cinquième heure, mais des différences significatives par rapport au groupe standard ( $p < 0,05$ ), ( $p < 0,001$ ) ont été enregistrées. Ces résultats démontrent un potentiel anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique à 400 mg/kg important et efficace.



**Figure 28** : pourcentages d'inhibition de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula* (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  signification par rapport au standard)

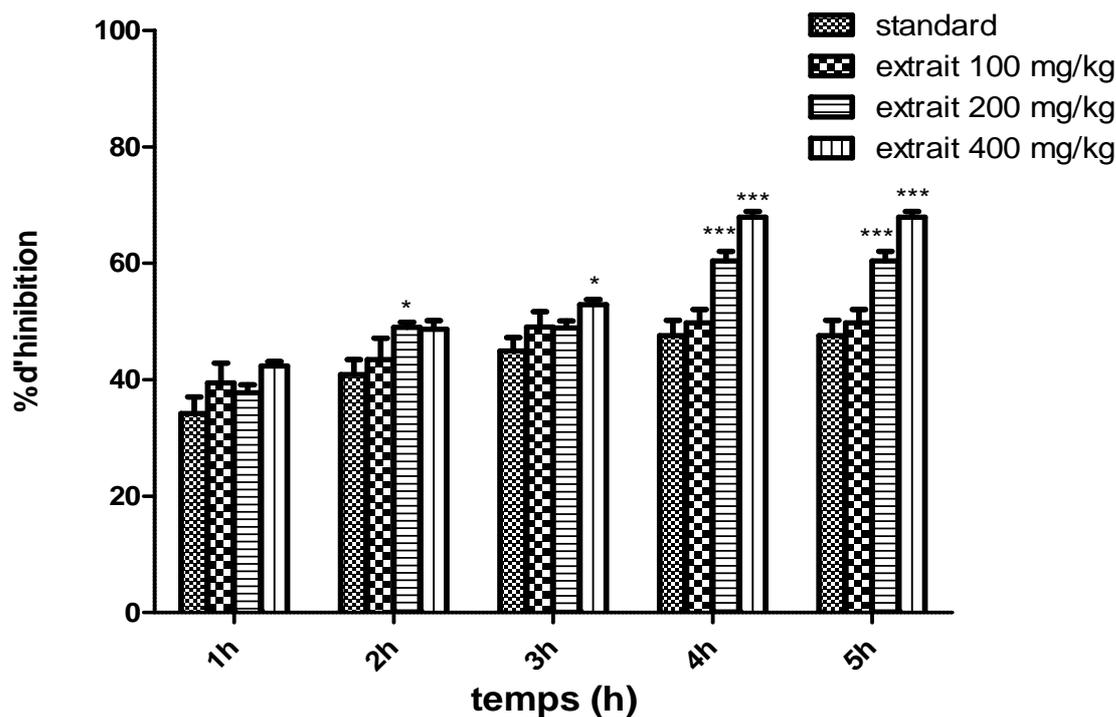
### V.1.2. Extrait aqueux du chloroforme de *C. flammula*

Concernant l'extrait aqueux du chloroforme, d'après la figure 29 les groupes traités par le diclofénac et l'extrait (100, 200 et 400mg/kg) enregistrent des pics à la deuxième heure avec des pourcentages d'augmentation respectifs de ( $36,38 \pm 1,16$ ;  $30,33 \pm 1,35$ ;  $30,63 \pm 0,76$  et  $29,43 \pm 1,06$ ) sans dose-dépendance ( $p > 0.05$ ) et sans différence significative entre le groupe traité par le diclofénac et les groupes traités par l'extrait ( $p > 0.05$ ). Exceptionnellement, pour le groupe qui a reçu l'extrait à 400 mg/kg, on remarque une différence significative ( $p < 0,001$ ) à partir de la quatrième heure.



**Figure 29:** pourcentages d'augmentation de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes, témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait aqueux du chloroforme des feuilles de *C. flammula*

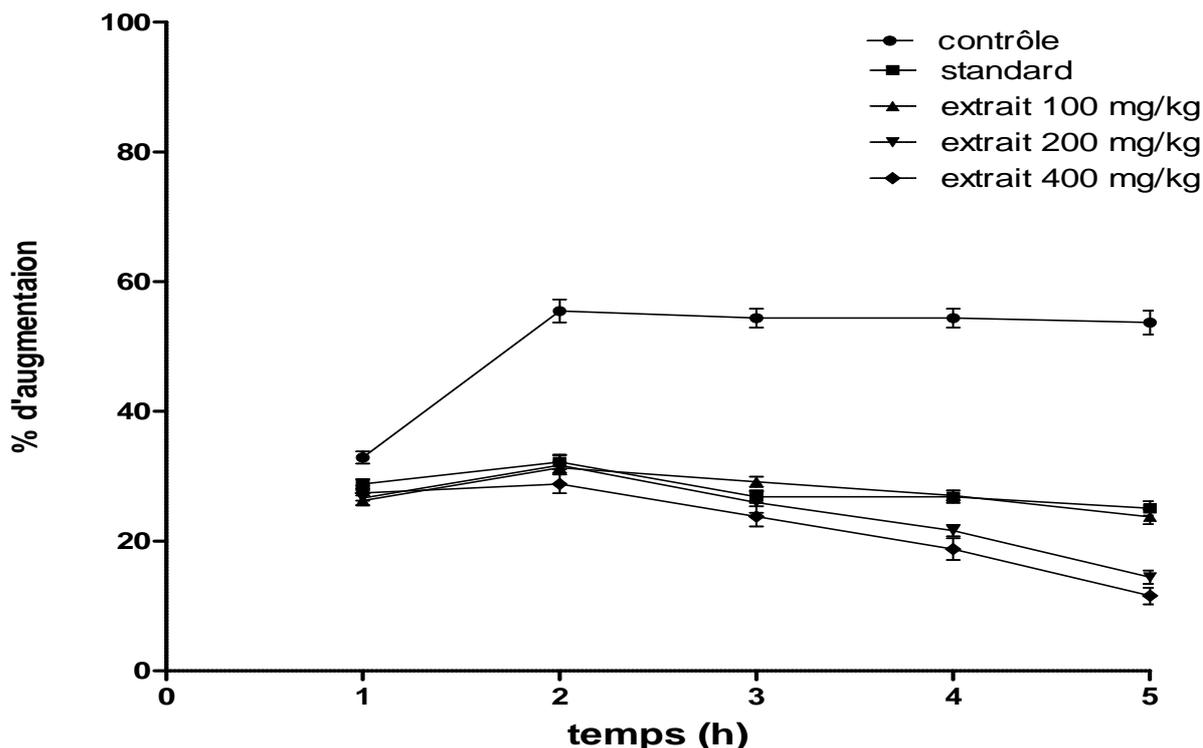
L'administration préventive du diclofénac aux souris a induit une diminution de l'œdème et atteint un pourcentage d'inhibition maximal de 47,53% à la quatrième et la cinquième heure (figure 30), comparable ( $p > 0.05$ ) à l'effet de l'extrait aqueux du chloroforme à 100 mg/kg. En outre, chez les souris qui avaient reçu l'extrait à 200 mg/kg l'œdème a été réduit de la même manière ( $p > 0.05$ ) qu'avec les souris qui ont reçu l'extrait à 100 mg/kg à la première, deuxième et troisième heure, cette réduction devenant plus significative ( $p < 0,01$ ) (49,72% à 100mg/kg et 60,42% à 200mg/kg) à la quatrième et cinquième heure. L'extrait à 400 mg/kg a induit une forte inhibition de l'œdème avec une différence significative ( $p < 0,001$ ) par rapport au groupe standard en atteignant le pic de 67,91 % d'inhibition à la quatrième et cinquième heure.



**Figure 30** : pourcentages d'inhibition de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait aqueux du chloroforme des feuilles de *C. flammula* (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  signification par rapport au standard)

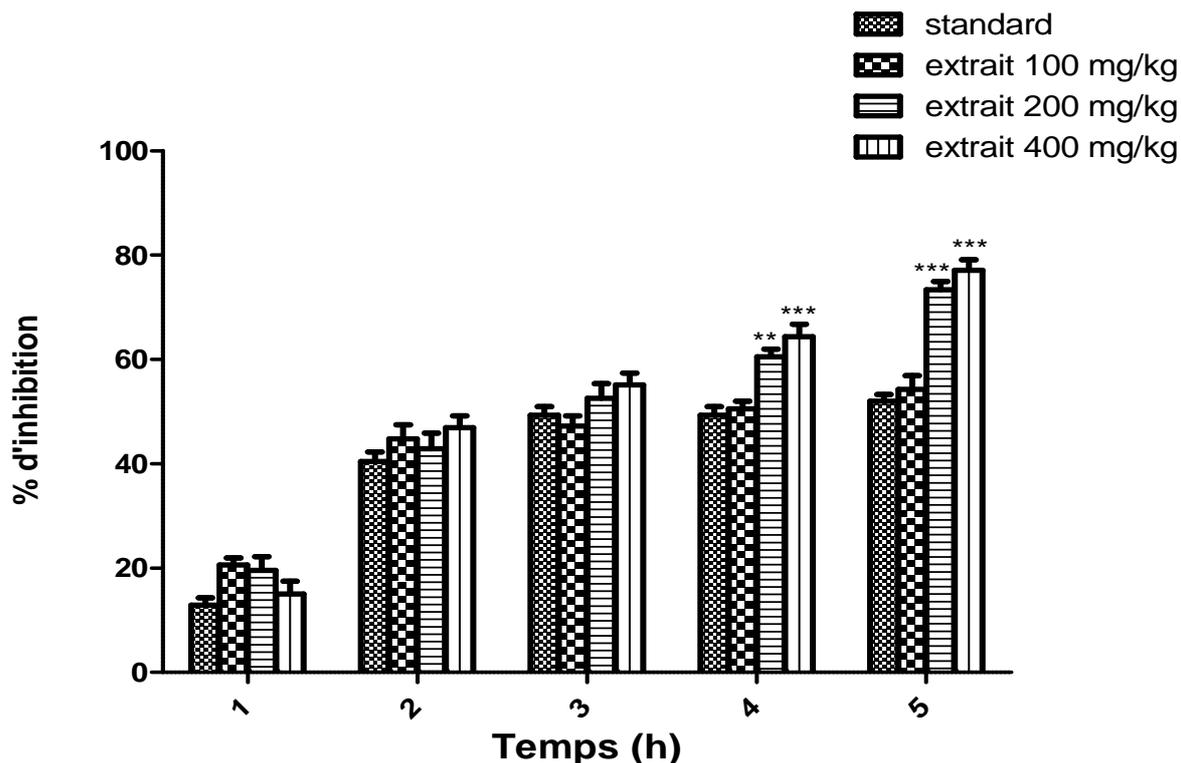
### V.1.3. Extrait aqueux d'acétate d'éthyle de *C. flammula*

L'effet antihistaminique de l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle a suscité une atténuation de l'œdème à la deuxième heure (29%), de façon similaire pour l'extrait (figure 31) à toutes les concentrations et le standard. Le groupe traité par l'extrait à 200 et 400 mg/kg inhibe l'œdème de façon importante et significative ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe standard à partir de la quatrième heure.



**Figure 31** : Pourcentages d'augmentation de l'œdème induit par l'histamine chez les groupes témoin, standard et les groupes traités par l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle des feuilles de *C. flammula*.

Une heure après l'injection de l'histamine, l'inhibition de l'œdème chez tous les groupes expérimentaux a été faible, l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle à 100, 200 et 400mg/kg n'atténuant l'œdème qu'à des pourcentages respectifs de 20,58 et 19,54 et 14,98% (figure 32). La réduction de l'œdème devient importante à partir de la deuxième heure, atteignant un maximum de 51,98 % à la quatrième et cinquième heure chez le groupe traité par le diclofénac. Les résultats ne montrent aucune différence significative ( $p > 0.05$ ) entre le groupe standard et les groupes traités par l'extrait à la première heure, en enregistrant respectivement (40,45 ; 44,78 ; 42,86 ; 46,92 %) d'inhibition. A la cinquième heure, des différences significatives de pourcentages d'inhibition (73,31 et 77,09%) ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) ont été respectivement signalés entre le groupe standard et les extraits (200, 400mg/kg).



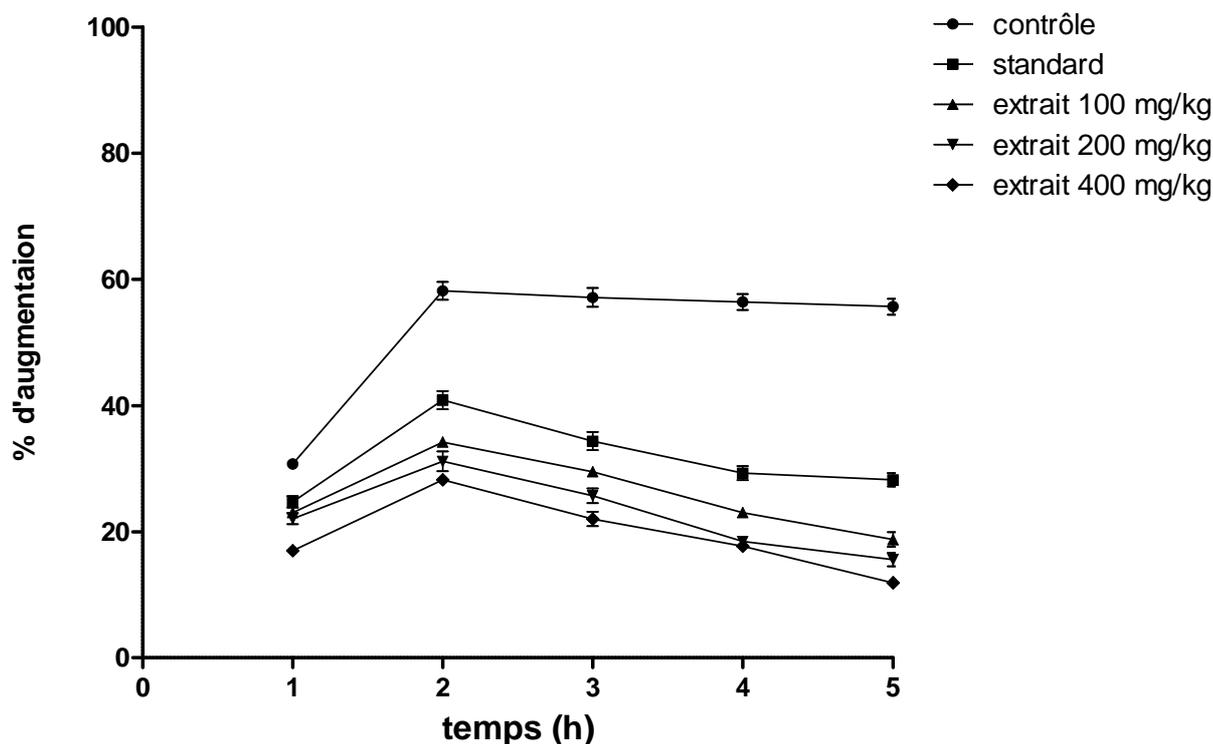
**Figure 32:** pourcentages d'inhibition de l'œdème induit par l'histamine, chez les groupes témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle des feuilles de *C. flammula* (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  signification par rapport au standard)

## V.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire induite par la sérotonine

### V.2.1. Extrait éthanolique de *C. flammula*

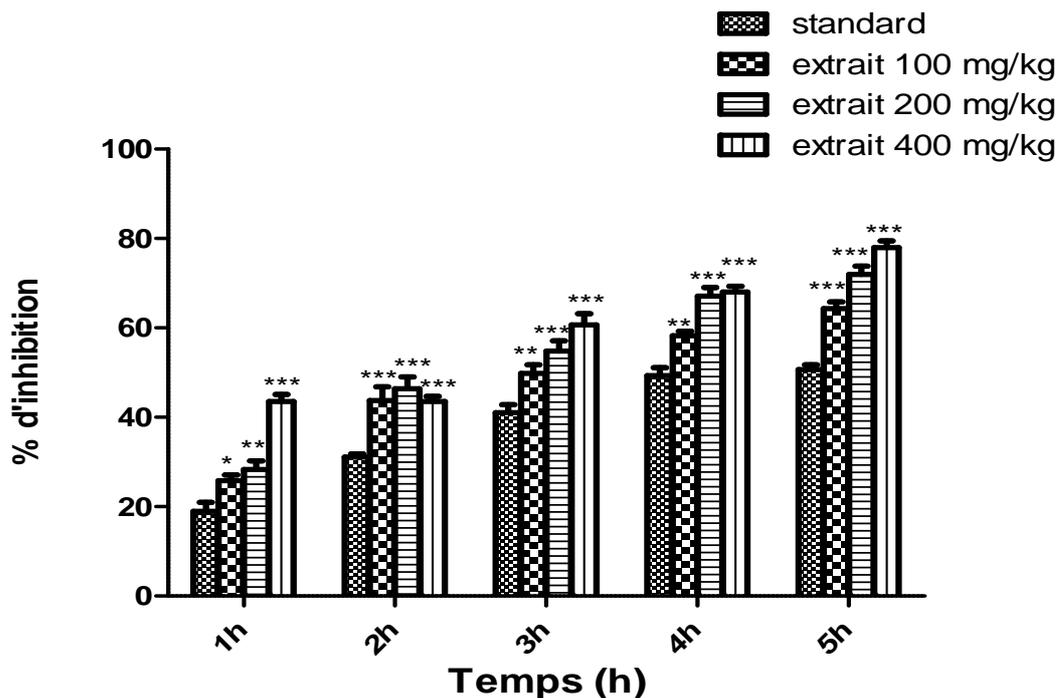
Le modèle de l'œdème de la patte arrière de la souris induit par la sérotonine est largement utilisé pour tester l'effet anti-inflammatoire d'extraits de plante (Küpeli et al., 2012). Il est caractérisé par une augmentation de la perméabilité vasculaire dès les premières phases de l'inflammation (1-2h) ce qui a conduit à l'apparition d'un œdème. Ce dernier a été très important chez les souris du groupe témoin dès la première heure atteignant un pic de (58,18±1,43%) à la deuxième heure. puis se stabilisant dans les heures qui suivent. Les résultats du test nous ont permis de calculer les pourcentages d'augmentation et d'inhibition de l'œdème. L'œdème a été moins important chez le groupe traité par le diclofénac (figure 33) dans la première heure et a enregistré un pourcentage d'augmentation maximal (40,84±1,44%) à la deuxième heure qui diminue progressivement jusqu'à la quatrième heure. Les groupes traités par l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula* à différentes doses (100, 200, 400 mg/kg) ont montré une très faible évolution de l'œdème sans dose dépendance ( $p > 0.05$ ) pour les extraits à

200 et 400 mg/kg qui marquent des pics d'augmentation respectives de (38,1 et 28,18±0,63%) à la deuxième heure et diminuent progressivement jusqu'à la cinquième heure. Par contre, des différences significatives ( $p < 0,001$ ) entre le groupe standard et les groupes traités par l'extrait à 200 et 400 mg/kg ont été notées. D'après ces résultats l'extrait éthanolique s'est avéré très efficace surtout à 200 et 400 mg/kg. Il induit une diminution importante de l'œdème après la deuxième heure.



**Figure 33:** pourcentages d'augmentation de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula*.

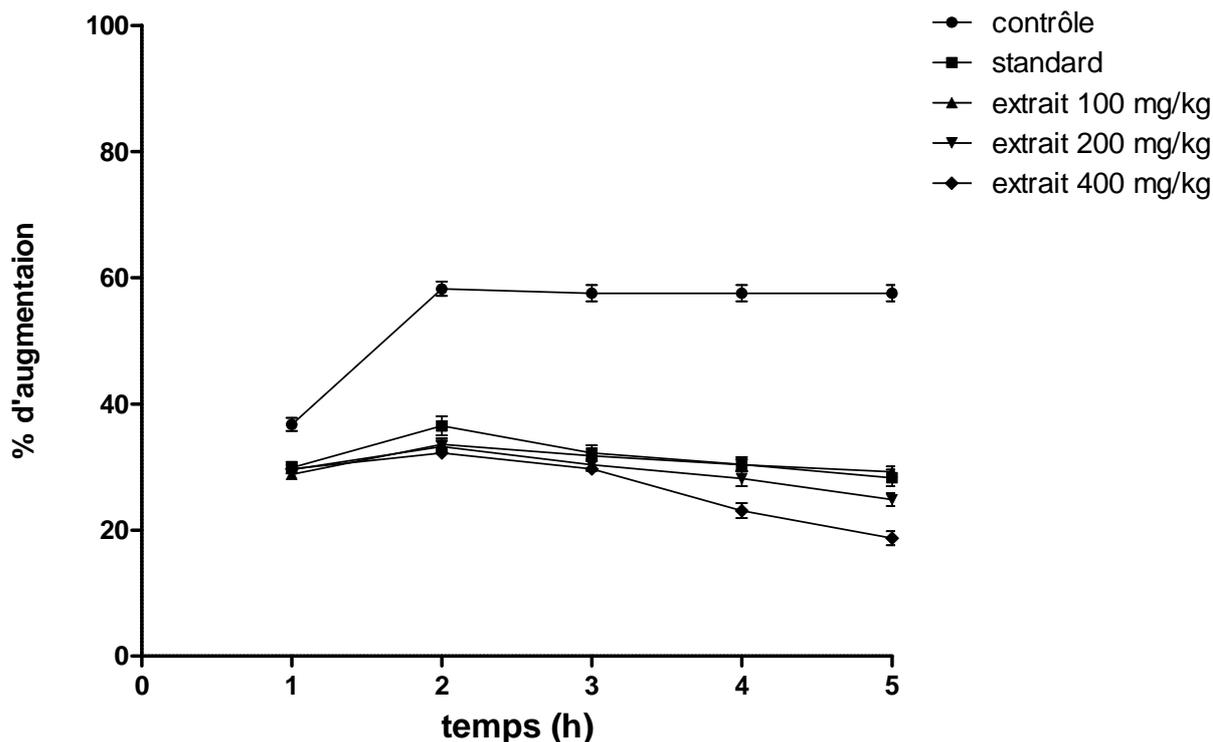
Les résultats obtenus sur l'effet inhibiteur de l'œdème induit par la sérotonine de l'extrait éthanolique à différentes concentrations (100, 200, 400 mg/kg) de *C. flammula* sont représentés dans la (figure 34). Cet effet inhibiteur s'est avéré significatif, dès la première heure comparé au standard. En effet, à cette heure, l'extrait à 400 mg/kg a inhibé l'œdème de 43,53% atteignant un maximum d'inhibition de 78% à la cinquième heure, dépassant ainsi celui du standard (50%). Par contre, aucune dose-dépendance n'est notée pour l'extrait à 200 et 400mg/kg après la deuxième heure ( $p > 0,05$ ), dont les pourcentages d'inhibition augmentent à la quatrième heure (67,14 et 68%, respectivement)



**Figure 34** : pourcentages d'inhibition de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula* (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  signification par rapport au standard)

### V.2.2. Extrait aqueux du chloroforme de *C. flammula*

Les résultats de l'effet de l'extrait aqueux du chloroforme sont représentés dans la figure 35. Ils montrent que l'effet du diclofénac est comparable ( $p > 0.05$ ) à celui de l'extrait à 100 et 200mg/kg. La réponse inflammatoire a été abrogée dès la première heure chez le groupe traité par l'extrait aqueux du chloroforme (100, 200, 400mg/kg) de façon dose indépendante ( $p > 0.05$ ), mais de 400mg/kg à partir de la troisième heure l'effet de l'extrait est devenu plus conséquent. A partir de ces résultats on peut conclure que l'extrait aqueux du chloroforme est d'une grande efficacité dans l'atténuation de l'œdème induit par la sérotonine.



**Figure 35:** pourcentages d'augmentation de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes, témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait aqueux du chloroforme des feuilles de *C. flammula*.

L'activité inhibitrice de l'extrait aqueux du chloroforme de *C. flammula* à différentes concentrations (100, 200, 400 mg/kg) sur l'œdème induit par la sérotonine chez les souris est montré dans la figure 36. Les résultats obtenus indiquent que l'extrait à 100, 200 et 400 mg/kg inhibe l'œdème de façon considérable. 43,05, 43,08 et 46,27 % d'inhibition par rapport au diclofénac 34,88 % à la deuxième heure. L'inhibition de l'œdème chez le groupe testé par l'extrait à 400 mg/kg est de 61,42 et 69,06 % à la quatrième et la cinquième heure, respectivement. Par ailleurs, aucune dose dépendance ( $p > 0.05$ ) n'a été signalée entre les extraits à 100 et 200 mg/kg.

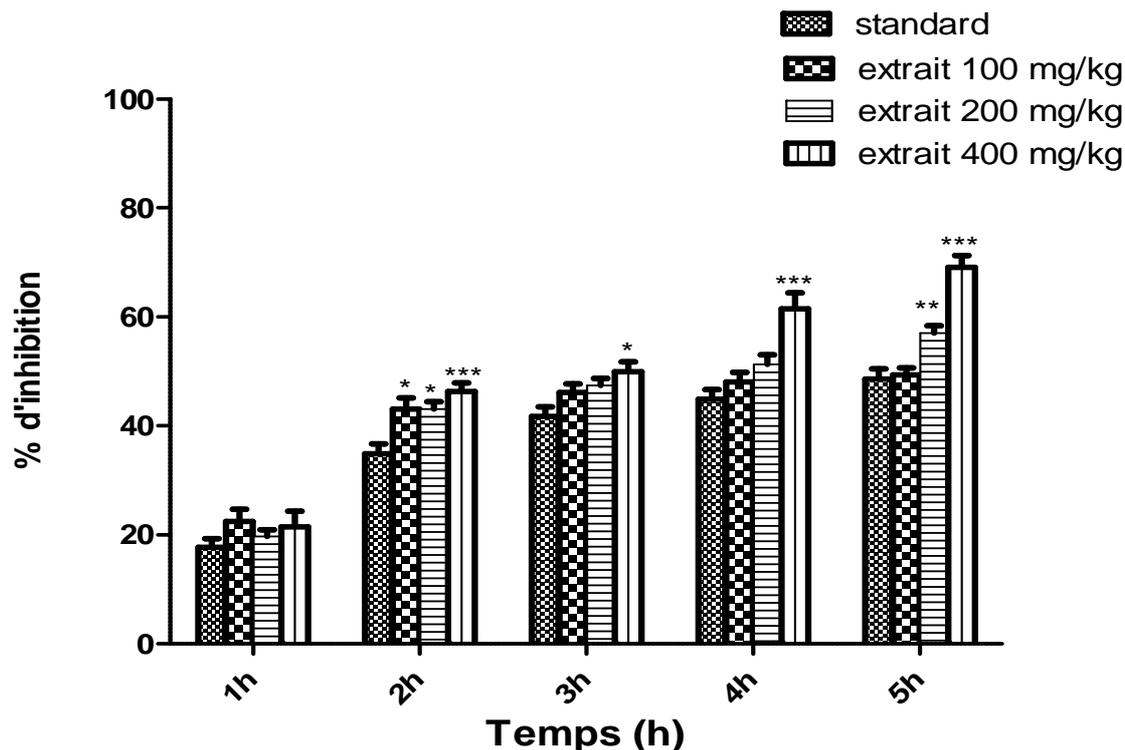
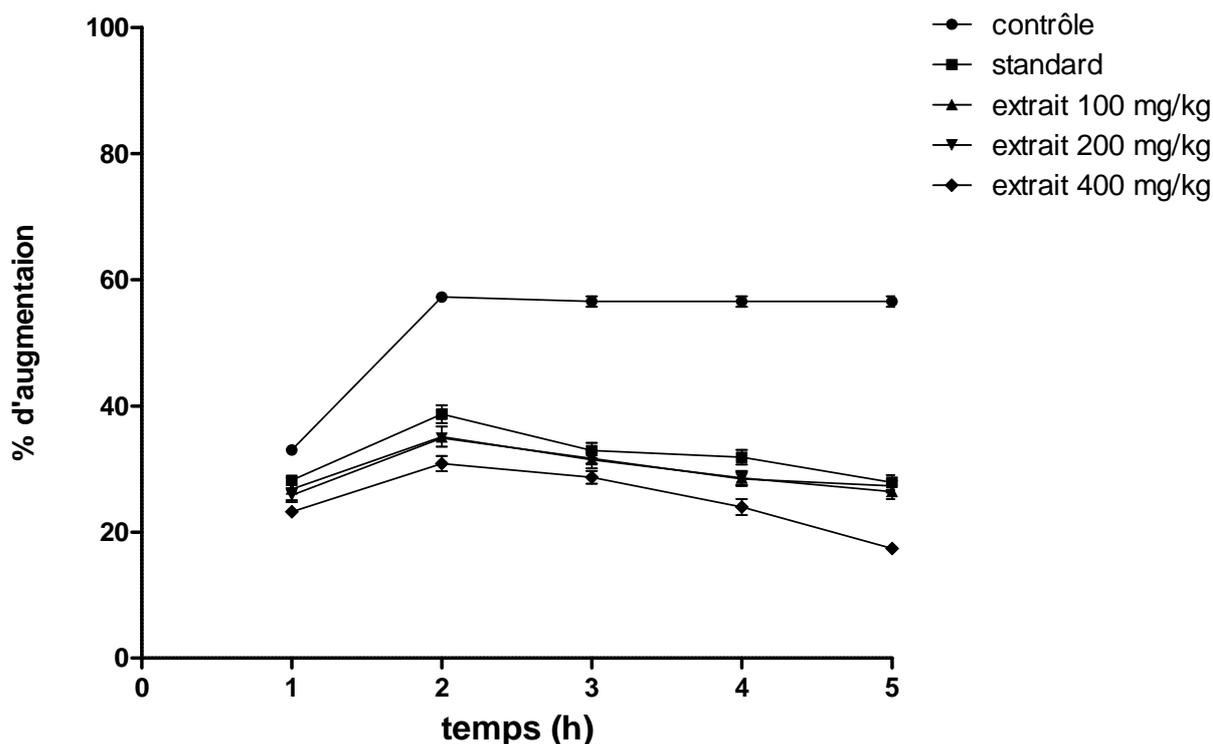


Figure 36: pourcentages d'inhibition de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait aqueux du chloroforme des feuilles de *C. flammula* (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  signification par rapport au standard)

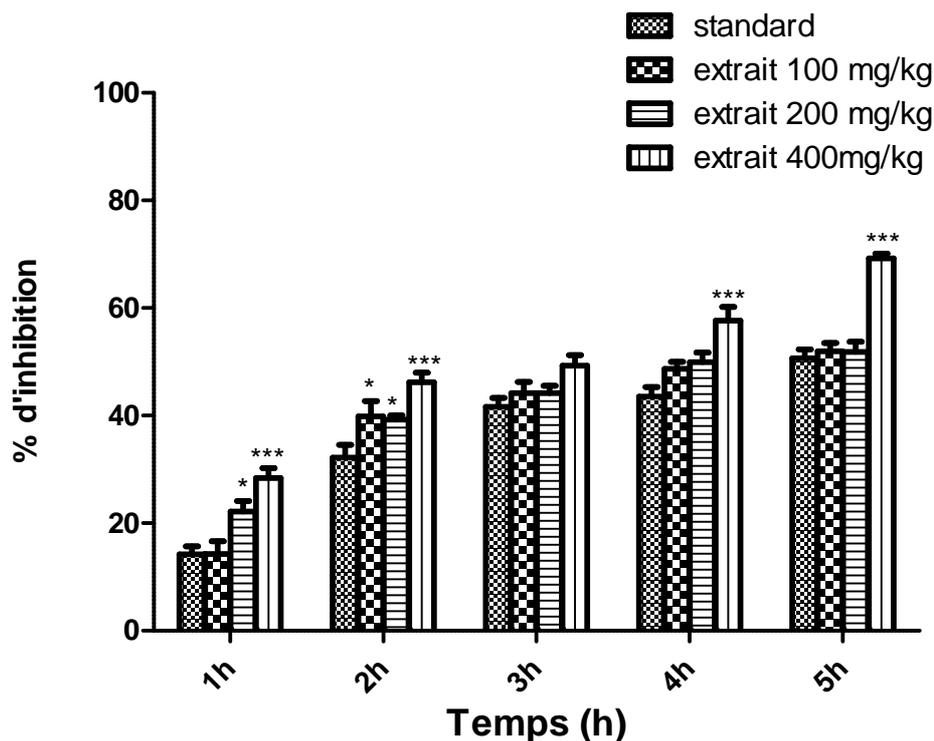
### V.2.3. Extrait aqueux d'acétate d'éthyle

Concernant l'aqueux d'acétate d'éthyle, l'œdème a été diminué significativement ( $p < 0.001$ ) à la deuxième heure, avec des pourcentages d'augmentation de ( $35,09 \pm 1,60$ ;  $34,91 \pm 0,51$  et  $30,84 \pm 1,23\%$ ) chez les groupes traités par l'extrait à des concentrations respectives de 100, 200, et 400mg/kg ce dernier dépassant largement ( $p < 0.001$ ) le diclofénac ( $38,69 \pm 1,40\%$ ) à la même heure (figure 37). Par contre, aucune différence significative ( $p > 0.05$ ) n'a été notée entre les deux groupes testés par l'extrait à 100 et 200 mg/kg et le diclofenac.



**Figure 37:** pourcentages d'augmentation de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupes traités par l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle des feuilles de *C. flammula*

Les résultats des pourcentages d'inhibition de l'œdème induit par la sérotonine chez les groupes traités par l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle de *C. flammula* à différentes doses (100, 200, 400 mg/kg) sont représentés dans la figure 38. Ils ont démontré des inhibitions de l'œdème de 22,15 et 28,40% chez les groupes traités par l'extrait à 200 et 400 mg/kg respectivement dès la première heure. Par ailleurs il existe une légère différence significative ( $p < 0,05$ ) entre l'extrait 100 et 200mg/kg à la première heure cette différence disparus à partir de la deuxième heure en inhibant l'œdème à 51% à la cinquième heure. Ainsi L'extrait 400 mg/kg inhibe l'œdème à 69,24 % à la cinquième heure.



**Figure 38:** pourcentages d'inhibition de l'œdème induit par la sérotonine, chez les groupes témoin, standard, et les groupe traités par l'extrait aqueux acétate d'éthyle des feuilles de *C. flammula* (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  signification par rapport au standard)

### V.3. Discussion générale

L'inflammation aigüe induite par la carragénine est la plus couramment utilisée comme modèle expérimental pour évaluer la puissance anti-inflammatoire de composés ou de produits naturels, car elle produit des résultats reproductibles (Doppalapudi *et al.*, 2012). La phase précoce (1-2 h) du modèle de la carragénine est principalement stimulée par l'histamine et la sérotonine. La phase tardive est surtout marquée par la synthèse de prostaglandines (Uma *et al.*, 2014). L'effet anti-inflammatoire des trois extraits de *C. flammula* a été testé dans une étude précédente en utilisant le modèle de la carragénine (résultats non montrés). La présente étude a été entreprise pour déterminer si l'inhibition de l'inflammation par la carragénine est due à celle des deux médiateurs vaso-actifs l'histamine et la sérotonine.

On a remarqué que les effets anti-histaminique et antisérotonine des trois extraits sont en général, comparables ( $p > 0.05$ ) au pic de l'inflammation mais divergent à partir de la troisième heure. Dans tous les cas, les extraits ont dépassé le potentiel anti-inflammatoire du standard utilisé, ce qui est prévu car ce dernier est un puissant inhibiteur des prostaglandines (Alam *et al.*, 2011). En effet, d'après les études menées par Ananthi *et al.*, (2010) et Talwar *et al.*, (2011), il

a été démontré que l'anti-inflammatoire de référence utilisé (diclofénac) agit à la deuxième phase de l'inflammation induite par la carragénine. Toutefois, des études précédentes ont suggéré que la libération d'histamine déclenche celle des cytokines et médiateurs inflammatoires par certains leucocytes voisins produits (Marone *et al.*, 1999), ce qui explique l'effet anti-histaminique du diclofénac. Par ailleurs, il entraîne une augmentation de la prostaglandine E2 (PGE2) en stimulant les récepteurs H1 (Tetlow et Woolley, 2003).

La suppression de l'œdème est due à la capacité de l'extrait d'inhiber la synthèse, la libération ou l'action de l'histamine et la sérotonine impliquées dans la première phase de l'inflammation (Abimbola *et al.*, 2013). Puisque l'œdème continue de diminuer progressivement jusqu'à la cinquième heure pour tous les extraits testés et le diclofénac, on suppose qu'ils sont aussi impliqués dans l'inhibition des prostaglandines ou l'élimination des radicaux libres produits par les neutrophiles au site de l'inflammation. Ces radicaux libres ont pour effet d'aggraver l'inflammation (Pasquier, 1995). En effet, les capacités antioxydantes des extraits ont été démontrées dans une étude précédente (Atmani *et al.*, 2009). Cependant, le potentiel antioxydant de l'extrait éthanolique (DPPH) a été trouvé moindre que celui de l'aqueux du chloroforme mais plus élevé que l'aqueux de l'acétate d'éthyle. Pour cela, on suppose que la pouvoir anti-inflammatoire de l'extrait est peut être due, vu sa nature organique, à la pénétration plus facile de cet extrait à travers les membranes cellulaires, ou à cause du fait qu'il contient le total des composés phénoliques. .

Les espèces de clématite ont un large éventail de constituants phytochimiques, les saponines, triterpenoïdes, les flavonoïdes, les lignanes et les tanins constituent les principales catégories de constituants chimiques (Chawla *et al.*, 2012). Ces composés (en particulier les composés phénoliques et flavonoïdes) inhibent le processus inflammatoire en régulant la production de molécules pro-inflammatoires (Abimbola *et al.*, 2013). Donc, on suppose que l'activité anti-inflammatoire des extraits éthanolique, aqueux du chloroforme et aqueux d'acétate d'éthyle de *C. flammula* est probablement due à leur richesse en composés phénoliques. Cependant, comme l'extrait éthanolique est plus puissant que les autres extraits mais moins riches en composés phénoliques, on suppose que ce sont des métabolites secondaires spécifiques dans cet extrait qui sont responsables de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait.

Comparé à d'autres plantes, l'extrait méthanolique de feuilles et racines de *Corbichonia decumbens* à 200 mg/kg inhibe l'œdème induit par l'histamine à 49.85 et 53.02% respectivement (**Uma et al., 2014**). L'extrait aqueux de *Bixa orellana* (EABO) inhibe l'œdème induit par la sérotonine à 28,27% et 52,18% à la première heure par les deux doses de (50, 150 mg/kg) respectivement (**Keong et al., 2013**) et l'extrait méthanolique de *Cicer arietinum* qui réduit l'œdème induit par l'histamine de 63,72% d'inhibition à la deuxième heure (**Doppalapudi et al., 2012**), l'extrait méthanolique de *Jussiaea suffruticosa* Linn 200 mg/kg inhibe l'œdème induit par la sérotonine 36% (**Murugesan Pal et Saha, 2002**). Les extraits de *Clematis flammula* sont dotés d'une activité anti inflammatoire assez bonne sur la première phase de l'inflammation entre la première et la deuxième heure mais d'une activité plus importante dans la deuxième phase.



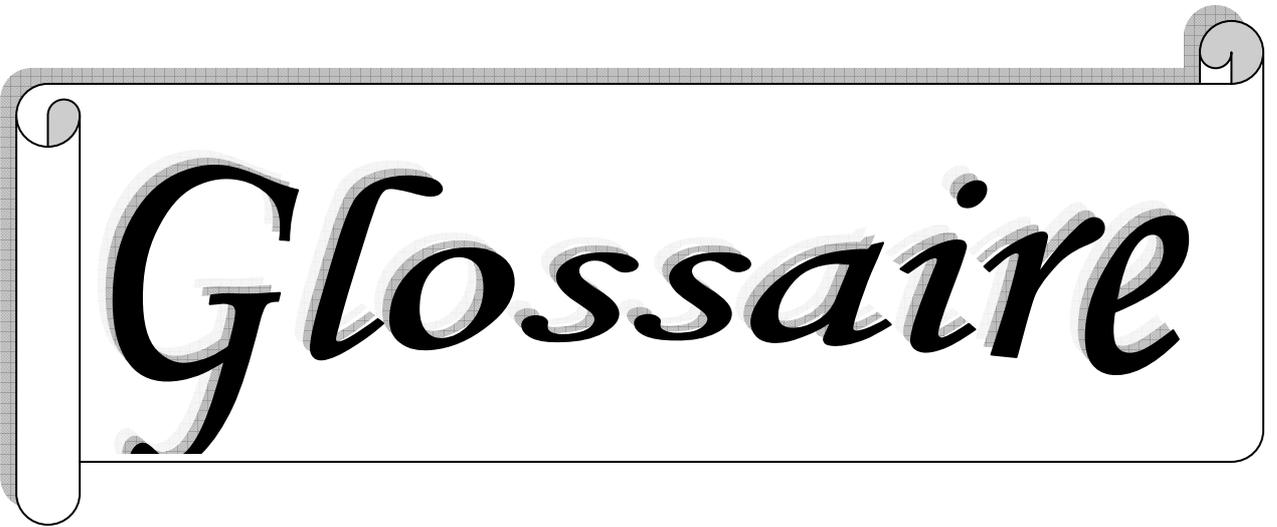
*Conclusion et perspective*

Le règne végétal est une source jugée inépuisable de molécules pouvant présenter un intérêt thérapeutique. En effet, les plantes sont considérées comme des sources de médicaments présentant l'immense avantage d'être accessibles à tous, par ailleurs l'approfondissement des connaissances de plantes est capital afin d'optimiser leurs utilisations *C. flammula* possède un large éventail de composés actifs, cette plante est dotée de diverses propriétés pharmacologiques.

Les extraits éthanolique, aqueux du chloroforme et aqueux de l'acétate d'éthyle se sont avérés efficaces contre l'inflammation induite par l'histamine et la sérotonine. Leur effet, comparable au pic de l'inflammation, a divergé pour donner la meilleure activité pour l'extrait éthanolique à 400 mg/kg à la cinquième heure. .

Cette étude a montré que l'activité anti-inflammatoire des extraits de *Clematis flammula* est probablement due, en partie, à l'inhibition des mécanismes périphériques et centraux par l'inhibition du dégagement et/ou les actions des substances vasoactives (histamine, sérotonine). Ceci justifie leur utilisation par les populations locales contre les maladies inflammatoires.

Ce travail nous a permis de déterminer l'activité anti inflammatoire des extraits de cette plante qui est dotée d'un grand intérêt thérapeutique, il serait donc intéressant d'approfondir cette étude en vue de caractériser et identifier les structures des substances actives responsables de cet effet.



*Glossaire*

- **Les prostaglandines** : sont des substances lipidiques dérivées d'acides gras poly-insaturés, que l'on trouve dans la plupart des tissus animaux. Produites localement, elles ont un rôle biochimique fondamental comme médiateurs des fonctions cellulaires, et les altérations de leur production entraînent des troubles pathologiques graves
- **La calcitonine** : c'est une hormone peptidique de 32 acides aminés. La majeure partie de calcitonine est produite chez l'homme par les cellules parafolliculaires de la thyroïde et chez plusieurs espèces animales par les corps ultimobranchiaux. La calcitonine participe au métabolisme phosphocalcique en s'opposant aux effets de l'hormone parathyroïdienne (PTH). C'est une hormone hypocalcémiante et hypophosphorémiante. Elle a été retrouvée chez les poissons, les reptiles, les oiseaux et les mammifères.
- **Les Neutrophiles** : Un neutrophile est une cellule qui fait partie de la famille des globules blancs (leucocytes). Les neutrophiles sont constitués de grains. Ils représentent la majeure partie des globules blancs du système immunitaire humain, soit environ 60 %. Les neutrophiles détectent et digèrent des bactéries particulièrement pathogènes lors de la phagocytose, le processus organique qui permet la destruction des microbes, grâce à des enzymes agressives. Le microbe est enveloppé dans la cellule puis digéré par les enzymes.
- **Cyclooxygénase (COX)** : La cyclo-oxygénase (COX) est une enzyme qui permet la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Son action est inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine.
- **Arthrite** : L'arthrite désigne l'ensemble des phénomènes inflammatoires qui affectent l'articulation et les os, généralement accompagnés de douleurs plus ou moins sévères.
- **Bradykinine** : est un polypeptide endogène, vasodilatateur, formé de neuf acides aminés (nonapeptide), libéré à partir du bradykininogène ou kininogène des globulines plasmatiques
- **Fibrinogène** : Le fibrinogène ou « facteur I » est un facteur de la coagulation, protéine du plasma sanguin qui se transforme en fibrine lors de la coagulation sous l'action d'une autre protéine, la thrombine. Cette fibrine intervient dans la formation du caillot sanguin lors du phénomène de coagulation qui arrête un saignement.

- **Fibronectine** : La fibronectine est une glycoprotéine présente dans la matrice extracellulaire, et qui joue un rôle clé dans l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire.
- **L'acide arachidonique** : C'est un acide gras dérivé des lipides de la membrane des cellules, dont la dégradation provoque la formation de dérivés intervenant dans l'inflammation.
- **Laminine** : Les laminines sont les constituants protéiques majeurs de la lame basale, en dehors du collagène. La laminine a été isolée pour la première fois à partir de sarcomes murins d'EHS2 au milieu du XXe siècle par le Timpl et Rupert. ... Protéine de la membrane basale des cellules jouant un rôle dans l'attachement et la migration des cellules lors de l'embryogenèse.
- **Collagène** : protéine de structure fibreuse qui constitue l'essentiel de la trame conjonctive.
- **Leucotriènes** : sont des hormones dérivées des prostaglandines, libérée par les leucocytes et jouant un rôle dans les réactions d'hypersensibilité. Ils sont le produit de l'action de lipoxygénases sur l'acide arachidonique. est un stimulant de la libération de prostaglandines et de tromboxanes par les poumons.
- **Le CMC** : Le carboxyméthylcellulose sodique (ou bien carmellose sodique) est un gel d'origine synthétique. C'est un dérivé de cellulose très hygroscopique. Indiqué contre la sécheresse oculaire, il est utilisé dans la composition de larmes de substitution, comme additif alimentaire (E466) ou encore comme agent anti-redéposition2.
- **La réponse immunitaire humorale** : repose sur les lymphocytes B, elle est dirigée contre des antigènes libres, toxines ou micro-organismes. Cette réponse est favorisée par les lymphocytes T-auxiliaires, ou T-helper, de type 2. Elle aboutit à la production de grandes quantités d'immunoglobulines, qui se diffusent dans le sang (IgM), dans les tissus (IgG) et dans les muqueuses (IgA) et dont la synthèse et la nature dépendent de certaines cytokines, notamment les interleukines IL4, IL5 et IL10, sécrétées par les lymphocytes T-auxiliaires (on connaît aujourd'hui 35 interleukines). Ces immunoglobulines sont aptes à neutraliser les toxines, à empêcher l'infection par de nouveaux virus et à faciliter la capture de tous les agents infectieux par les cellules phagocytaires, qui les détruiront

- **La réponse immunitaire cellulaire** : fait intervenir soit des lymphocytes T cytotoxiques, ayant acquis la capacité de détruire des cellules de l'organisme vues comme étrangères lorsqu'elles hébergent des agents infectieux (virus), soit des macrophages, dont les capacités d'élimination des micro-organismes sont amplifiées. Cette réponse est favorisée par les lymphocytes T-auxiliaires, ou T-helper, de type 1. Ces deux types cellulaires sont sensibles à des cytokines, comme l'interleukine IL2 et l'interféron gamma (IFN), qui sont synthétisées par les lymphocytes T-auxiliaires et qui vont leur permettre d'acquérir ces propriétés, dites effectrices.
- **La diapédèse** : la diapédèse correspond au passage des cellules immunitaires sanguines vers différents tissus cibles. Les polynucléaires et monocytes passeront généralement vers les tissus conjonctifs, soit de manière constitutive soit suite à une infection. Les lymphocytes quant à eux iront préférentiellement vers les organes lymphoïdes qui ne possèdent pas un endothélium classique mais ce que l'on appelle des veinules endothéliales hautes (HEV) qui présentent des cellules cubiques dont les jonctions sont relativement lâches



# *Références bibliographiques*

### A

- Abimbola, S., Femi, S., Muyiwa, S.F., (2013). Anti-inflammatory activity of *Markhamiatomentosa* (Benth.) K.Schum. Ex Engl. Ethanolic leaf extract .journal of Ethnopharmacology.(149), pp191–194.
- Alam, K., Pathak, D., Ansari, S. H. (2011). Evaluation of Anti-inflammatory Activity of *Ammomumsu bulatum* Fruit Extract. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* (3): p 35-37.
- Amzal, H (2010). université Mohammed Vagdal faculté des sciences rabat, thèse de doctorat, Discipline: Biologie Spécialité: Biochimie-Pharmacologie. Étude de l'activité antioxydante des saponines du tourteau de l'arganier. (11), pp 111.
- Ananthi, S., Raghavendran, H. R. B., Sunil, A. G., Gayathri, V., Ramakrishnan, G., Vasanthi, H.R. (2010). *In vitro* antioxidant and *in vivo* anti-inflammatory potential of crude polysaccharide from *Turbinaria ornata* (Marine Brown Alga). *Food and Chemical Toxicology*. (48), p 187-192.
- Artwohl, J., Henne-bruns, D., Carter, E., Cera, L. (1988). Acetaminophentoxicosis: a potential model for acute liver failure in swine. *Vet. Hum. Toxicol.* 30 (4): pp 324-328.
- 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 Chemistry*. (112), p 303–309.
- Avilov, S.A., Kalinovsky, A.I., Stonik, V.A., Riguera, R., Jiménez, C. (1997). Koreaside A, anew nonholostanetriperene glycoside from the sea cucumber. *cucumariakoraiensis*. *Journal of natural production* (60), p 808-810.

### B

- Bae, Y., Lee, S., Kim, S.H., (2011). Chrysin suppresses mast cell-mediated allergic inflammation: involvement of calcium, caspase-1 and nuclear factor-kappa B. *Toxicology and Applied Pharmacology*. (254), p56–64.
- Balasubramaniam, V., Jagathes Kumar. S. (2014). In-vivo screening of anti-inflammatory activity in methanolic extract of *corbichonia decumbens* (forsk.) using various animal models of paw oedema. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. (6), p 0975-1491.

- Barnes Peter, J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*. (94), p 557-572.
- Beaven, M.A., Rogers, J., Moore, J.P., Hesketh, T.R., Smith, G.A., Metcalfet, G.C., (1984).The mechanism of the calcium signal and correlation with histamine release in 2H3 cells. *The Journal of Biological Chemistry*. (259): p 7129–36.
- Beck, W. S. (1991). Hematology. *MIT Press*. France. P 667.
- Benkhiguel, O., Zidane. L., Fadli. M., elyacouBi. H., Rochdi, A., douira, A. (2011). Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ el Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta Botanica. Barcinonen*. (53), p191-216.
- Betsalel,T. (2012). UE3 – Pharmacologie.
- Bhoola, K.D., Figueroa, C.D., Worthy, K. (1992). Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacology Revues*. (44), p1-80.
- Brocklehurst, W. E., And Zeitlin, I. J.(1967). Determination of plasma kinin and kininogen levels in man. *Journal of Physiology*. (191), p417-426
- Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. *Lavoisier. TEC & DOC*. Paris. p1269.

### C

- Chapel, H., Haeney, M., Misbah, S., Snowden, N. (2004). *Immunologie*. De Boeck. France. p372.
- Charles, N. Serhan., Peter, A. Ward., Derek, W. Gilroy. (2010). Fundamentals of Inflammation. *Cambridge University Press*. P 2-3.
- Chawla, A., Kaur, R., Sharma, A.K. (2012). *Ficus carica* Linn: A Review on its Pharmacognostic, Phytochemical and Pharmacological Aspects. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*; 1(4): p 215-232.
- Clement, S.M. (2003). These de doctorat : les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments a usage humain. *GUERCIA, ecole nationale veterinaire d'alfort*. (183), p 71-82.
- Cloëz-Tayarani. I., Petit-Bertron. A.F., Venters. H.D., and Cavaillon. J.M (2003) Differential effect of serotonin on cytokine production in lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells: involvement of 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptors. *International Immunology*. (15), p 233-240.

### D

- Da Silva, E.J.A., Oliveira, A. B., Lapa, A.J. (1994). Pharmacological evaluation of the anti-inflammatory activity of a citrus bioflavonoid, hesperidin, and the isoflavonoids, dauricin and coumestrol, in rats and mice. *Journal of Pharmacology*. 46 (2), p 118.
- Doppalapudi, S, Sandya, L., Chandra, K.R.Y., Nagarjuna, S., Padmanabha, R.Y., Saba, S (2012). Anti-inflammatory activity of cicerarietinum seed extracts. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. (5), Suppl 1, p 0974-2441.
- Dray, A (1995). Inflammatory mediators of pain. *British Journal of Anesthesia* .75(2), p 125-3
- Durk, T., Panther, E., Muller, T. (2005). 5-hydroxytryptamine module cytokines et de chimiokines dans les monocytes humains LPS amorcées par la stimulation de différents sous-types 5-HT<sub>2</sub>. *International Immunology*. (17), p 599-606.
- Duteil, L. (2007) assessment of topical corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in methyl-nicotinate-induced skin inflammation. *ovartis Santé familiale Inc.*
- Duyckaerts, C., Fouret, P., Hauw, J.J. Anatomie pathologique, faculté de médecine Pièr marie curie. 2002/2003.

### E

- Erdem, Y., EsraK, U. (2007). *Clematis vitalba* aerial part exhibits potent anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects. *Journal of Ethnopharmacology*. (110), p 504–515.
- Erlund, I. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology, *Nutrition Research*. (24), p 851-874.
- Estrada, A., Katselis, G.S., Laarveld, B., Barl B. (2000). Isolation and evaluation of immunological adjuvant activities of saponins from *Polygala senega* L. *Complementary Immunology and Microbiological Infection Disease* (23), p 27-43.
- Etienne, N. (2004). Etude des fonctions cardiovasculaires du récepteur de la sérotonine 5-HT<sub>2B</sub> et de ses interactions avec les hormones ovariennes et la synthèse de monoxyde d'azote (NO). Thèse de doctorat .*Université Louis Pasteur - Strasbourg I*. Page 15.

### F

- Funk, C. D. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. (294), p1871-1875.

### G

- Galoppin, L., Ponvert. C. (1997). L'Histamine. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 37 (7), p 865-880.
- Gaziano, J.M and Gibson, C.M. (2006). Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. *American Journal of Cardiology*, (97), p 23-9.
- Gogny, M., Bidon, J.C. (1997). Les effets indésirables des AINS chez les carnivores. *Point Vétérinaire* (28), p 171-179.
- Goldsby, R. A., Kindt, T. J., and Osborne, B. A. (2003). Immunologie, 4th edition (Paris, Dunod).
- Guerrero, J.A., Lozano, M.L., Castillo, J. (2005). Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 3 (2), p 369-76
- Guignard, J.L. (1974). Abrégé de Biochimie végétale à l'usage des étudiants en pharmacie: Masson. Paris. p 146-155.
- Guignard, J.L., (1979). Les composés aromatiques. Abrégé de biochimie végétal. Masson, (2ème édition), Paris, New York, Barcelone, Milan. P 173-197.

### H

- Habib, M., Waheed, I. (2013). Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities of *Artemisia scoparia* hydromethanolic extract. *Journal of Ethnopharmacology*. (145), p 18-24.
- Hai, W., Cheng, H., Zhao, M., Wang, Y., Hong, L., Tang, H., Tian, X. (2012). Two new cytotoxic triterpenoidsaponins from the roots of *Clematis argentea*. *Fitoterapia*. (83), p 759–764.
- Hansell, C. A., Simpson, C. V., and Nibbs, R. J. (2006). Chemokine sequestration by atypical chemokine receptors. *Biochem Soc Trans*. (34), p 1009-1013.

- Hashimoto T, Kumazawa S, Nanjo F, Hara Y, Nakayama T. (1999). Interaction of tea catechins with lipid bilayers investigated with liposome systems. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. (63), p 2252–5.
- Horakova, Z and Beaven, M.A. (1974) .Time course of histamine release and edema formation in the rat paw after thermal injury. *European Journal of Pharmacology*.(27), p 305-312.
- Horakova, Z., Bayer, B.M., Almeida, A.P., Beaven, M.A. (1980). Evidence that histamine dose not participate in carrageenan-induced pleurisy in rat. *European Journal of Pharmacology*. ( 62) ,p 17-25.
- Hsieh, M.S., Wang, K.T., Tsenga, S.H., Lee, C.J., Chenc, C.H., Wang, C.C. (2011). Using 18F-FDG micro PET imaging to measure the inhibitory effects of Clematis chinensis Osbeck on the pro-inflammatory and degradative mediators associated with inflammatory arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*. (136), p 511– 517.
- <http://www.maxicours.com/se/fiche/7/8/395887.html/ts> Copyright 2000-2014 Maxicours RCS PARIS B432623429
- Huether, R.N., Sue, E., Kathryn, L., Mc Cance, R.N. (2004).Understanding Pathophysiology, 5em edition. P 1184
- Idova, G., Davydova S, Alperina. E., Cheido. M., Devoino L (2008). Serotonergic mechanisms of immunomodulation under different psychoemotional states: I. a role of 5-HT 1A receptor subtype. *International Journal of Neuroscience*. (118), p 1594-1608.
- Iserin, P., Masson, M., Restellini, J. P., Ybert, E., De, Laage de Meux A., Moulard, F., Zha, E., De la Roque, R., De la Roque, O., Vican, P., Deesalle, F.T., Biaujeaud M., Ringuet, J., Bloth, J. et Botrel, A. (2001). Larousse des plantes medicinales : identification, préparation, soins. *Ed Larousse*. p10-12.

### J

- Jean-François, N., Cousin, F., Thivolet, J. (2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. *John Libbely Eurotext*. P 55-58.
- Jouzeau, J.Y., Daouphars, M., Benani, A., Netter, P. (2004). Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenteroly and Clinical Biology*. (28), p 7-17

### K

- Kantari, C., Pederzoli-Ribeil, M., Witko-Sarsat, V. (2008). the role of neutrophils and monocytes in innate immunity. *Contribution to microbiology*. **(15)**, p118-46.
- Keong, Y., NurShahira, S., Nazrul, M.H., Lian, G.E.C., Zainul, A.Z., Othman, F., and Zuraini, A. (2013). Suppressions of Serotonin-Induced Increased Vascular Permeability and Leukocyte Infiltration by Bixa Orellana Leaf Extract. *Biology and Medical Research International*. Article ID 463145, 7 pages.
- Khalil, N.M., Sperotto, I.S and Manfron, M.P. (2006). Anti-inflammatory activity and acute toxicity of *Dodonaea viscosa*. *Fitoterapia*, **(77)**, p 478-80.
- Kim, S.H., Jun, C.D., Suk, K., Choi, B.J., Lim, H., Park, S., Lee, S.H., Shin, H.Y., Kim, D.K., Shin, T.Y. (2006). Gallic acid inhibits histamine release and pro-inflammatory cytokine production in mast cells. *Toxicological Science*. **(91)**, p 123–131.
- Kumar, V., Abul, K. A., Nelson, F and Richard, M. (2007). *Robbins Basic Pathology*, 8th Edition, p 20-60
- Küpeli , E. A., Bahadır, A.Ö., Suntar, I ., Ergene, B., Saltan, G.C. (2012). Ethno pharmacological evaluation of some *Scorzonera* species: In vivo anti-inflammatory and antinociceptive effects. *Journal of Ethnopharmacology*. **(140)**, p 261–270.
- Kyung, P.E., Ryu, M.H., Kim, Y.H., Lee, Y.A., Lee, S.H., Woo, D.H., Hong, S.J., Hanc, J.S., Yoo, M.C., Yang, I, Kim, K.S. (2006). Anti-inflammatory effects of an ethanolic extract from *Clematis mandshurica*Rupr. *Journal of Ethnopharmacology*. **(108)**, p 142–147.

### L

- Le D., Li Y., Zhong-Ji., Mean, Q., Kim, M., Kim S-K. (2009).inhibitory effects of polyphenols isolated from marine alga *Eklonia cava* on histamine release. *Process biotechnestry*. **(44)**, p 168-176.
- Leon, M. L., and Zuckerman, S. H. (2005). Gamma interferon: a central mediator in atherosclerosis. *Inflammatory Research*. **(54)**, p 395-411.
- Li, R.W., Lin, G. D., Myers, S.P., Leach, D.N. (2003). Anti-inflammatory activity of Chinese medicinal vine plants. *Journal of Ethnopharmacology*. p 61–67.
- Linton, M. F., and Fazio, S. (2004). Cyclooxygenase-2 and inflammation in atherosclerosis. *Current Opinion in Pharmacology*. **(4)**, p 116-123.

- Liu, B., Gao, H.M., Wang, J.Y., Jeohn, G.H., Cooper, G.H., Hong, J.H. (2002). Role of nitric oxide in inflammation-mediated neurodegeneration. *Annual New York Academy of Sciences*. **(962)**, p 318-331.

### M

- Macheix, J. J., Fleuriet, A. et al. (2005). Les composés phénoliques des végétaux. Lausanne. *PPUR presses polytechniques*. p192.
- Marone, G., Spadaro, G., Palumbo, C., Condorelli, G. (1999). The anti-IgE/anti-Fc $\epsilon$ RI  $\alpha$  autoantibody network in allergic and autoimmune diseases. *Clin Exp Allergy*. **(29)**, p17-27.
- Middleton, E. J. (1996). Biological properties of plant flavonoids: an overview. *International Journal of Pharmacology*. 34 **(5)**: p 344-348.
- Middleton, E. J., Drzewiecki, G. (1984). Flavonoid inhibition of human basophil histamine release stimulated by various agents. *Biochemistry and Pharmacology*. 33 **(21)**: p 3333–3338.
- Mossner R, Lesch KP (1998). Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions. *Brain, Behavior, and Immunity* **(12)**, p249-271.
- Mukhopadhyay, S., Hoidal, J. R., and Mukherjee, T. K. (2006). Role of TNF alpha in pulmonary pathophysiology. *Respiratory Research*. **(7)**, p 125.
- Murugesan, M.T.P., Saha, B.P (2002). Evaluation of anti-inflammatory potential of *Jussiaea suffruticosa* Linn, extract in albino rat. *Ethnopharmacology in the search for new leishmanicidal drugs* . p 395-398

### N

- Nakatani, K., Atsumi, M., Arakawa, T., Oosawa, K., Shimura, S., Nakahata, N and Ohizumi, Y. (2002). Inhibitions of Histamine Release and Prostaglandin E2 Synthesis by Mangosteen, a Thai Medicinal Plant. *Biological and Pharmacological Bulletin* 25 **(9)**, p 1137-1141.

- Narayana, K. R., Reddy, M. S., Chaluvadi, M. R., Krishna, D. R. (2001). Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian journal of pharmacology*. (33), p 2-16.
- Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*. (420), p 846-852.
- Ndiaye, M., Sy.G., Dièye. A.M., Touré, M.T., Faye, B. (2006). evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'annonarecticulata (annonaceae) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carragénine. *African journal of pharmacie and pharmacology*. Vol( XIV), pp 179-186.
- Nicolas, J-F., Cousin, F and Thivolet, J. (2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. *John Libbley Eurotext*. p 55-58.

### O

- Okechukwu, P.N., OgechiEkeuku. S. (2012). In vivo and In vitro Anti-Asthmatic Effects of Dichloromethane Crude Extract from the Leaves of *Labisiapumila*. *Global Journal of Pharmacology*. 6 (2), p 126-130.
- Ozaki, K., Leonard, W. J. (2002). Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *Journal of Biological Chemistry* ( 277), p 29355-29358.

### P

- Parc, H., Lee, S., Fils, H.Y., Parc, S.B., Kim, M.S., Choi, E.J., Singh, T.S., Ha, J.H., Lee, M.G., Kim, J.E., Kim, Y.H., Kim, S.H. (2008). Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. *Archives of Pharmacological Research*. 31(10), p1303-11.
- Pareek, A., Suthar, M., Rathore, G-S and Bansal, V. (2011). Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.). *Pharmacology Review*. 5 (9), p 103–110
- Pasquier, C. (1995). Stress oxydatif et inflammation. *Revue française des Laboratories*. (276), p 87-92.
- Prescott, S. M., Zimmerman, G. A., Stafforini, D. M., McIntyre, T. M. (2000). Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Review of Biochemistry*. (69), p 419-445.

- Prin L (1996). Mast cells, basophils, eosinophils. Analysis of laboratory markers. *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Volume 8 (36)*, p 889-896
- Psotová, J., Lasovsky, J; Vicar, J. (2003). Metal chelating Properties, electrochemical Behavior, Scavenging and cytoprotective activities of six natural phenolics. *Biomedical Papers* 147 (2), p 147 153.

R

- Rakesh, C., Suresh, K., Anupam, S. (2012). The genus Clematis (Ranunculaceae): Chemical and pharmacological perspectives. *Journal of Ethnopharmacology*. (143), p 116–150.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Moore, P. K. (2003). Other peripheral mediators: 5-hydroxytryptamine and purines. *In Pharmacology, Fifth Edition*. (Ed. C. Living stone), p 185. Edinburgh.
- Raud, J., Sydbom, A., Dahlén, S.E., Hedqvist, P. (1989). Prostaglandin E2 prevents diclofenac-induced enhancement of histamine release and inflammation evoked by in vivo challenge with compound 48/80 in the hamster cheek pouch. *National Library of Medicine National Institutes of Health*. P 108-14.
- Ravat, F., Payre, J., Peslages, P., Fontaine, M., Sens, N. (2011). La brûlure : une pathologie inflammatoire Burn: An inflammatory process. *Pathologie Biologie*. (59), p 63–72.
- Regnault, J. P. (1992). Immunologie générale. 5ème Edition Décarie. P 278-296.
- Revillard, J.K. (2001), Immunologie de Revillard, 4e Edition. Editeur De Boeck Université, p 600.
- Richter, R. (1993). Métabolisme des végétaux. physiologie et biochimie. PPUR. Lausanne p 319-322.
- Rivera, N., De Castro, O. (1993). Ethnopharmacology of Murcia (SE Spain). Médicaments et aliments. *L'approche ethnopharmacologique*, p 215-239.
- Rotelli, A.S., Aguila, C.F., Pelzer, L.E. (2009). Structural basis of the anti-inflammatory activity of quercetin: inhibition of the 5-hydroxytryptamine type 2 receptor. *Européen biophysics journal*. 38 (7), p 865-71.
- Rousselet, M.C., Vignaud, J.M., Hofman, P., Chatelet, F.P. (2005). Inflammation et Pathologie Inflammatoire. *Paris Maloine édition* , 320-331.
- Russo-Marie F, Peltier A, Polla B.S. (1998). L'inflammation. *John Libbely Eurotext*, p565.

- Russo-Marie, F., Peltier, A., Barbara, S.P. (1998). l'inflammation. *John Libbey Eurotext*. paris .p157.

S

- Sekhar, S., Karmakar, R., Ramachandra, K., Siddapura, R.N. and Harischandra, S. P. Potential anti-inflammatory bioactives from medicinal plants of Western Ghats, India. *Pharmacognosy Communications. Volume 2 (2)*, p
- Sereme, A., Millogo-Rasolodimby, J., Guinko, S., Nacro, M. (2010). Anatomy and tannins concentration in tannins producing species of Burkina Faso. *Journal of Science*. Vol **(10)**, N° 2, p 24 – 32.
- Shahid, M., Tripathi, T.,Sobia, F., Moin, S., Siddiqui, M., and Khan, R.A.(2009). Histamine, Histamine Receptors, and their Role in Immunomodulation: An Updated Systematic Review. *The Open Immunology Journal*, **(2)**, p 9-41
- Silva, D., E.J.A., Oliveira, A. B., Lapa, A.J. (1994). Pharmacological evaluation of the anti-inflammatory activity of a citrus bioflavonoid, hesperidin, and the isoflavonoids, dauricin and coumestrol, in rats and mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **46 (2)**, p 118
- Sowemimo, A., Femi, Samuel., Fagoyinbo, M.S. (2013). Anti-inflammatory activity of *Markhamia tomentosa* (Benth.) K.Schum. Ex Engl. Ethanolic leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology*. **(149)**, p 191–194.
- Spreux-Varoquaux, O., Manéglier, B. (2012). Sérotonine Aspects biologique et cliniques: Sérotonine et système immunitaire, *Lavoisier*. **(518)**, p (153-156).
- Stevens, A., Lowe. J. (1997). *anatomie pathologie général*. **(536)**, p 174
- Tetlow, L.C., Woolley, D.E. (2003). Histamine stimulates the proliferation of human articular chondrocytes in vitro and is expressed by chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **62 (10)**, p 991-4.
- Thoudam, S.K.S., Lee, S., Kim, H.H., Choi, J.K., Kim, S.H. (2012). Perfluorooctanoic acid induces mast cell-mediated allergic inflammation by the release of histamine and inflammatory mediators. *Toxicology Letters*. **(210)**, p 64– 70.
- Uma, G., Balasubramaniam, V and Jagathes, K.S. (2014). In-vivo screening of anti-inflammatory activity in methanolic extract of *Corchorus olitorius* (L.) using various animal models of paw oedema. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* Vol **(6)**, p 0975-1491.

V

- Vaubourdolle. M., (2007). *Medicaments 3<sup>em</sup> édition*, Wolters Kluwer SA, (867), P 62.
- Verhaeghe, C. (2008). Etude des mécanismes moléculaire responsable d'un état inflammatoire intrinsèque dans la mucoviscidose. université de liège, faculté des sciences : laboratoire de génétique humaine. (79), p21-22.
- VIDAL. *Le dictionnaire*. 77e édition, Ed. Vidal, 2001.
- Vinay, K., Abul, A., Fausto, N., Mitchell, R. (2007). *Robbins Basic Pathology*. 8th Edition. P 20-60

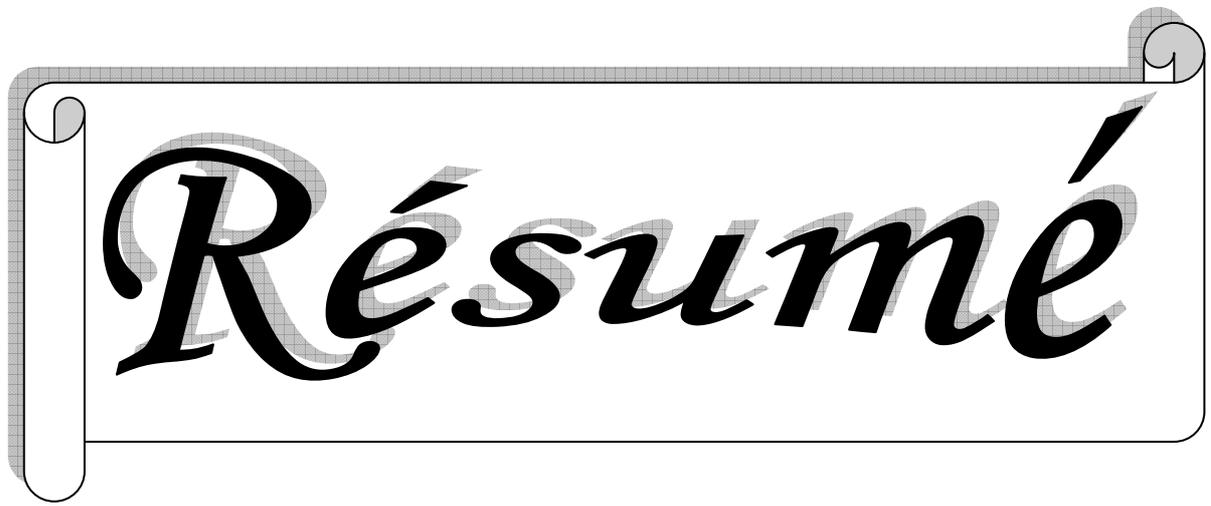
### W

- Weill, B., Batteux, F., Dhainaut, J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. *Eds, De Boeck Université* (Paris). P 12-23.
- Wichtl, M., Anton R. (2003). Plantes thérapeutiques. *In Lavoisier. TEC and DOC*. Paris. P 687.
- Wilkinson, L. O., Auerbach, S. B., Jacobs, B. L. (1991). Extracellular serotonin levels change with behavioral state but not with pyrogen-induced hyperthermia. *Journal of Neuroscience* (11), p 2732-41.
- Willoquet, T.M., Gervais, R. (2011). *Guide pharmaco clinique*. Wolters Kluwer. France, p 1610 .
- Witko-Sarsat, V., Pederzoli-Ribeil, M., Hirsch, E., Sozzani, S., Cassatella, M.A. (2011). Regulating neutrophil apoptosis: new players enter the game. *Trends in Immunology* 32 (3), p 117-24.

### Y

- Yesilada, E., EsraK, U. (2007). *Clematis vitalba*, aerial part exhibits potent anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects. *Journal of Ethnopharmacology*. (110), p 504–515.
- Yokozawa, Y., Chen, C.P., Dong, E., Tanaka, T., Nonaka, G. I., Nishioka, I., (1998). Study on the Inhibitory Effect of Tannins and Flavonoids against the 1,1-Diphenyl picrylhydrazyl Radical. *Biochemical Pharmacology*. (56), p 213–222.
- Yoshiki, Y., Kudou, S., Okubo, K. (1998). Relationship between chemical structures and biological activities of triterpenoidsaponins from soybean. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* (62), p 2291-2299.
- Zhang, W., Wang, X., Tang, H., Wang, M., Ji, L., Wen, A., Wang, A. (2013). Triterpenoidsaponins from *Clematis tangutica* and their cardioprotective activities. *Fitoterapia*. (84), p 326–331.

- Zhou, S., Fang, Z., Lü, Y., Chen, J., Liu, D., Ye, X. (2009). Phenolics and antioxidant properties of bayberry (*Myrica rubra* Sieb et Zucc) pomace. *Food Chemistry*. (112), p 394–399.



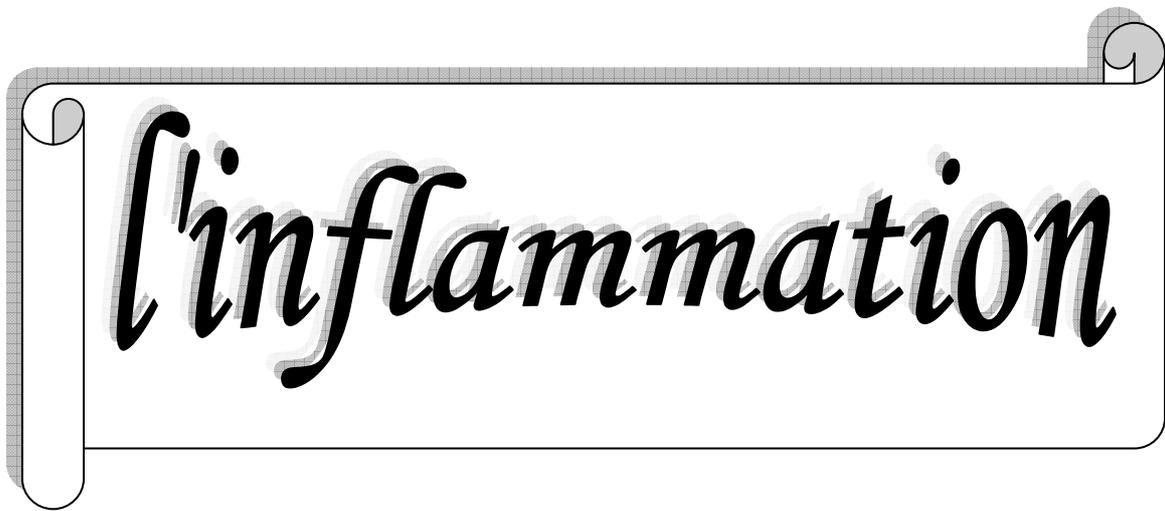
*Résumé*

# Chapitre I



*Les composés phénoliques*

# Chapitre II



# Chapitre III

*Histamine et sérotonine : médiateurs de l'inflammation*

# Chapitre IV



# Chapitre V

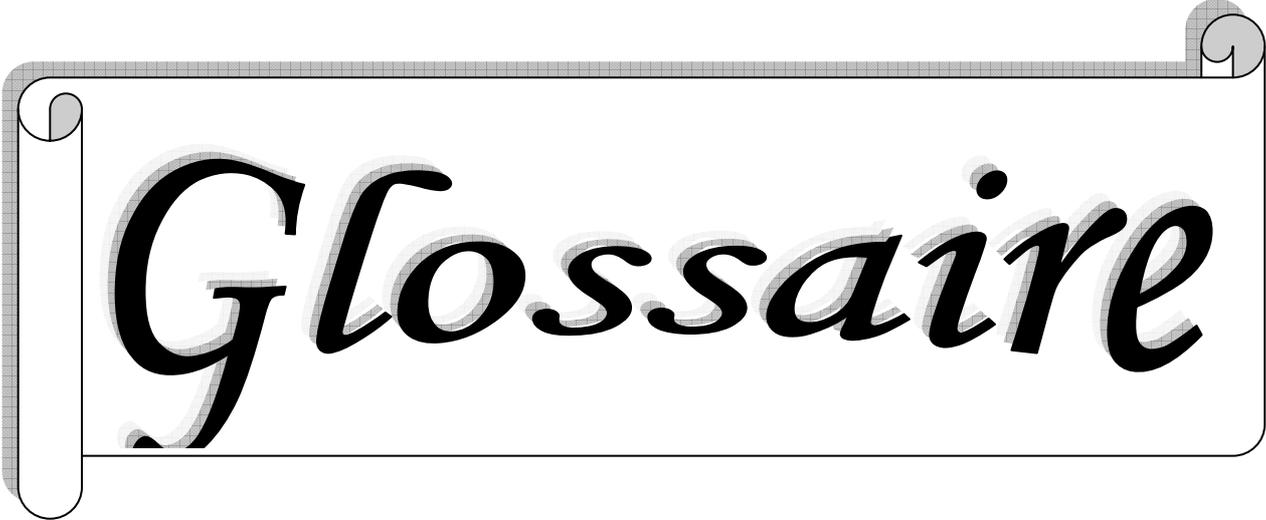




*Conclusion et perspective*



# *Références bibliographiques*



# *Glossaire*



# Sommaire

## Résumé

*Clematis flammula* (Renonculaceae) est largement utilisée par la population locale pour le traitement de diverses maladies à caractère inflammatoire. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de trois extraits des feuilles de *C. flammula* à différentes concentrations (100-400 mg/kg), dans le modèle de l'œdème de la patte de la souris induit par l'histamine et la sérotonine, comparé au diclofénac. Les résultats obtenus indiquent que les extraits éthanolique, aqueux du chloroforme et aqueux d'acétate d'éthyle à 400 mg/kg inhibent considérablement à la deuxième heure et de façon comparable l'œdème induit par l'histamine (47.45, 48.66 et 46.92% respectivement), et la sérotonine (43.52, 46.27 et 46.18%, respectivement). Les résultats de cette étude montrent que le potentiel anti-inflammatoire de la plante est dû à l'inhibition de la libération des médiateurs vasoactifs histamine et sérotonine dans la première phase de l'inflammation aiguë. Cette étude permet de valider l'utilisation traditionnelle de cette plante dans le traitement des maladies à caractère inflammatoires. *C. flammula* pourrait donc constituer une source de substituts des AINS ces derniers ayant des effets indésirables.

## Mots clés

*C. flammula*, inflammation, histamine, sérotonine, diclofénac, polyphénols, AINS. Extraits.

## Abstract

*Clematis flammula* (Renonculaceae) is widely used by the local population for the treatment of various diseases of inflammatory character. The aim of our study was to evaluate *in vivo* the anti-inflammatory activity of three extracts of the leaves of *C. flammula* at different concentrations (100-400 mg/kg) in the mouse paw edema model induced by histamine and serotonin, compared to diclofenac. The obtained results indicate that the ethanol, aqueous of chloroform and aqueous of ethyl acetate extracts at 400 mg/kg inhibit considerably at the second hour and in a comparable fashion, the edema induced by histamine (47.45, 48.66 and 46.92% respectively) and serotonin (43.52, 46.27 and 46.18%, respectively). The results of this study demonstrate that the anti-inflammatory potential of this plant is due to the inhibition of the liberation of vasoactive mediators histamine and serotonin in the first phase of acute inflammation. This study allows the validation of the traditional use of this plant in the treatment of inflammatory disorders. *C. flammula* could constitute a source of anti-inflammatory substitutes to AINS which cause undesirable effects.

## Key words

*Clematis flammula*, inflammatory, histamine, serotonin, diclofenac, polyphenols, AINS.