

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie physico-chimique
Spécialité Pharmaco-Toxicologie



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Mécanisme d'action des extraits
de plante médicinales dans le traitement
des maladies à caractère inflammatoire,
étude de cas : *Pistacia lentiscus***

Présenté par :

MAOUCHI Ines & KAHLOUL Lyli

Soutenu le : 19 septembre 2021

Devant le jury composé de :

Mme KARA KENDI S.

MAA

Présidente

Mme REMILA S.

MCB

Encadreur

Mme AYOUNI K.

MCB

Examinatrice

Année universitaire : 2020/2021

Dédicace

Je dédie ce travail

À ma chère mère

En témoignage de son amour, sa confiance, sa compréhension et son soutien tout au long de ma vie et sans elle je ne serais jamais arrivée à ce niveau. J'espère que ce travail soit l'expression de ma pleine gratitude et de mon profond respect.

À mon père

Mon plus haut exemple et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les bras. Pour son sacrifice, sa tendresse, ses conseils et ses encouragements.

À mes chers frères

Mounir, Aimad, et Chafik, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, et l'affection que je porte pour vous. Vous êtes mon plus grand soutien dans les moments les plus délicats.

À ma chère binôme Lylia pour sa patience et sa compréhension.

Enfin, à toute personne qui m'a encouragée et aidée tout au long de mes études.

Dédicace

Je dédie ce travail

À ma chère mère

Pour son affection, sa patience, sa compréhension, sa disponibilité, écoute permanente, et son soutien tout au long de mes études. Tu es et tu resteras pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin

À mon père

Ce travail est le résultat de l'esprit sacrifice dont tu as fait preuve, de l'encouragement, et le soutien que tu ne cesses de manifester. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes et qu'il soit l'accomplissement de tous tes efforts.

À mes chers frères

Massi, Mazigh, Yani, et ma sœur Melina, je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous mes chers frères. Votre aide, votre générosité, et votre soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Puisse l'amour et la fraternité nous

Unissent à jamais.

À ma chère binôme Ines pour son entente et sa sympathie.

LYLIA

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné la force, le courage, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à la promotrice **M^{me} REMILA**, de nous avoir encadrées, pour ses conseils, ses orientations et sa patience pour mener à bien ce mémoire de master qui nous a été précieux.

Nous remercions également les membres du jury, qui nous font l'honneur de juger notre travail.

Enfin, nos remerciements s'adressent à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, qu'ils trouvent ici nos sincères reconnaissances.

Merci à tous.

Sommaire

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction01

I. L'inflammation et les anti-inflammatoires

I.1. Définition de l'inflammation..... 03

I.2. Étiologie de l'inflammation..... 03

I.3. Les différents types de l'inflammation.....03

I.3.1. L'inflammation aiguë.....03

I.3.2. L'inflammation chronique 05

I.4. Les symptômes de l'inflammation..... 05

I.5. Les cellules de l'inflammation 06

I.5.1. Les polynucléaires neutrophiles..... 06

I.5.2. Les polynucléaires éosinophiles 06

I.5.3. Les cellules endothéliales 07

I.6. Les médiateurs de l'inflammation..... 07

I.7. Les anti-inflammatoires 09

I.7.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)..... 09

I.7.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)..... 10

I.7.3. Les anti-inflammatoires d'origine naturelle 10

II. Méthodes d'étude de l'activité anti-inflammatoire

II.2. Étude *in vitro*..... 15

II.1.1. Action inhibitrice des protéases..... 15

II.1.2. L'inhibition de la denaturation protéique 16

II.1.3. Stabilisation de la membrane des globules rouges 16

II.1.4. Inhibition de la 5-lipoxygénase 17

II.2. Étude <i>in vivo</i>	17
II.2.1. Méthode de l'œdème induit par la carragénine.....	17
II.2.2. Méthode de l'œdème induit par le phénylpropionate d'éthyle	19
II.2.3. Méthode de l'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton	19
II.2.4. Méthode de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris	20
II.2.5. Perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique chez la souris	21
II.2.6. Granulome induit par les granulés de coton	22
II.3. Étude <i>ex vivo</i>	22
II.3.1. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire par le test de nitrite	22
II.3.2. Détection de cytokines par la technique ELISA	23
III. Étude de cas : Le lentisque	
III. Les plantes médicinales à activité anti-inflammatoire	25
III.1. Généralité sur le lentisque	27
III.1.1. Classification	27
III.1.2. Description botanique.....	27
III.2. Répartition géographique	29
III.3. Utilisations thérapeutiques en médecine vétérinaire et traditionnelle	30
III.4. Composition chimique et activités anti-inflammatoires	31
Composition chimique	31
Activités anti-inflammatoires	33
III.5. Activités pharmacologiques de <i>Pistacia lentiscus</i>	34
III.6. Étude de la toxicité de <i>Pistacia lentiscus</i>	35
Conclusion	36
Références bibliographiques	37

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
I	Les effets biologiques et origines des principaux médiateurs de l'inflammation	8
II	Les différentes classes des composés phénoliques	11
III	Les principales plantes médicinales et leurs mécanismes d'action	26
IV	Composition en acides gras de l'huile extraite à partir des fruits de <i>Pistacia lentiscus</i>	31
V	Composition en minéraux du fruit de <i>Pistacia lentiscus</i>	32
VI	Les composés phénoliques des extraits de feuilles et de fruits de <i>P. lentiscus</i>	32
VII	Activités biologiques et pharmacologiques de <i>Pistacia lentiscus</i>	35

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Les différentes étapes de la réaction inflammatoire	5
2	Les différentes étapes du recrutement des neutrophiles sur les sites inflammatoires	6
3	Les différents médiateurs de l'inflammation	7
4	Effets des (AINS) sur les isoformes de cyclooxygénase	9
5	Les effets des flavonoïdes sur les cellules immunitaires	14
6	La méthode de l'oedème induit par la carragénine	18
7	La méthode de l'oedème de l'oreille induit par le xylène	20
8	La méthode du granulome induit par les granulés de coton	22
9	Détection de cytokines par la technique ELISA	24
10	Arbuste de <i>Pistacia lentiscus</i>	28
11	Quelques caractères botaniques de <i>Pistacia lentiscus</i>	29
12	Air de répartition du genre <i>Pistacia lentiscus</i> autour du bassin Méditerranéen	30

Liste des abréviations

AA	:	Acide aminé
Abs	:	Absorbance
AUG	:	Augmentation
BSA	:	Albumine de Sérum Bovin
CD80	:	Classe de différenciation 80
CD86	:	Classe de différenciation 86
COX	:	Cyclooxygénase
CRP	:	Protéine C-réactive
EPP	:	Phénylpropionate d'éthyle
IgE	:	Immunoglobulines E
IL	:	Interleukine
IL-17RA	:	Récepteur A de l'interleukine 17
INH	:	Inhibition
LPS	:	Lypopolysaccharide
MCP-1	:	Protéine chimiotactique des monocytes-1
NaCl	:	Chlorure de sodium
NF-kb	:	Facteur de transcription nucléaire kB
NO	:	Oxyde nitrique
NO₂	:	Nitrite
NOS	:	Oxyde nitrique synthase
PAF	:	Facteur d'agrégation plaquettaire
PD	:	Poids de l'oreille droite
PG	:	Poids de l'oreille gauche
PGE	:	Prostaglandine E
PGD	:	Prostaglandine D
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles
ROS	:	Reactive oxygen species
Th1	:	Lymphocytes T auxiliaire (T helper 1)
Th2	:	Lymphocytes T auxiliaire (T helper 1)
TLR	:	Récepteurs Toll-like
TNF	:	Facteur de nécrose tumorale
Vt	:	Volume de la patte au temps
V0	:	Volume initial de la patte

Introduction

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. Elle joue un rôle protecteur en participant au processus de défense innée de l'organisme, et se manifeste cliniquement par quatre signes cardinaux : la rougeur, la chaleur, la douleur et l'œdème (**Ben khedir et al., 2017**). Cette réponse immunitaire protectrice peut être néfaste du fait de l'agressivité du pathogène, de sa persistance, des anomalies de régulation et de production des cellules intervenant dans l'inflammation (**Weill et al., 2003**).

La prévention et la suppression de l'inflammation constitue une stratégie thérapeutique importante pour réduire la souffrance des patients, et préserver l'intégrité anatomique et le fonctionnement normal de plusieurs organes. Les anti-inflammatoires les plus utilisés sont les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (**Kazemi et al., 2018**). Cependant, leur utilisation thérapeutique à long terme est souvent associée à des effets indésirables, tels que les ulcères gastro-intestinaux et l'insuffisance rénale (**Quédraogo, 2012**). La recherche de nouvelles molécules sans risques d'effets secondaires s'avère indispensable. L'accent est de plus en plus mis sur la recherche de nouvelles molécules extraites à partir des plantes médicinales douées d'une activité anti-inflammatoire (**Kouadio, 2021**).

Des substances d'origine végétale, appartenant aux diverses classes chimiques, ont démontré une activité anti-inflammatoire remarquable telle que les alcaloïdes, les terpènes et les composés phénoliques (**Sangiovanni et Dell Agli, 2020**). Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les polyphénols ont exhibé de puissants effets anti-inflammatoires (**Yatoo, 2018**). Ils agissent sur l'immunité en interférant avec la régulation des cellules immunitaires, la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et sur l'expression des gènes (**Yahfoufi et al., 2018**).

Dans cette présente recherche bibliographique nous nous sommes intéressés à l'étude du processus inflammatoire, les thérapeutiques disponibles, et la recherche de quelques plantes médicinales abondantes en Algérie douées d'un effet suppresseur de l'inflammation, plus particulièrement, *Pistacia lentiscus* ou le Lentisque, qui est une plante largement utilisée dans le traitement de diverses pathologies à caractère inflammatoire, telles que les affections bronchiques, les altérations cutanées et les troubles gastro-intestinaux.

Afin d'aboutir à nos objectifs, nous avons partagé notre travail en trois parties :

Dans la première partie, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la présentation du mécanisme de l'inflammation, les médiateurs inflammatoires et les différentes classes médicamenteuses à effet anti-inflammatoire.

La deuxième partie, consiste à la réalisation d'une recherche bibliographique afin de citer quelques tests *in vitro*, *in vivo* et sur cultures cellulaires employés aux niveaux des laboratoires de recherches, afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des extraits de plantes médicinales.

Enfin, la troisième partie, est consacrée à une synthèse des résultats obtenus par les différentes équipes de recherches, et le mécanisme d'action des substances déjà identifiées dans le genre Pistacia.

CHAPITRE I

I. L'inflammation et les anti-inflammatoires

I.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est l'ensemble de modifications tissulaires, vasculaires et humorales consécutives à des lésions cellulaires tissulaires causées par les différents agents : physiques, chimiques ou microbiens (**Ben khedir et al., 2017**). Ces lésions déclenchent l'activation de nombreuses cellules immunitaires telles que les macrophages, les monocytes et les neutrophiles qui produisent de nombreux médiateurs chimiques (**Capelari et al., 2011**). L'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif quelque soit l'étiologie et a pour but de détruire l'agent agresseur et de réparer les dégâts (**Gil et al., 2003**).

I.2. Etiologie de l'inflammation

Les causes de la réaction inflammatoire sont multiples :

- Infection : contamination par des microorganismes (bactéries, virus, parasites, champignons).
- Agents physiques : traumatisme, chaleur, froid, radiations.
- Agents chimiques : toxines, venins.
- Corps étrangers : exogènes (microbiens, non microbiens) ou endogènes (complexe immun, auto-anticorps).
- Défaut de vascularisation : réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie (**Weill et al., 2003**).

Les différents types de l'inflammation

L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur, d'installation souvent brutale, caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatif intenses. L'inflammation aiguë peut être divisée en trois grandes phases : une phase vasculaire immédiate, une phase cellulaire consécutive, et une phase de résolution et de cicatrisation (**Dorward et al., 2012**) (**Figure 1**).

La phase vasculaire

La phase vasculaire débute par une vasoconstriction réflexe locale de courte durée suivie d'une vasodilatation des vaisseaux de moyen et petit calibre. La viscosité sanguine augmente, par la suite, la migration des leucocytes dont l'adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique, œdème et fibrino formation locale (**Janeway *et al.*, 2001**).

La phase cellulaire

La phase cellulaire correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles (PNN), suivie dans un second temps par les cellules mononuclées, principalement les macrophages. La phagocytose et la libération d'enzymes hydrolytiques par les polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène (**Diegelmann et Evans, 2004**).

La phase de résolution

La phase de résolution dite de réparation, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les PNN, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales. Ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V) (**Weill *et al.*, 2003**).

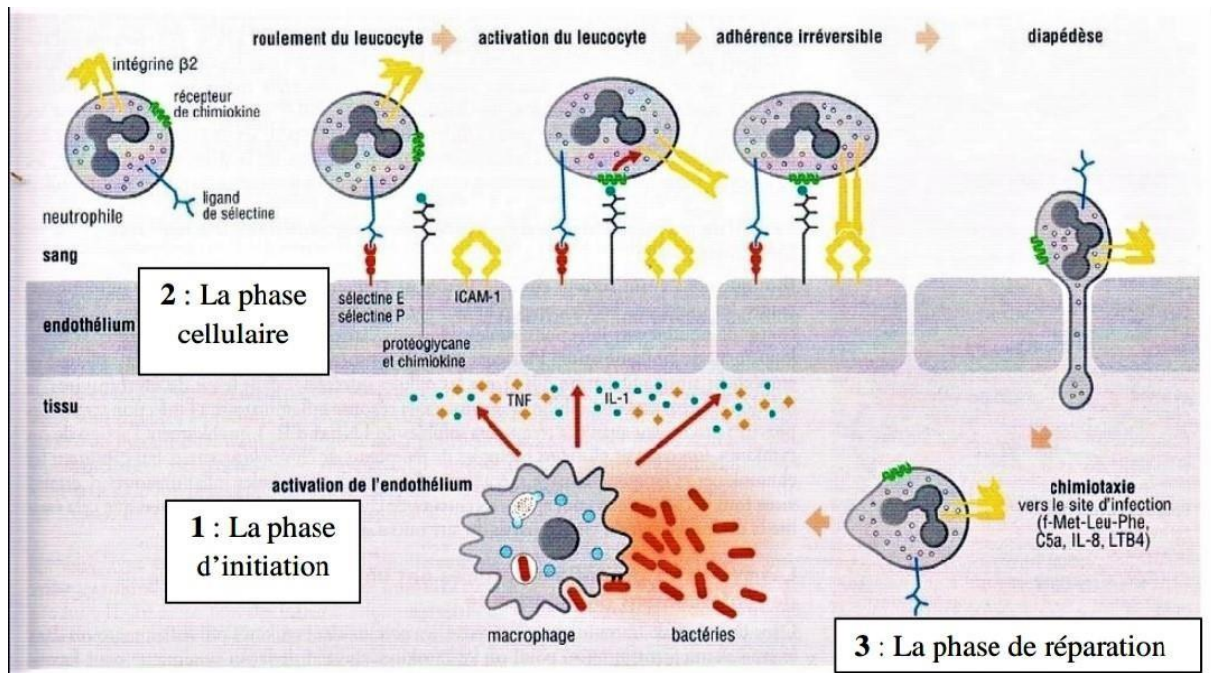


Figure 1. Les différentes étapes de la réaction inflammatoire (De Franco *et al.*, 2007).

L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est une évolution de l'inflammation aiguë (si l'agent pathogène persiste dans les tissus) (Serhan *et al.*, 2010). La persistance de la réaction inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation. Le tabagisme, l'hypertension artérielle ou certaines maladies auto-immunes touchant par exemple la thyroïde, peuvent engendrer une inflammation chronique, tout comme l'obésité, la sédentarité ou le stress (Anzai *et al.*, 2004).

Les symptômes de l'inflammation

La réaction inflammatoire se manifeste essentiellement par quatre symptômes cardinaux : une rougeur, un œdème (gonflement), une sensation de chaleur et une douleur (Quevauvilliers et Fengerhut, 2001).

Lorsqu'un tissu subit une agression des cellules spécialisées, les mastocytes libèrent de l'histamine et de la sérotonine qui stimulent la vasodilatation dans la partie lésée, ce qui provoque la rougeur et la chaleur puis, les capillaires surchargés laissent échapper du liquide, qui s'infiltre dans les tissus y entraînant un gonflement et causant une sensation douloureuse, provoquée par la stimulation des terminaisons nerveuses locales (Bourrillon, 2000).

Les cellules de l'inflammation

Les principales cellules participantes au déclenchement de diverses phases de l'inflammation sont :

Les polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles représentent la première ligne de défense de l'organisme, cellules tueuses et anti infectieuses par leurs propriétés de phagocytes et par les signaux qu'elles émettent : cytokines, chimiokines et médiateurs lipidiques, susceptibles d'amplifier la réaction inflammatoire (**Figure 2**) (**Bouaouina, 2006**).

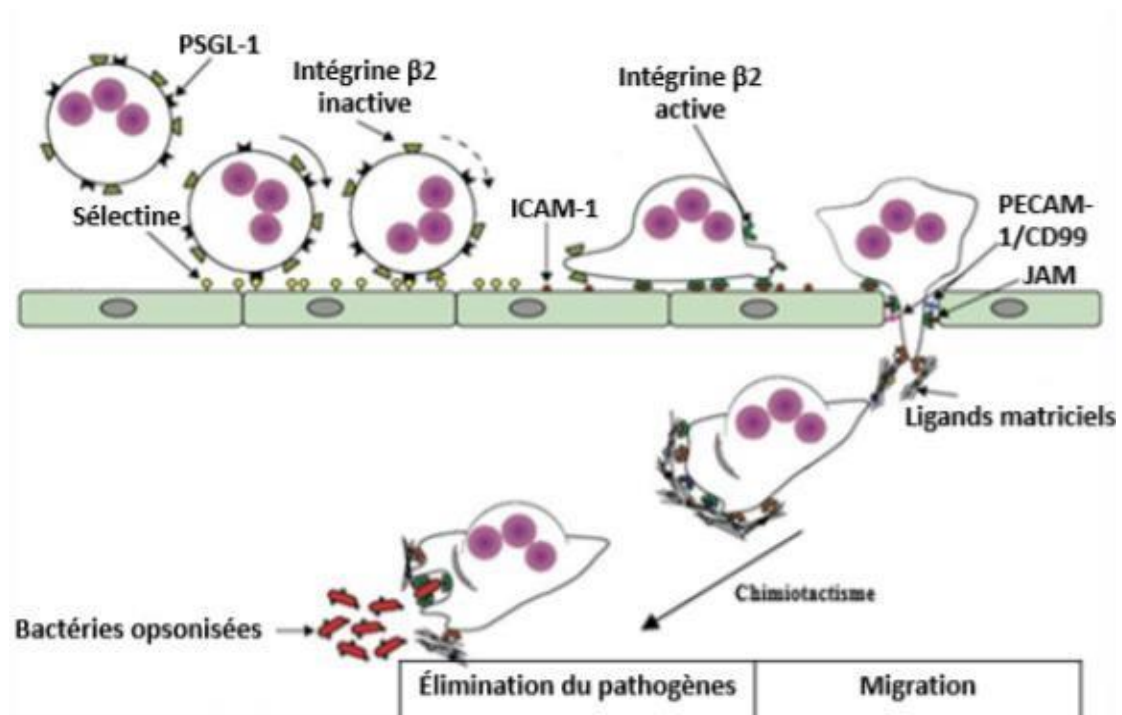


Figure 2. Les différentes étapes du recrutement des neutrophiles sur les sites inflammatoires (**Bouaouina, 2006**).

Les polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles sont caractérisés par leur capacité à être recrutés au site de l'inflammation. Ces cellules sont capables de libérer des médiateurs cytotoxiques mais peuvent aussi participer à la régulation de la réponse immune en produisant des cytokines de type Th1 et Th2, ainsi que des cytokines immuno-régulatrices et des chimiokines (**Shi, 2004**).

Les cellules endothéliales

Ces cellules permettent l'adhésion puis la migration à travers l'endothélium des leucocytes. Les interactions endothélium - leucocytes sont situées dans une région de la microcirculation : les veinules post-capillaires. Le passage des leucocytes à travers l'endothélium fait intervenir des molécules d'adhérence parmi lesquelles : les sélécines et les intégrines (Bouaouina, 2006).

Les médiateurs de l'inflammation

Les principaux médiateurs cellulaires et moléculaires de l'inflammation sont illustrés sur la figure 3.

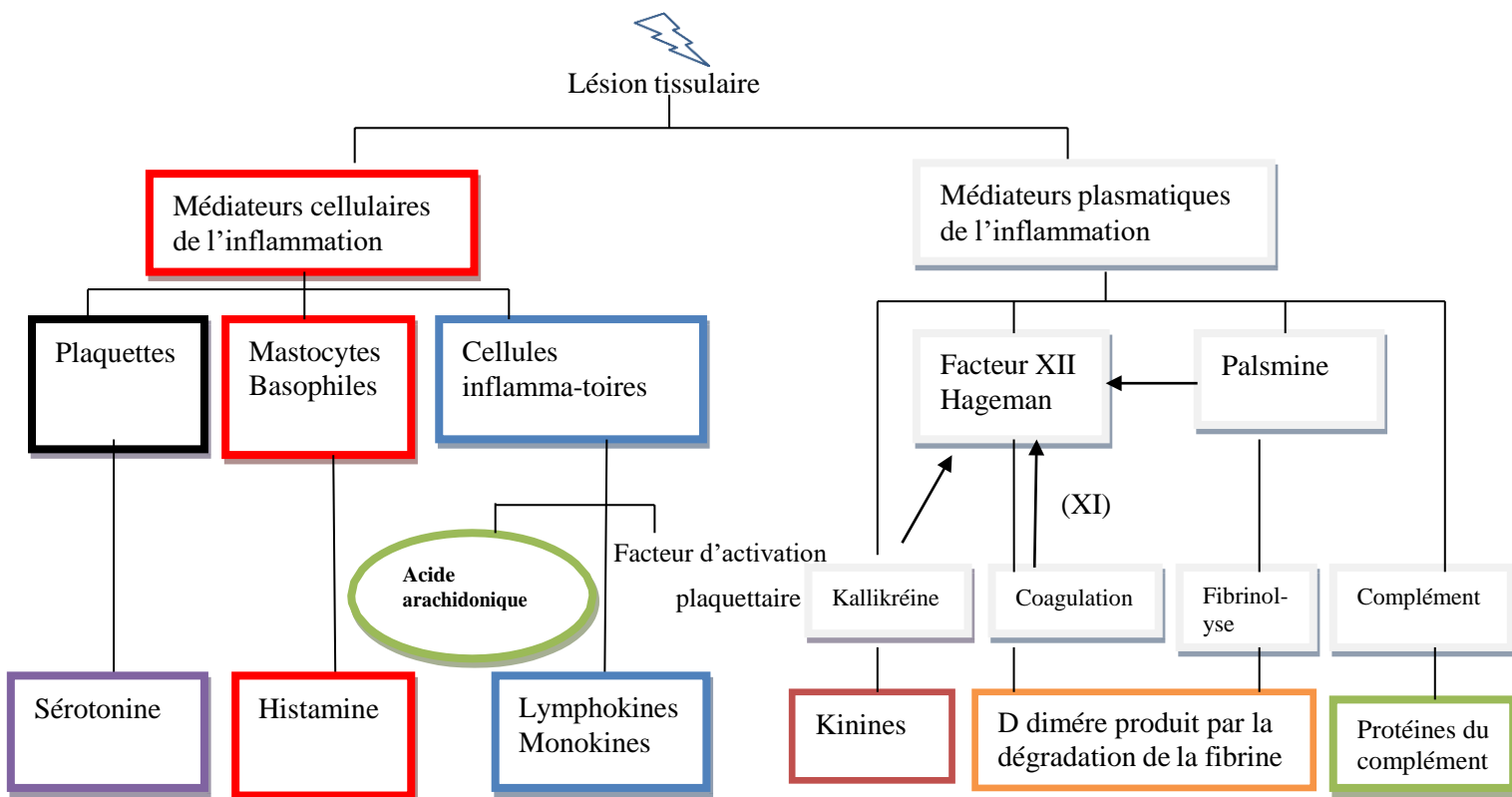


Figure 3. Les différents médiateurs de l'inflammation (Lakhani et al., 2009).

Les origines et les effets biologiques des médiateurs présentés précédemment sur la figure 3 sont rassemblés dans le tableau I.

Tableau I. Les effets biologiques et origines des principaux médiateurs de l'inflammation
(Lakhani *et al.*, 2009).

Médiateurs	Source	Effets biologiques
Histamine	Mastocytes, basophiles, Plaquettes.	Vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, activation endothéliale, douleur, contraction des muscles lisses.
Prostaglandine	Acide arachidonique	Vasodilatation, augmentation perméabilité vasculaire, douleur, fièvre.
Leucotriène	Acide arachidonique	Augmentation de la perméabilité vasculaire, chimiotactisme, adhésion et activation leucocytaire
Cytokines (TNF, IL-1, IL-6)	Macrophages, cellules endothéliales, mastocytes	Localement : Activation endothéliale (expression de molécules d'adhésion) Systémique : fièvre, problèmes métaboliques, hypotension.
Chimiokines	Leucocytes, macrophages Activés	Chimiotactisme, activation leucocytaire.
Facteur d'agrégation plaquettaire (PAF)	Basophiles, neutrophiles, macrophages, mastocytes, plaquettes	Vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, adhésion leucocytaire, chimiotactisme, dégranulation, contraction des muscles lisses.
Complément	Plasma (produit dans le foie)	Chimiotactisme et adhésion leucocytaire, complexe d'attaque membranaire, vasodilatation, contraction des muscles lisses.
Kinines	Plasma (produit dans le foie)	Augmentation de la perméabilité vasculaire, contraction des muscles lisses, vasodilatation, douleur.

Les anti-inflammatoires

La thérapie anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès des réactions aspécifiques des tissus et d'éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique. Les anti-inflammatoires sont utilisés dans tous les domaines de la pathologie, ils appartiennent à des classes différentes les uns des autres et se sont souvent doués en outre d'une activité antipyrétique et antalgique (**Muster, 2005**).

Les anti-inflammatoires bloquent la sécrétion ou l'action de certains médiateurs chimiques de l'inflammation comme les prostaglandines et donc diminuent la sensation de la douleur (**Orliquet et al., 2013**). Ces molécules sont classées en anti-inflammatoires synthétiques (les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et anti-inflammatoires d'origine naturelle.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les principales actions thérapeutiques des AINS sont particulièrement mises en œuvre par leur capacité à bloquer la synthèse de certaines prostaglandines par l'inhibition des enzymes cyclooxygénases (Cox-1 et Cox-2). L'inhibition de la Cox-1 joue un rôle majeur dans les effets secondaires indésirables, tels que la toxicité gastro-intestinale (dyspepsie, ulcères gastroduodénaux...etc.), la toxicité rénale et des effets indésirables cardiovasculaires (perforation, hypertension, insuffisance cardiaque congestive (**Little, 2008**) (**Figure 4**). C'est une catégorie de médicaments renfermant de nombreuses molécules, telles que le diclofénac, ibuprofène, aspirine et l'indométacine (**Erdogan et al., 2019**).

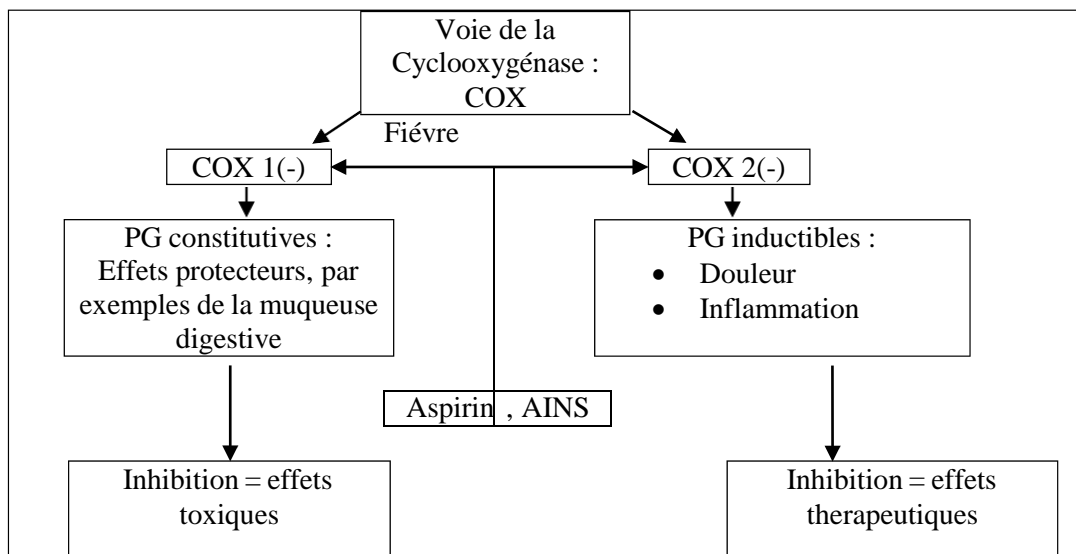


Figure 4. Effets des AINS sur les isoformes de cyclooxygénase (**Erdogan et al., 2019**).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les glucocorticoïdes constituent une classe des médicaments qui sont des dérivés synthétiques de la cortisone, telles que la bétaméthasone, la dexaméthasone, la prednisone...etc. Les glucocorticoïdes ont à l'image des AINS, une action inhibitrice de la synthèse de prostaglandines, qui s'exerce spécifiquement sur la phospholipase A2 au début du métabolisme de l'acide arachidonique (**Muster, 2005**).

Ils ont une action cytoplasmique et génomique ayant pour conséquence une modulation de la transcription et de l'expression des médiateurs (**Janeway et al., 2001**), à très forte dose les glucocorticoïdes ont un effet lymphocytolytique permettant une inhibition de l'immunité à médiation cellulaire et à un degré moindre une diminution de la synthèse des anticorps humoraux (**Park, 2001**).

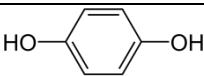
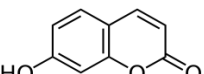
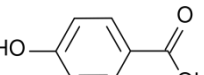
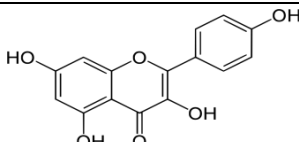
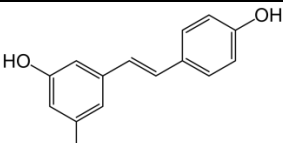
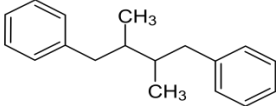
Les anti-inflammatoires d'origine naturelle

Les composés phytochimiques issus du règne végétal sont très nombreux (**Kouadio, 2021**). Certains parmi eux possèdent une activité anti-inflammatoire et ont pour cibles particulières les cyclooxygénases, les lipoxygénases, le NO, la phospholipase A2...etc (**Yatoo, 2018**). Ces molécules présentent un intérêt grandissant, avec moins d'effets secondaires (**Dhingra et al., 2018**). Les stéroïdes, les glycosides, les composés phénoliques, les flavonoïdes, les alcaloïdes, et les polysaccharides sont des phyto-constituants courants présents dans les plantes médicinales (**Sangiovanni et Dell Agli, 2020**). Différents mécanismes ont été explorés pour l'action anti-inflammatoire de ces principes actifs. Ils peuvent agir en synergie avec les enzymes, les facteurs, les protéines de la voie anti-inflammatoire ou interférer avec ceux-ci dans la voie inflammatoire comme les lipoxygénases, les cyclooxygénases, les facteurs de nécrose tumorale, les interleukines, la prostaglandine, et l'oxyde nitrique (**Yatoo, 2018**). Dans cette présente partie nous nous focaliserons sur la classe des polyphénols.

Les polyphénols

Les polyphénols aussi dénommés composés phénoliques, sont des métabolites secondaires du règne végétal. On les trouve dans les plantes depuis les racines jusqu'aux fruits. La classification des polyphénols est basée essentiellement sur la structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux (Warner, 2002) (Tableau N° II).

Tableau N° II. Les différentes classes des composés phénoliques.

Classe	Structure de base	Exemple	Référence
Phénols simples		Phénol, catéchol, hydroquinone	(Charles H <i>et al.</i> , 1993)
Coumarines		Ombelliférone.	(Garabeth <i>et al.</i> , 2007)
Acide phénoliques		Acides hydroxybenzoïque, acide gallique, acide caféique	(Bruneton, 2008)
Flavonoïdes, isoflavonoïdes		Quercétine, cyanidine, kaempférol, catéchine.	(Hannum, 2004)
Stilbenes.		Resvératrol.	(Bertelli <i>et al.</i> , 2019)
Lignanes		Entérodiol, matairesinol.	(Lamblin <i>et al.</i> , 2008)

Activité anti-inflammatoire des polyphénols

Des études récentes sur l'activité anti-inflammatoire des polyphénols végétaux, démontrent clairement que le règne végétal est une excellente source de composés phytochimiques avec de grandes propriétés anti-inflammatoires (Yatoo, 2018). Il a été démontré que les différentes classes de polyphénols végétaux inhibent les médiateurs pro-inflammatoires *in vivo* et *in vitro* (Sangiovanni et Dell Agli, 2020).

-Les polyphénols peuvent affecter les systèmes enzymatiques et de signalisation impliqués dans le processus inflammatoire, tels que les protéines kinases tyrosines et sérine-thréonine. Ces enzymes sont connues pour être impliquées dans des processus d'activation cellulaire, tels que la prolifération des lymphocytes T, et l'activation des lymphocytes B. En effet, des composés, tels que le kaémpférol, l'apigénine ou la quercétine ont été documentés pour représenter de puissants inhibiteurs de la β -glucuronidase et du lysozyme libérés par les neutrophiles (Kim *et al.*, 2004).

- Les polyphénols de certaines plantes pouvaient agir sur l'activité enzymatique du métabolisme de l'acide arachidonique, notamment la phospholipase A2, cyclooxygénase et lipoxycgénases. Une inhibition de ces enzymes réduit ainsi la production d'AA, de NO, de prostaglandines et de leucotriennes (Kim *et al.*, 2004).

- Ils exercent leurs activités anti-inflammatoires en agissant *in vitro* et *in vivo* sur l'activation du facteur de transcription NF-kb (Santangelo *et al.*, 2007). Plusieurs études ont confirmé que le NF-kb est parmi les cibles moléculaires préférentielles pour une multitude de polyphénols (Resvératrol, génistéine...etc) (Sangiovanni et Dell Agli, 2020). Ces composés exercent leurs effets sur l'établissement d'un équilibre entre la production de cytokines pro et anti-inflammatoires, telles que la quercétine et les catéchines, ils améliorent la libération d'IL-10 tout en inhibant le TNF- α et IL-1 (Yahfoufi *et al.*, 2018).

-Un certain nombre de flavonoïdes possèdent une activité anti-inflammatoire, ils se sont avérés avoir une activité anti-inflammatoire dans les phases prolifératives et exsudatives de l'inflammation (Rathee *et al.*, 2009). En effet, certains sont de puissants inhibiteurs de la production des prostaglandines, des molécules pro-inflammatoires très actives. Cet effet serait dû à la réduction du métabolisme de l'acide arachidonique par l'inhibition de la lipooxygénase, de la cyclooxygénase et de la phospholipase A2 (Manthey, 2000). Certaines

kinases (la protéine kinase C, et la tyrosine kinase) impliquées dans la réponse inflammatoire, sont aussi affectées par les flavonoïdes (**Middleton et al., 2000**). Selon **Hussein et al., (2016)**, les flavonoïdes ont une activité antioxydante, en effet, ils peuvent intervenir dans le processus de régulation du stress oxydant. Certains flavonoïdes peuvent jouer un rôle important dans la modulation du système immunitaire (**Rathee et al., 2009**).

- Le stress oxydatif, active une variété de médiateurs inflammatoires impliqués dans plusieurs maladies chroniques, la production de ROS peut provoquer des lésions tissulaires pouvant conduire au processus inflammatoire (**Hussein et al., 2016**), les recherches actuelles indiquent que les composés photochimiques, y compris les polyphénols, sont des puissants antioxydants contre les ROS, en tant que piègeurs de radicaux libres *in vitro* (**Zhang et Tsao, 2016**).

- L'histamine participe au recrutement des éosinophiles et des neutrophiles en induisant l'expression des molécules d'adhésion (VCAM-1, P-sélectine), par les cellules endothéliales de plus, il peut participer à l'activation des éosinophiles et des macrophages et entraîner la libération de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation (**Jamet et al., 2006**). La quercétine, un flavonoïde a diverses fonctions, notamment l'inhibition de la libération d'histamine par les basophiles humains et les mastocytes murins, il a été rapporté que la quercétine inhibe de manière dose-réponse la tryptase et la MCP-1. De plus, la quercétine inhibe la transcription de l'histidine décarboxylase, l'enzyme responsable de la génération d'histamine à partir de l'histidine, ces données suggèrent que la quercétine est un bon candidat pour réduire la libération de médiateurs mastocytaires pro-inflammatoires (**Yasdani et al., 2018**).

- Il a été démontré que les flavonoïdes inhibent la maturation des cellules dendritiques en supprimant des marqueurs, tels que le CD80 et le CD86, qui sont des molécules essentielles à l'activation des cellules T CD4⁺ (**Figure 5**). Les flavonoïdes peuvent diminuer la libération d'histamine, de prostaglandine et de cytokines par les mastocytes. L'impact des flavonoïdes dans la signalisation cellulaire sont étayés par des études qui démontrent qu'ils peuvent se lier aux récepteurs de cytokines, tels que la sous-unité IL-17RA du récepteur IL-17, provoquant une atténuation de sa signalisation (**Maleki et al., 2019**), les flavonoïdes peuvent également inhiber la signalisation en aval des récepteurs, tels que la haute affinité réceptrice pour IgE (FcεRI) et d'autres récepteurs sur le site de l'inflammation (**Liu, 2017**).

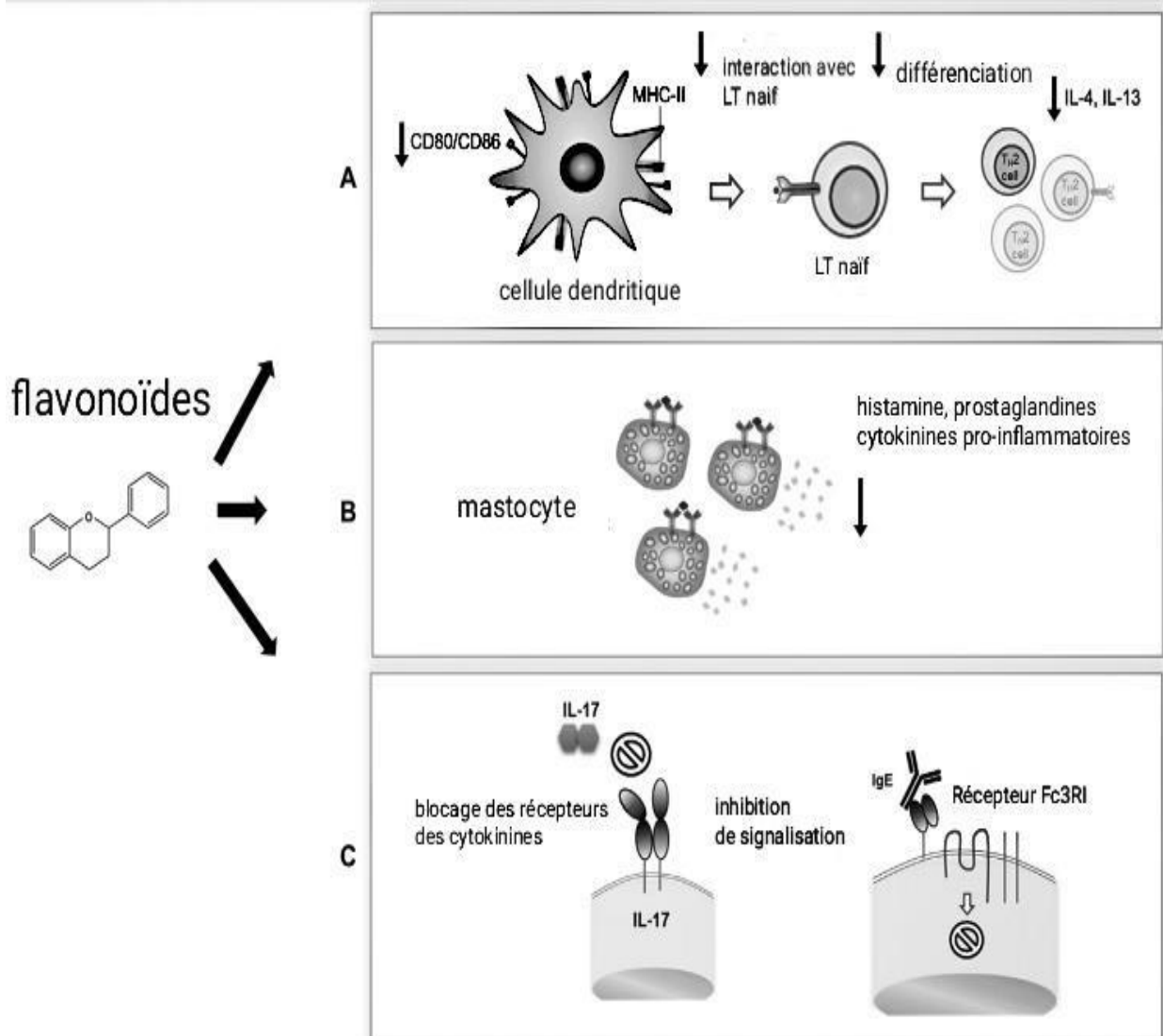


Figure 5. Les effets des flavonoïdes sur les cellules immunitaires (Maleki *et al.*, 2019).

En général, l'inflammation est une réaction bénéfique pour l'organisme, puisqu'elle lui permet de se défendre de façon ponctuelle contre l'agression. Mais, dans certains cas, l'inflammation perdure pour devenir chronique. Cette réaction inflammatoire chronique échappe alors à la régulation du système immunitaire et elle devient néfaste et évolue en maladies inflammatoires chroniques (Anzai *et al.*, 2004). Face à la perpétuelle recherche de nouvelles thérapeutiques pour traiter l'inflammation, de nombreuses recherches *in vivo*, *in vitro* et sur cultures cellulaires entamées depuis quelques années ont prouvé que certains extraits de plantes médicinales possèdent des propriétés anti-inflammatoires.

CHAPITRE II

II. Méthodes d'étude de l'activité anti-inflammatoire

Les plantes contiennent des métabolites secondaires responsables de leurs activités biologiques, telles que les activités anti-inflammatoires (Sangiovanni et Dell Agli, 2020). Les métabolites secondaires des plantes sont obtenus par plusieurs méthodes d'extraction, parmi lesquelles la macération et la décoction. L'extraction des métabolites secondaires des plantes médicinales permet de récupérer de faibles quantités de substances actives dont la composition dépend du type de méthodes extractives. Après l'extraction des métabolites secondaires, l'une des étapes de l'étude phytochimique de ces substances naturelles est la séparation des molécules suivie de l'identification structurale. Cette identification passe généralement par des screening phytochimiques qui utilisent une diversité de produits chimiques et réactifs (Starmans et Nijhuis, 1996). Les principales méthodes d'évaluation de l'effet anti-inflammatoire des extraits ou de nouvelles substances sont présentées ci-dessous.

Études *in vitro*

Action inhibitrice des protéases

Cette méthode est basée sur l'activité inhibitrice des protéases, selon la technique de Sakat *et al.*, (2010). La libération des protéases par les leucocytes au cours de l'inflammation provoque des dommages et des inflammations tissulaires, les lésions de la membrane cellulaire augmentent la sensibilité des cellules aux dommages secondaires causés par les radicaux libres produits par la peroxydation lipidique.

Le mélange réactionnel contient de la trypsine et l'extrait de plante. L'indométacine est utilisée comme standard et l'eau distillée comme control négatif. Incubation du mélange réactionnel à 37 °C pendant 5 min, puis rajout de la caséine (complément alimentaire composé de protéine à digestion lente), les laisser incuber pendant 20 minutes, avant le rajout de l'acide perchlorique qui sert à stopper la réaction. Centrifugation de la suspension et mesure de l'absorbance du surnageant à 210 nm contre une solution tampon (le blanc). L'expérience est refaite trois fois. Le pourcentage d'inhibition de l'activité inhibitrice de la protéase a été calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = (\text{Abs control} - \text{Abs test} / \text{Abs control}) \times 100$$

L'inhibition de la dénaturation protéique

La capacité de l'inhibition de la dénaturation des protéines par l'extrait de plante est décrite par **Alhakmani *et al.*, (2013)**. La dénaturation des protéines est un processus dans lequel elles perdent leur structure tertiaire et secondaire, par l'application d'un stress externe, tel que la chaleur ou par certains composés comme les acides ou bases fortes et les solvants. Le mécanisme qui aboutit à cette dénaturation implique probablement une rupture des liaisons disulfures électrostatiques, d'hydrogène et hydrophobes.

Le mélange réactionnel contient de la BSA (albumine de sérum bovin) et l'extrait de la plante. L'indométacine est utilisée comme standard et l'eau distillée comme control négatif. Toutes ces solutions ont été ajustées à pH 6.3 en utilisant l'acide chlorhydrique (HCl). Incubation des échantillons à 37 °C pendant 20 min, puis à 57 °C pendant 3 min. Après refroidissement, une solution tampon phosphate a été additionnée. L'absorbance a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre UV visible à 416 nm. Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation de la protéine a été obtenu par la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = (\text{Abs du témoin} - \text{Abs de l'échantillon traité}) / \text{Abs du témoin} \times 100$$

Stabilisation de la membrane des globules rouges

La méthode de la stabilisation de la membrane des globules rouges est réalisée selon le protocole de **Govindappa *et al.*, (2011)**. Le principe de ce test consiste à l'étude de la capacité des extraits de plante à stabiliser des érythrocytes, après induction d'une hémolyse par une solution hypotonique associée à une température élevée. Dans des tubes à hémolyse, l'extrait de plante et une solution hyposaline (NaCl à 0,36 %) ont été mélangés et incubés à 37 °C pendant 20 min. Par la suite, un volume de la suspension des érythrocytes (10 %) est ajouté pour chaque tube, enchainé d'une incubation à 56 °C pendant 30 min. Les tubes ont été mis dans de l'eau froide pendant 20 min afin d'arrêter la réaction puis centrifugés pendant 5 min. La lecture de l'absorbance du surnageant est faite à 560 nm. Le contrôle consiste en un mélange d'une solution hyposaline, de la suspension de globules rouges, et de l'eau physiologique. Le diclofenac est utilisé comme médicament anti-inflammatoire de référence. Le pourcentage d'hémolyse a été calculé selon l'équation suivante :

$$\% \text{ de stabilisation} = (\text{Abs control} - \text{Abs test} / \text{Abs control}) \times 100$$

Inhibition de la 5-lipoxygénase

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* en utilisant ce test a été réalisée par la méthode spectrophotométrique décrite par **Maltherud et Rydland (2000)**. Des volumes de la 5-lipoxygénase (responsable de la synthèse des leucotriènes, principaux médiateurs lipidiques de l'inflammation (**Hatmi *et al.*, 2006**), et les extraits, sont mélangés et incubés pendant 2 min à 25°. Un volume d'une solution de l'acide linoléique est additionné au mélange pour initier la réaction. Tous les tests sont réalisés en triplicata. L'hydrocortisone est utilisée comme produit de référence. La capacité inhibitrice de l'extrait utilisé est déterminée selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = (ES) \times 100$$

E : Activité de l'enzyme sans inhibiteur

S : Activité de l'enzyme dans la présence de l'extrait

Méthodes *in vivo*

La méthode de l'œdème induit par la carragénine

Cette méthode est basée sur l'œdème induit par la carragénine selon la technique de **Winter (1962)**. L'injection de la carragénine sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure d'un rat entraîne l'apparition d'un œdème dans la région métatarsienne. La carragénine est connue pour entraîner la décharge des médiateurs endogènes inflammatoires, tels que l'histamine, la sérotonine et la bradykinine qui sont libérés dans la phase initiale de la réponse inflammatoire, et les prostaglandines qui sont libérés dans la phase tardive. Le volume de la patte est mesuré en utilisant un appareil appelé pléthysmomètre (**Figure 6**). Le pourcentage d'augmentation (%AUG) du volume de la patte de rat est calculé suivant la formule :

$$\% \text{ AUG} = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100$$

V_t : Volume de la patte au temps t

V₀ : Volume initial de la patte

L'activité anti-inflammatoire est évaluée par le calcul du pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème selon la formule :

$$\% \text{ INH} = \frac{\% \text{ AUG témoin} - \% \text{ AUG traité}}{\% \text{ AUG témoin}} \times 100$$

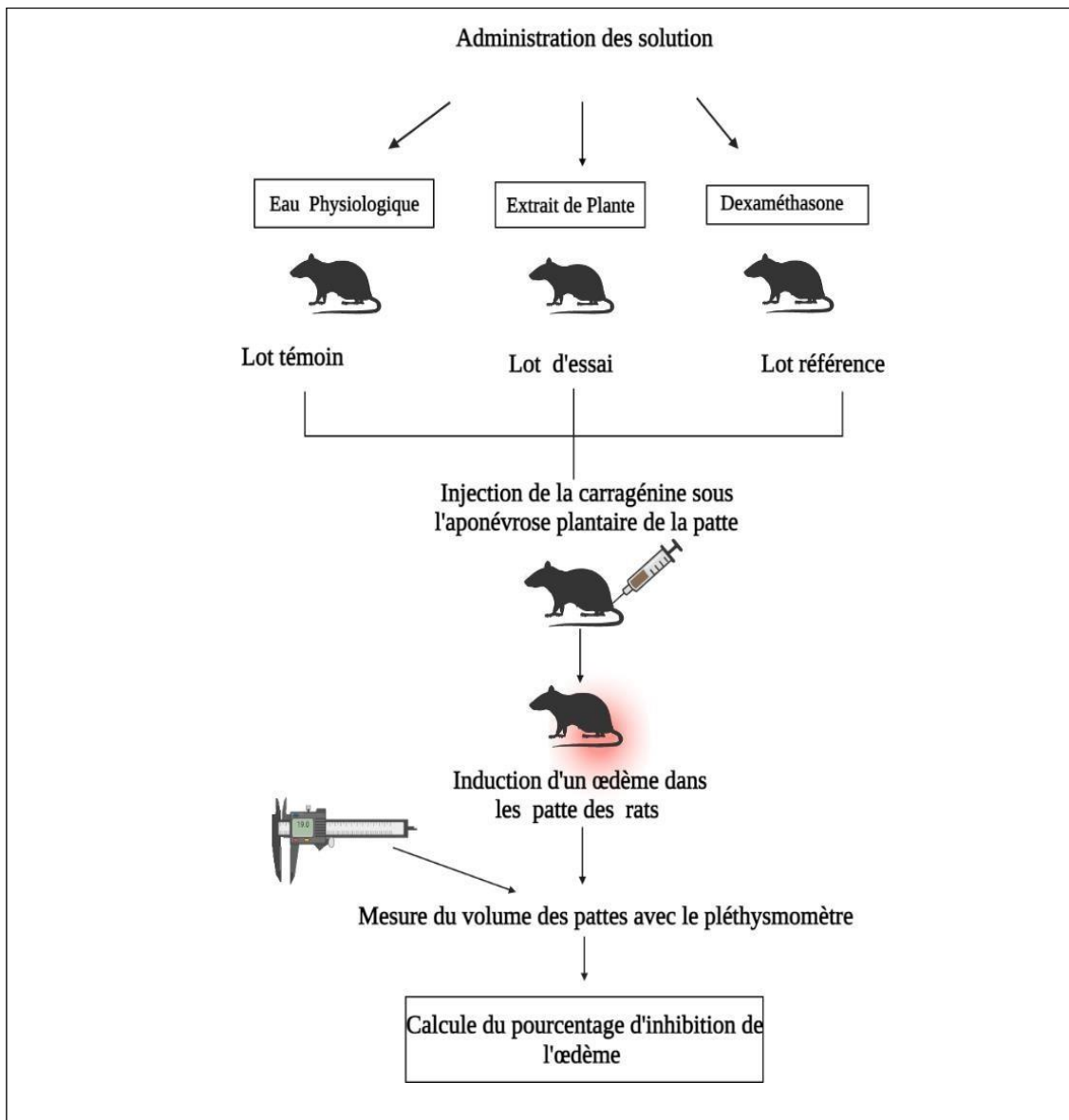


Figure 6. La méthode de l'œdème induit par la carragénine.

La méthode de l'œdème de l'oreille induit par le phénylpropionate d'éthyle

Cette méthode est basée sur l'œdème induit par le phénylpropionate d'éthyle (EPP), selon la technique de **Ghulé (2006)**. L'œdème de l'oreille d'un rat a été induit par l'application topique d'EPP sur les surfaces internes et externes des deux oreilles au moyen d'une pipette automatique au microlitre. Les extraits de plantes ont été appliqués localement dans des volumes de 20 µL juste avant l'irritant. Le groupe témoin n'a reçu que le véhicule. Avant et à 30 min, 1h et 2h après l'induction de l'œdème, l'épaisseur de chaque oreille a été mesurée au pied à coulisse. L'activité anti-inflammatoire est évaluée par le calcul du pourcentage d'inhibition de l'œdème selon la formule suivante, et les résultats ont été comparés à une substance anti-inflammatoire de référence (témoin positif) telle que la dexaméthasone.

$$\% \text{ d'inhibition} = (\Delta \text{ Témoin} - \Delta \text{ Traité} / \Delta \text{ Témoin}) \times 100$$

Δ : Variation de l'épaisseur de l'oreille

La méthode de l'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton

L'étude de l'activité anti-inflammatoire est réalisée selon la méthode de **Manga et al., (2004)**. L'inflammation cutanée a été induite sur la surface interne du pavillon de l'oreille droite de la souris et cela par une application locale d'une solution acétonique de l'huile de croton. Ce dernier induit une irritation cutanée, quelques temps après, les souris développent une réaction inflammatoire. L'oreille gauche non traitée a servi de témoin. L'activité anti-inflammatoire topique a été calculée selon la formule suivante, et les résultats ont été comparés à une substance anti-inflammatoire de référence (témoin positif), telle que la dexaméthasone.

$$\% \text{ de l'œdème} = [(PD-PG) \text{ souris témoin} - (PD- PG) \text{ souris traitée}] / (PD-PG) \text{ souris témoin}$$

PD : Poids de l'oreille droit

PG : Poids de l'oreille gauche

La méthode de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris

Cette méthode est basée sur l'œdème induit par le xylène selon le protocole de **Yin et al., (2000)**. Les souris des groupes traités reçoivent soit les extraits de plante ou l'indométacine (anti-inflammatoire de référence) par voie orale une heure avant l'induction de l'œdème. L'œdème de l'oreille est induit par l'application topique de xylène sur la face interne de l'oreille droite de chaque souris à l'aide d'une micropipette. Le xylène initie la libération de médiateurs inflammatoires, ce qui favorise la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire et provoque l'œdème de l'oreille. La technique d'évaluation de l'œdème consiste à mesurer les variations de l'épaisseur (Δ) avant et après l'application du xylène (**Figure 7**). Le pourcentage d'inhibition de l'œdème est défini par rapport au groupe témoin, selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = (\Delta \text{ Témoin} - \Delta \text{ Traité} / \Delta \text{ Témoin}) \times 100$$

Δ : Variation de l'épaisseur de l'oreille

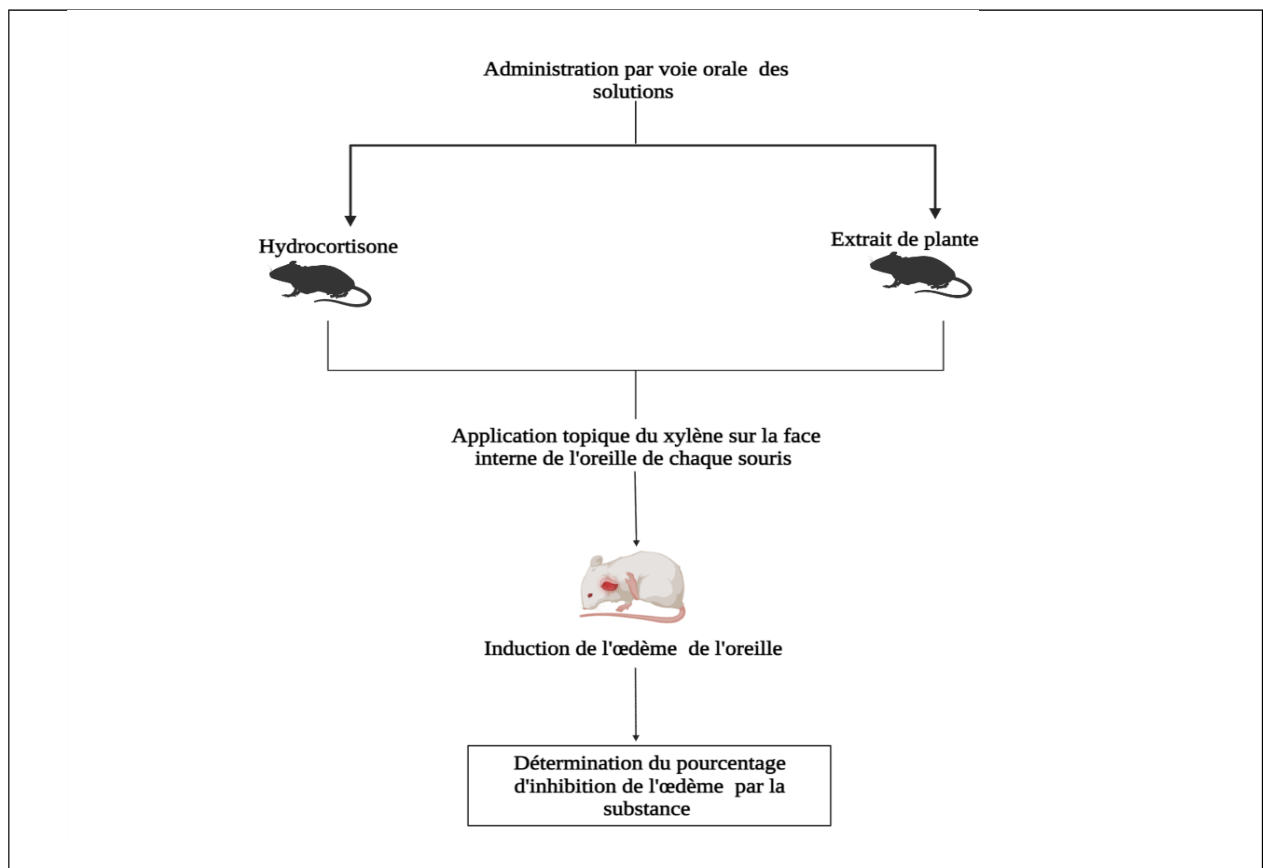


Figure 7. Méthode de l'œdème de l'oreille induit par le xylène

Perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique chez la souris

Cette méthode est basée sur l'évaluation de la perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique chez la souris, selon le protocole de **Kou *et al.*, (2006)**. Les souris des groupes traités reçoivent soit les extraits de plante ou l'indométacine par voie orale une heure avant l'induction de l'œdème. Une heure après, les souris reçoivent une injection intraveineuse d'une solution de bleu d'Evans (colorant qui se lie fortement à l'albumine), suivie d'une injection intra-péritonéale de l'acide acétique (responsable du déclenchement du processus inflammatoire, caractérisé par l'augmentation de la perméabilité vasculaire, entraînant ainsi une vasodilatation prolongée). Les souris sont sacrifiées par dislocation cervicale, l'exsudat péritonéal est récupéré par lavage de la cavité péritonéale. La solution de lavage est ensuite centrifugée, et l'absorbance est mesurée à une longueur d'onde de 610 nm. La concentration du bleu d'Evans dans la solution de lavage de la cavité péritonéale est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage. La concentration du bleu d'Evans exprime la perméabilité vasculaire. Le pourcentage d'inhibition de la perméabilité vasculaire est calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [\text{Concentration (Témoin)} - \text{Concentration (Traité)} / \text{Concentration (Témoin)}] \times 100$$

Granulome induit par les granulés de coton

La méthode de granulome des boulettes est décrite selon le protocole d'**Ilavarasan *et al.*, (2005)**, la méthode de granulome des boulettes de coton est utilisée pour évaluer les composantes exsudatives et proliférative de l'inflammation chronique. Cette méthode consiste en l'implantation des boulettes de coton dans la région de laine des rats. Les cotons vont absorber le fluide qui affecte le poids humide du granulome. Le poids humide des boulettes est lié au transsudat, tandis que le poids sec est lié à la formation de tissus granulomateux. Les animaux ont ensuite reçu l'extrait de plante, l'hydrocortisone, ou une solution saline par voie orale une fois par jour pendant 7 jours. Le huitième jour, les rats ont été sacrifiés et la boulette de coton a été retirée séchée et pesée. La réduction du poids sec des boulettes de coton indique l'effet anti-inflammatoire exercé par les extraits de plante et l'anti-inflammatoire de référence (**Figure 8**).

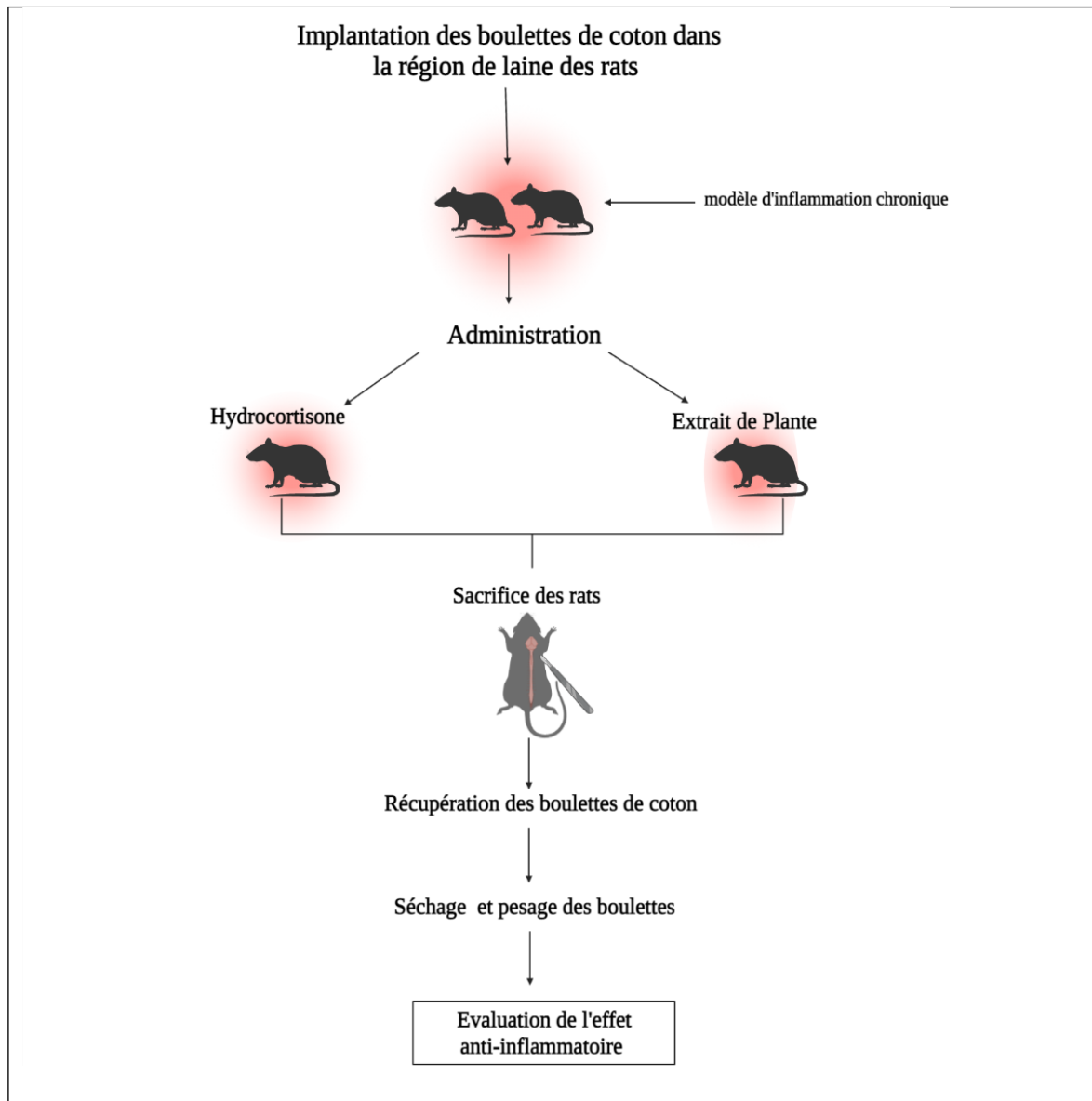


Figure 8. Méthode du granulome induit par les granules de coton.

Etude *ex vivo*

Evaluation de l'activité anti-inflammatoire par le test de nitrite

Ce test est utilisé pour évaluer le potentiel anti-inflammatoire de molécules, qui consiste à déterminer leur capacité à inhiber la production de NO (oxyde nitrique) par les macrophages activés (Pacheco-Sanchez *et al.*, 2007). L'oxyde nitrique est une molécule de signalisation qui joue un rôle clé dans la pathogénèse de l'inflammation : il donne un effet anti-inflammatoire dans des conditions physiologiques normales, c'est aussi un médiateur pro-inflammatoire qui induit une inflammation due à une surproduction dans des situations anormales (Pacheco-Sanchez *et al.*, 2007).

La production du nitrite (NO₂) dans le milieu de culture est mesurée comme un indicateur de la production de NO, selon le test colorimétrique basé sur la réaction de Griess. Brièvement, un volume du surnageant (l'extrait) est mélangé avec le réactif de Griess, à température ambiante. La concentration de nitrite est déterminée par la mesure l'absorbance à 548 nm en utilisant une courbe standard de NaNO₂ (Granger *et al.*, 1995). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la production de NO selon la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = ([\text{NO}_2]_{\text{Control}} - [\text{NO}_2]_{\text{Extrait}}) / [\text{NO}_2]_{\text{Control}} \times 100$$

[NO₂]_{Control} : Concentration de nitrite produit en absence de l'extrait

[NO₂]_{Extrait} : Concentration de nitrite produit en présence de l'extrait

Détection de cytokines par la technique ELISA

L'ELISA est la technique la plus utilisée pour détecter et doser aussi bien des cytokines solubles, des chimiokines, des facteurs de croissance, ou même certaines hormones présentes à de très faibles concentrations dans le plasma, le sérum, les surnageant de culture cellulaire ou d'autres fluides biologiques. Elle repose sur le principe de fixation spécifique d'un anticorps à un antigène. Le test décrit ici consiste en l'évaluation de l'expression ou suppression des cytokines par es extraits de plantes afin de prouver leur activité anti-inflammatoire, selon la méthode réalisée par Yang *et al.*, (2020). La lignée cellulaire de macrophage de souris RAW 264.7 est étendue comme une monocouche adhérente sur des boîtes de Pétri permettant aux cellules d'être récoltées facilement sans enzymes ou grattoirs cellulaires, qui peuvent endommager les cellules. Les macrophages sont ensuite traités avec différents extraits de plantes. Rajout de LPS (un composant de la paroi des bactéries GRAM⁻) qui est capable d'activer les macrophages à travers le récepteur TLR-4. Ensemencement dans des plaques de culture cellulaire à 6 puits. Après 16 à 18 h, le milieu conditionné par les macrophages est récolté et le profil des cytokines dans le milieu est déterminé avec des dosages immuno-enzymatiques (ELISA). Le niveau de la cytokine pro-inflammatoire, TNF-alpha et de la cytokine anti-inflammatoire interleukine-10 (IL-10) dans le surnageant sera mesuré par des Kits ELISA (Figure 9).

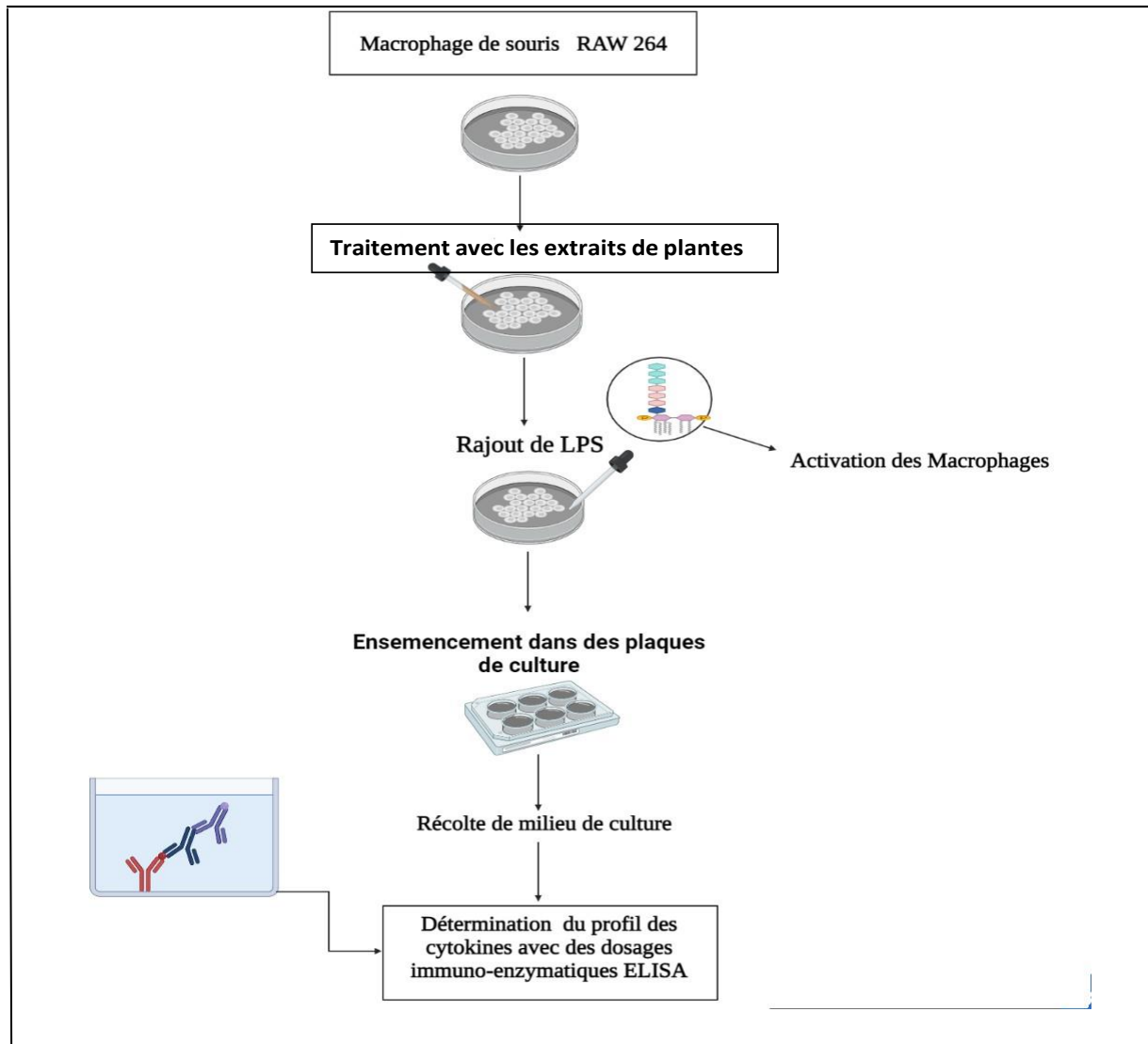


Figure 9. Détection de cytokines par la technique ELISA

CHAPITRE III

III. Les plantes médicinales à activité anti-inflammatoire

Depuis la nuit des temps, l'Homme a su apprivoiser les plantes afin de mettre à profit leurs bienfaits en tant que plantes médicinales. Bien que cette pratique se soit estompée à l'arrivée de la médecine et de l'industrie pharmaceutique, la phytothérapie et l'aromathérapie reviennent sur le devant de la scène et demeurent le recours principal dans de nombreux pays en voie de développement (**Tasneem *et al.*, 2019**). Des études sur plusieurs espèces de plantes médicinales abondantes en Algérie, ont montré des actions anti-inflammatoires et immunomodulatrices très remarquables (**Tableau III**). Dans cette présente étude nous allons étudier le lentisque.

Tableau N° III. Les principales plantes médicinales et leurs mécanismes d'action

Nom scientifique	Substance active	Mécanisme d'action	Référence
<i>Artemisia absinthium</i>	Flavonoïdes	Suppression d'IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-1 et PGE2.	(Szopa <i>et al.</i> , 2020)
<i>Ribes nigrum</i>	Anthocyanes	Réduction des médiateurs pro-inflammatoires, y compris IL-1 β et TNF- α dans les monocytes	(Cao <i>et al.</i> , 2021)
<i>Urtica dioica L.</i>	Flavonoïdes	Inhibition d'Il-1 et des COX-2. Inhibition des facteurs pro-inflammatoires NF- κ B et des PGD2.	(Dhouibi <i>et al.</i> , 2020)
<i>Punica Granatum</i>	Tanins, anthocyanes	Diminution des marqueurs inflammatoires de la protéine C (CRP) et IL-6. Inhibition de prostaglandines.	(Cao <i>et al.</i> , 2021)
<i>Eucalyptus globulus</i>	Monoterpènes	Blocage d'IL-4, leucotriènes B2, PGE2, et des thromboxanes et d'autre métabolite d'acide arachidonique.	(Habibi <i>et al.</i> , 2017)
<i>Pistacia lentiscus</i>	L'acide gallique Flavonoïdes	Inhibition de la migration des leucocytes par l'acide gallique. Cette inhibition est due à l'inhibition de l'IL-1, du TNF- α , NF-kb. Les flavonoïdes inhibent la migration des leucocytes en bloquant leur adhésion à la paroi vasculaire.	(Ben Khedir <i>et al.</i> , 2016)

Généralités sur le lentisque

Classification

D'après **Boukeloua (2009)**, le lentisque, ou Pistachier lentisque (*Pistacia lentiscus*), est un arbrisseau du genre *Pistacia* appartenant à la famille des Anacardiaceae. Selon la classification faite par AL-Saghir et Porter, le genre *Pistacia* regroupe d'autres espèces : *Pistacia mexicana*, *Pistacia texana*, *Pistacia saportae*, *Pistacia weinmannifolia*, *Pistacia atlantica*, *Pistacia chinensis*, *Pistacia khinjuk*, *Pistacia palaestina*, *Pistacia terebinthus* (le pistachier térébinthe) et enfin *Pistaci avera* (**Al-Saghir et Porter, 2012**).

En algérie, le genre *Pistacia* est représenté par quatre espèces, *Pistacia lentiscus*, *Pistacia terebinthus*, *Pistacia vera* et *Pistacia atlantica*. La systématique du lentisque est décrite ci-dessous (**Ghalem et Benhassaini, 2007**).

Règne : Plantae, (végétal)

Embranchement : Spermaphyte

Sous-embranchement : Angiosperme

Division : Magnoliophyta.

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Sapindales.

Famille : Anacardiaceae.

Genre : *Pistacia*.

Espèce : *Pistacia lentiscus*.

Description botanique

Pistacia lentiscus est un arbrisseau de 1 à 3 m de hauteur, sclérophylle, qui se comporte comme une espèce thermophile, se développant dans des secteurs chauds à basses altitudes et dans les abrités et ensoleillés à altitudes moyennes (**Figure 10**).



Figure 6. Arbuste de *Pistacia lentiscus* (Tabanca *et al.*, 2020).

Selon More et White (2005), *Pistacia lentiscus* (Figure 11) est caractérisée par :

Branches : Tortueuses et pressées, forment une masse serrée.

Feuilles : Persistantes, composées avec 4 à 10 paires de folioles elliptiques et lancéolées, alternées, coriaces, et dont le pétiole est bordé d'une aile verte.

Fleurs : Unisexuées d'environ 3 mm de large, se présentent sous forme de grappe, et très aromatique, forment des racèmes de petite taille à l'aisselle des feuilles. Les fleurs femelles sont vert jaunâtre et les fleurs males sont rouge foncé.

Fruit : Petit et globuleux, c'est une drupe rouge puis noire à maturité murissent en novembre, comestible, arrondie, d'environ cinq millimètres qui renferme un seul noyau à une seule graine.

Ecorce : Rougeâtre sur les jeunes branches et vire au gris avec le temps. Quand on incise l'écorce la plante laisse s'écouler une résine irritante non colorée à odeur forte.

Mastic : L'incision du tronc de cet arbuste fait écouler un suc résineux nommé mastic



Figure 11. Quelques caractères botaniques de *Pistacia lentiscus* (Tabanca *et al.*, 2020).

7 a. Fleurs de *Pistacia lentiscus*

7 b. Feuilles de *Pistacia lentiscus*

7 c. Fruits de *Pistacia lentiscus*

7 d. Résine de *Pistacia lentiscus*

Répartition géographique

Pistacia lentiscus est un arbrisseau que l'on trouve couramment en sites arides, en Asie et région méditerranéenne de l'Europe et d'Afrique jusqu'aux Canaries (Bammou *et al.*, 2015). Selon Belhadj (2000), en Algérie, le lentisque est largement distribué dans le Tell, où on le trouve en association avec *Pinus halepensis*, *Quercus suber* et *Quercus ilex*, participants ainsi à la strate arbustive de ces formations forestières dans le bassin de la Soummam et les zone semi-arides (Figure 12).

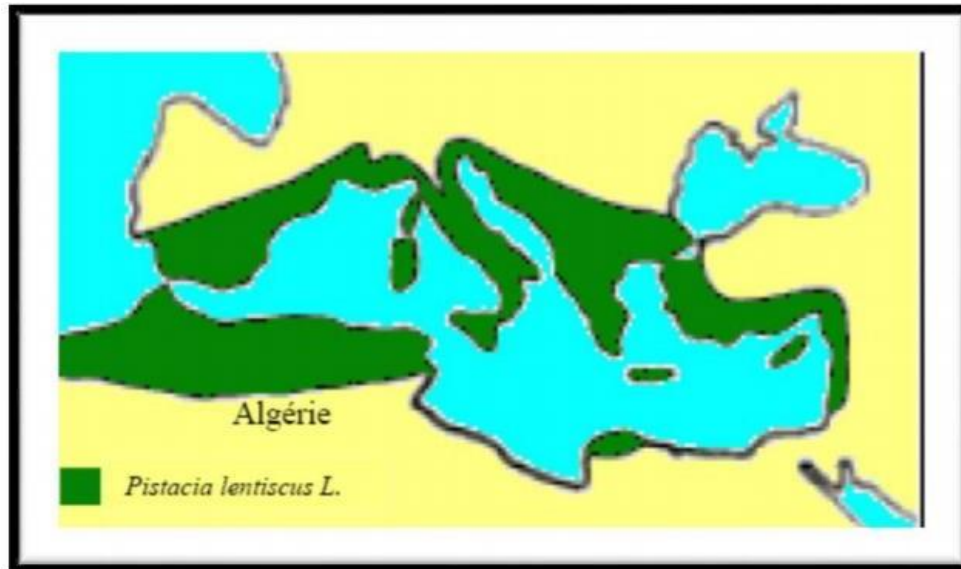


Figure 12. Air de répartition du genre *Pistacia lentiscus* au tour du bassin Méditerranéen (Ljubuncic *et al.*, 2005)

Utilisation thérapeutique en médecine vétérinaire et traditionnelle

Pistacia lentiscus constitue une source importante de substances actives, en effet, plusieurs parties de cette plante sont utilisées en médecine traditionnelle depuis la civilisation grecque (Beldi *et al.*, 2021).

➤ Les utilisations en médecine vétérinaire

La consommation de *Pistacia lentiscus* par les moutons et chèvres, diminue le risque des infections par les larves contagieuses, et l'huile du fruit qui est riche en acides gras insaturés est utilisée comme constituant des aliments du bétail (Charef, 2008).

➤ Les utilisations en médecine traditionnelle

a. Les racines

La décoction des racines séchées est efficace contre l'inflammation intestinale et les douleurs de l'estomac, ainsi que dans le traitement de l'ulcère (Boullard, 2001).

b. La résine

La résine de *Pistacia lentiscus* a été traditionnellement considérée comme un agent anticancéreux, en particulier contre les tumeurs du sein (Assimopoulou et Papageorgiou, 2005). Elle est également connue par son effet analgésique, antibactérien, antifongique, antioxydant et diurétique, mais aussi contre les infections de la gorge, la jaunisse, l'asthme et les troubles digestifs (Assimopoulou et Papageorgiou, 2005).

c. L'huile et fruits de *Pistacia lentiscus*

L'huile grasse est employée dans le traitement des petites blessures, des brûlures légères et érythèmes. Elle est également utilisée par voie orale contre les problèmes respiratoires d'origine allergique (Arab et Bouchenak, 2014).

d. Les feuilles

Les feuilles sont utilisées dans le traitement de plusieurs maladies telles que l'eczéma, infections buccales, diarrhées, lithiases rénales, jaunisse, maux de tête, ulcères, maux d'estomac, asthme et problèmes respiratoires (Boullard, 2001).

e. Le mastic

Le mastic est un remède efficace contre certaines maladies telles que l'asthme, diarrhée, ulcères gastroduodénaux et comme un agent antiseptique du système respiratoire. Il est également connu pour son effet analgésique, antibactérien, antifongique, antioxydant, diurétique et spasmolytique (Boullard, 2001).

Composition chimique et activités anti-inflammatoires

Composition chimique

L'analyse phytochimique du genre *Pistacia* a fait l'objet de plusieurs études, et qui ont montré qu'il renferme une variété de composés, tels que :

a. Les huiles végétales

Une étude menée par (Charef *et al.*, 2008) sur la composition chimique de l'huile de *Pistacia lentisque* a rapporté qu'elle a une bonne qualité nutritive en raison de son contenu en acides gras insaturés (oléique + linoléique = 73%) et d'acides gras saturés (Palmitique + stéarique = 25,8%) (Tableau IV).

Tableau N° IV. Composition en acides gras de l'huile extraite à partir de fruits de *Pistacia lentiscus* (Charef *et al.*, 2008).

Acides gras	(%) d'acides gras (Charef <i>et al.</i> , 2008)	(%) d'acides gras (Mezni <i>et al.</i> , 2012)
Acides palmitiques	16,3	25
Oléiques	55,3	56
Linoléique	17,6	15

b. Composition en éléments minéraux des fruits

D'après les études menées par (Dhifi, 2013), il s'est avéré que les fruits matures de *Pistacia lentiscus* sont riches en minéraux (Tableau V).

Tableau N°V. Composition en minéraux du fruit de *Pistacia lentiscus* (Dhifi, 2013).

Minéraux	Quantité (mg/100g de l'huile)	Quantité (mg/g du fruit)
Na	25,36 ± 3,25	0,46 ±
K	2,17 ± 0,05	2,67 ±
Ca	0,25 ± 0,04	0,37 ±
Mg	0,19 ± 2,23	-
Fe	0,004 ± 0,00	-
Cu	0,0001 ± 0,00	-
P	-	0,004 ±

c. Les composés phénoliques

Il a été rapporté que cette plante est riche en composés phénoliques. Un total de 34 composés phénoliques a été identifié dans les extraits de feuilles et de fruits du *P.lentiscus* comprenant des acides phénoliques, des flavonoïdes et d'autres composants (Garofulic *et al.*, 2020) le (Tableau N°VI), résume les différents types de composés avec leur teneur.

Tableau VI. Les composées phénoliques des extraits de feuilles et de fruit sde *P. lentiscus* (Garofulic *et al.*, 2020).

Composés phénoliques	Concentration mg/100g	
	Feuilles	Fruits
Acide gallique	4,34 ± 0,10	59,27 ± 0,65
Glucose monogalloyle	18,76 ± 0,26	15,08 ± 0,18
Acide trigallocalatéchine	102,10 ± 2,09	13,59 ± 0,11
Catéchine	31,70 ± 0,26	18,59 ± 0,16
Myricétine rhamnoside	1782,39 ± 10,78	24,72 ± 0,21
Kaempférol	19,44 ± 0,29	1,75 ± 0,04
Quercétine -3-glucoside	39,33 ± 0,40	156,61 ± 2,77
Lutéoline	26,54 ± 0,34	1,54 ± 0,03

Activités anti-inflammatoires

Cette plante peut être considérée comme une source naturelle prometteuse de composés bioactifs qui confèrent des propriétés anti-inflammatoires très importantes (**Bouriche et al., 2016**).

- L'activité anti-inflammatoire de l'huile du lentisque se produit principalement en raison de l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires et de la cascade de l'acide arachidonique par l'inhibition des cyclooxygénases et des lipoxigénases (**Milia et al., 2020**).
- La modulation des activités des cellules immunitaires est d'un intérêt actif pour le traitement de l'inflammation. L'activité immunomodulatrice des extraits de *Pistachia lentiscus* a été réalisée par des tests de migration des neutrophiles et de libération d'élastase. Les résultats ont montré que les extraits de *P. lentiscus*, ont inhibé de manière significative la chimiotaxie des neutrophiles stimulés par le FMLP (N-Formylméthionine-leucyl-phénylalanine) et l'activité de l'élastase (**Bouriche et al., 2016**).
- Remila et ses collègues ont examiné l'activité anti-inflammatoire des extraits de feuilles et des fruits du PL (pistachier lentisque) en mesurant la sécrétion d'IL-1 β par les macrophages exposés à l'adénosine triphosphate (ATP) ou H₂O₂. Les auteurs ont trouvé que l'extrait de feuilles de PI réduisait considérablement la production d'IL-1 β . La réduction des niveaux d'IL-1 dans les macrophages suggère que l'extrait exerce ses effets anti-inflammatoires en supprimant la capacité des macrophages à produire des médiateurs pro-inflammatoires (**Remila et al., 2015**).
- Les acides gras polyinsaturés (AGPI), tels que l'acide α -linoléique présent dans le PLFO (huile des fruits de *Pistachia lentiscus*), inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique les AGPI peuvent également réduire les niveaux des cytokines Pro-inflammatoires. En plus les acides gras insaturés *n*-6, comme l'acide linoléique sont un précurseur de prostaglandines, les prostaglandines bloquent la production de l'estomac des acides au cours d'un ulcère gastrique (**Boutemine et al., 2018**).
- L'acide gallique, un polyphénol identifié dans le fruit de Pistacia et ses dérivés sont responsable de l'inhibition de l'activation de p38 et l'inhibition de NF-k β de liaisons essentielles pour l'expression de cytokines pro inflammatoires tels que l'histamine, TNF- α , et IL-1 (**Kim et al., 2004**).

- En effet, il a été rapporté que l'acide gallique inhibe à son tour la migration des leucocytes en inhibant l'adhésion des molécules de VCAM-1, ICAM-1 et E-sélectine dans les cellules endothéliales vasculaires. Cette inhibition est due à l'inhibition de l'IL-1, du TNF- α , NF-kb. De plus, Des flavonoïdes identifiés dans les fruits de *Pistacia lentiscus* peuvent inhiber la migration des leucocytes en bloquant leur adhésion à la paroi vasculaire (**Ben Khedir et al., 2016**).
- Sachant que les sesquiterpènes ont d'excellentes activités anti-inflammatoires (**Liu et al., 2012**), l'activité anti-inflammatoire du PLFO (huile des feuilles du pistachier lentisque) pourrait s'exprimer en partie la présence de certains sesquiterpènes notamment le cadinène, amorphène, le caryophyllène et le muurolenepar, exemple β -Caryophyllene réduit l'expression de TNF- α , IL- β , l'interféron γ , et la chimiokine dérivée des kératinocytes (**Ben Khedir et al., 2016**).

Activités pharmacologiques de *Pistacia lentiscus*

De nombreuses études pharmacologiques ont rapporté que les molécules contenues dans les différentes parties du pistachier ont de multiples activités biologiques (**Tableau VII**).

Tableau VII. Activités biologiques et pharmacologiques de *Pistacia lentiscus*.

Espèce	Activité pharmacologique	Partie utilisée	Références
<i>Pistacia lentiscus</i>	Activité Anti-inflammatoire	Feuilles, fruits	(Mezni <i>et al.</i> , 2015)
	Activité antiulcéreuse	Fruit	(Naouar <i>et al.</i> , 2016)
	Activité antioxydante	Fruit, Feuilles	(Remila <i>et al.</i> , 2015)
	Activité antimicrobienne anti virale	Mastic liquide, fruits, feuilles	(Mezni <i>et al.</i> , 2015)
	Antifongique	Feuilles	(Dhieb <i>et al.</i> , 2021)
	Activité anti cancéreuse	Feuilles	(Remila <i>et al.</i> , 2015)
	Antidiabétique	Fruits, Feuilles	(Yemmen <i>et al.</i> , 2017)
	Hepatoprotectrice	Feuilles	(Mehenni <i>et al.</i> , 2016)

III.6. Etude de la toxicité de *Pistacia lentiscus*

L'absence totale des hétérosides cyanogénétiques, diminuent fortement les risques toxicologiques liés à l'usage de *Pistacia lentiscus* (Anderson et Markham, 2010).

Un test de toxicité aiguë de l'huile de *Pistacia lentiscus* sur des souris adultes par voie orale réalisé par (Boukeloua, 2009), a montré qu'aucun signe cliniquement grave n'était observé pendant 14 jours d'observation, cela indique que l'huile est dépourvue de toxicité. (Milia *et al.*, 2020), ont également étudié la toxicité de l'huile de *Pistacia lentiscus* à différentes concentrations sur des lignées cellulaire humaine, après 24 d'incubation, selon la concentration la plus élevée utilisée, aucune toxicité dans les lignées cellulaires ne s'est produite jusqu'à 100g/ml.

Conclusion

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent influencer leur utilisation à long terme. Dans ce contexte, le recours aux ressources naturelles, telles que les plantes médicinales deviennent une voie alternative importante à explorer afin de concevoir de nouvelles molécules efficaces, mieux tolérées par l'organisme et dépourvues d'effets secondaires.

Pistacia lentiscus a été choisie pour cette présente étude pour ses propriétés anti-inflammatoires (**Tasneem et al., 2019**), dues à sa forte richesse en composés phénoliques, tels que les acides phénoliques, les tanins et les flavonoïdes (**Rathee et al., 2009**).

Vu les résultats obtenus suite à une synthèse bibliographique des travaux menés par les différentes équipes de recherches, et l'étude des mécanismes d'action des substances déjà identifiées dans le genre *Pistacia*, on déduit que cette espèce possède des effets anti-inflammatoires qu'il faudra valoriser. Pour cela plusieurs perspectives peuvent être envisagées :

- Effectuer des tests *in vitro* et *in vivo* afin de confirmer l'activité anti-inflammatoire de cette plante.
- Optimiser les conditions d'extraction des différents métabolites secondaires (tanins, flavonoïdes...) afin d'augmenter les rendements.
- Mesurer d'autres médiateurs pro-inflammatoires (Histamines, prostaglandines, leucotriènes...) et anti-inflammatoires en utilisant la méthode ELISA.
- Evaluer la toxicité aiguë et chronique des extraits de cette plante.
- Approfondir l'investigation phytochimique et biologique sur cette plante, afin d'isoler les molécules responsables de son activité anti-inflammatoire.

Références Bibliographiques

- ❖ Alhakmani F, Kumars S, Khans A. Estimation of the total phenolic content, antioxidant and anti-inflammatory activity *in vitro* of the flowers of *Moringa oleifera*. *Asiatique Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2013;3(8):627-623.
- ❖ Anzai T, Yashikawa T, Kaneko H, Maekawa Y, Iwanag S, Asakura Y. Association between elevation of serum C-reactive protein and left ventricular thrombus formation after previous myocardial infection. *Journal de poitrine* 2004; 125:389-384.
- ❖ Arab K, Bouchenak O, Yahiaoui K. Phytochemical study and evaluation of the essential oil and phenolic compounds of *Pistacia lentiscus* L. *Fundament Applied Science* 2014;6(1):93-79.
- ❖ Anderson OM, Markham KR. *Flavonoids: Chemistry and Applications*, CRC Press 2010:472-551.
- ❖ Arunachalam G, Subramanian N, Pazhani G P, Ravichandran V. Anti-inflammatory activity of the methanolic extract of *Eclipta prostrata* L. *Revue Africaine de Pharmacie et de Pharmacologie* 2009 ;3 :100-97.
- ❖ Assimpoulou AN, Papageorgiou VP. GC-MS analysis of tetracyclic penta- and triterpenes from species resin of *Pistacia lentiscus* L. *Chromatographie biomédicale* 2005; 19:311-285.
- ❖ Al-Saghir M, Porter D. Taxonomic Revision of the Genus *Pistacia* L. (Anacardiaceae). *American journal of Plant Science* 2012; 3:12-32.
- ❖ Bammou M, Daoudi A, Slimani I, Nadjem M, Bouiamrine EH, Ibijbijen J, Nassiri L. Valorisation of *Pistacia lentiscus* L. Ethnobotanical study, screening phytochimique antibacterial power. *Journal of applied Biosciences* 2015; 8:7971-7969.
- ❖ Beldi M, Merzougui H, Lazli A. Etude ethnobotanique de *Pistacia lentiscus* L. dans la Wilaya d'EL Tarf (Nord-est algérien). *A Journal of Plants People and Applied Research* 2021;21(1):18-1.
- ❖ Ben Khedir S, Bardaa S, Chabchoub N, Moalla D, Sahnoun Z, Rebai T. The healing effect of *Pistacia lentiscus* fruit oil on laser burn. *Pharmaceutical Biology* 2017; 55:1414-1407.
- ❖ Bertelli AA, Ferrara F, Diana G, Fulgaenzi A, Corsi M, Ponti W. Resveratrol, a natural stilbene in grapes and wine, enhances intraphagocytosis in human promonocytes. *International Journal of Tissue Reactions* 1999;21(4):104-93.
- ❖ Bouaouina M, Halbwegs-Mecarelli L. Activation of integrins and adhesion of

- Leukocytes and Platelets: New Evidence on Common Signaling Pathways. *Hematology* 2006 ;12 :33-21.
- ❖ Bouriche H, Saidi A, Ferradji A, Belambri SA, Sénatrice A. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of extracts of *Pistacia lentiscus* L. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2016;6 (7):146-140.
 - ❖ Bourrillon A, Cabanis EA, Chapuis Y, Christoforov B, Frydman R., Luton JP. *Larousse médicale*. Ed Larousse 2000 :80.
 - ❖ Boutemine IM, Amri M, Amir ZC, Fitting C, Mecherara S, Layaida K. Therapeutic and anti-inflammatory gastro-protective activities of fatty oil of *Pistacia lentiscus* L. *Journal of Ethnopharmacology* 2018;242:282-273.
 - ❖ Bruneton J. Acides phénols. In : *Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales*. Lavoisier Paris : Edition Tec & Doc 2008 :260-198.
 - ❖ Cao, Park Y, Lee S, Kim DO. Extraction, identification and health benefits of anthocyanins in black currant of *Ribes nigrum*. *Applied science* 2021;11(4):63-18.
 - ❖ Capelari OP, Paula CA, Rezende SA, Campos FT, Grabe-Guimaraes A, Chira K, Suh JH, Saucier C, Teissèdre PL. Grape polyphenols. *Phytothérapie* 2011 ;6 :82-75.
 - ❖ Charef M, Yousfi M, Saidi M. Determination of fatty acid composition of acorn (*wantcus*), *Pistacia lentiscus* seeds growing in Algeria. *Journal of the American Oil Chemists Society* 2008; 85:924-921.
 - ❖ Charles H, Risner. The quantification of Hydroquinone, Catechol, Phenol, in indoor Air Samples by High-Performance Liquid Chromatography. *Journal of Liquid Chromatography* 1993; 16:4140-4117.
 - ❖ De Franco AL, Robertson M, Locksley RM. *Immunity: the immune response to infectious and inflammatory Disease*. Edition Masson, 2007:83.
 - ❖ Dhieb C, Trabelsi H, Boukhchina S, Zouaoui S. Evaluation of the antifungal and antibacterial activities of Tunisian lentisque *Pistacia Lentiscus* L. Fruit Oil. *Journal of Food and Nutrition Research* 2021;9(4):177-18.
 - ❖ Dhifi W, Jelali N, Chaabani. Chemical composition of *Pistacia lentiscus* L. Seed oil. *African agricultural research journal* 2013 ;8(16) :1400-1395.
 - ❖ Dhigra AK, Chopra B, Bonthagarala B. Anti-inflammatory agents: recent advances and future prospects. *Annals of pharmacology and pharmaceuticals* 2018;3(5):1158.
 - ❖ Dhouibi KR, Ksouda HA, Ben Salem M, Hammami S, Sahnoun Z, Zeghal KM. Screening of pharmacological uses of *urtica dioica* and other benefits. *Progress in biophysics and molecular biology* 2020;150:77-67.

- ❖ Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F. Flavonoids: old and new aspects of class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences* 1999 ;65(4) :373-53.
- ❖ Diegelman RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in Bioscience* 2004; 9:289-283.
- ❖ Dinarello CA. Interleukin-1 and antagonist of interleukin. *Inst Pasteur* 1999; 9:54-41.
- ❖ Dorward DA, Lucas CD, Rossi AG, Haslett C, Dhaliwal K. Imaging of inflammation: molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade from initiation to resolution. *Pharmacology and therapy* 2012; 135:199-182.
- ❖ Erdogan B, Aker F, Emon ST, Engin T, Akar EA, Sayman E, SomayH. Preventive effect of diclofenac sodium and /or diltiazem in rats with epidural fibrosis. *Bratislavske Lekarske Listy* 2019;120(11):813-818.
- ❖ Garabeth F, Bouaoun D, Elyafi-Elzahri G. Étude quantitative des coumarines d'une plante sauvage *Prangos asperula* Boissier. *Phytothérapie* 2007 ;5(5):263-256
- ❖ Garofulic IE, Kruk V, Martic A, Martic I, Zoric Z, Pedisc S. Evaluation of polyphenolic Profile and Antioxidant Activity of *Pistacia lentiscus* L. Leaves and Fruit Extract Obtained by Optimizes Microwave Assisted Extraction. *Foods* 2020; 9:56-15.
- ❖ Ghalem BR, Benhassaini H. Study of phytosterols and fatty acids of *Pistachia atlantica*. *Africa science* 2007; 3(3):412-405.
- ❖ Ghulé B *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activities of *Lagenaria siceraria* bear. Fruit juice extract in rats and mice. *Review of Pharmacognosy* 2006; 2: 236-232.
- ❖ Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond JL. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an old marker revisited. *Rev Med Interne* 2003;24(7):431-5.
- ❖ Govindappa M, Naga Sravya S, Poojashri MN, Sadananda TS, Chandrappa CP. Antimicrobial antioxidant and anti-inflammatory activity *in vitro* of the ethanolic extract and active phytochemical screening of *Wedelia trilobata* (L.). *Pharmacognosy and phytothérapie* 2011;3(3):51-43.
- ❖ Granger DL, Tanito RR, Boockvar KS. Determination of nitrate and nitrite in biological samples using bacterial nitrate reductase coupled with the Griess reaction. *Support for enzymological methods* 1995 ;7 :83-78.
- ❖ Hatmi M, Samama MM. Prevention of thrombosis and vascular inflammation: place of mixed inhibitors of cyclooxygenases and 5 -lipoxygenase. *Peripheral vascular disease* 2006;31(1):9-4.

- ❖ Habibi K, Rafati H, Ahmadiani A, Aliahmadi A, Diederich M. Anti-inflammatory activity of the essential oil derived from *Eucalyptus globulus Labill* and its impact on NF- κ B pathway. *Medicinal and aromatic plants* 2017; 33(5):778-769.
- ❖ Hirano T, Higa S, Arimitsu J, Naka T, Shima Y, Ohshima S. Flavonoids such as lutiolinifisetin and apigenin are inhibitors of the production of interleukin-4 and interleukin-13 by activated human basophils. *Immunology letters* 2004 ;103 :114-108.
- ❖ Ilavarasan R, Mallaika M, Venkataraman S. Activités antiinflammatoires et antioxydantes de *Cassia fistule* Linn. Extraits d'écorce. *Revue Africaine Médecines traditionnelles, complémentaires et alternatives* 2005 ;2 :70-85.
- ❖ Jamet A, Botturib K, Diquet B, Mollimard M. The role of the mediator. *Allergology and clinical immunology* 2006; 46:479-474.
- ❖ Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology*. Garland Publishing 2001:200.
- ❖ Kazemi S, Shirzadet H, Rafieian-Kopaei M. Recent discoveries in the molecular basis of inflammation and anti-inflammatory plants. *Current pharmaceutical design* 2018; 24:1562-1551.
- ❖ Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular mechanism of action. *Pharmacological Sciences* 2004;96(3):299-45.
- ❖ Kouadio KJ, Ouattara-Soro FS, Abizi G, Zougrou NE, Kouakou KR, Begbin KE, et al. Activité Anti-Inflammatoire et études Phytochimiques de l'extrait aqueux des écorces *Distemonanthus Benthamianus Baill*. *European Scientific Journal* 2021;17(17) :1857-7881.
- ❖ Kou J, Si M, Dai G, Lin Y, Zhu D. Anti-inflammatory activity of *Polygala japonica* extract. *Herbal medicine* 2006; 77:411-415.
- ❖ Kunstfeld R, Hirakawa S, Hang YK, Scacht V, Lange-Asschenfeld B, Velasco P. Induction of delayed-type skin sensitivity reactions results in chronic inflammation of the skin associated with persistent lymphatic hyperplasia. *Dermatology cosmetology* 2004; 2:231-217.
- ❖ Lakhani SR., Dilly SA, Finlayscon CJ. *Basic pathology: an introduction to the mechanisms of disease*. London: Hodder Arnold 2009:250.
- ❖ Lamblin F, Hano C, Fliniaux O, Mesnard F, Fliniaux MA, Eric L, Interest of lignans in prevention and treatment of cancers. *Medical science* 2008; 24:520-511.

- ❖ Liu X, Sun Z, Zhang M, Meng X, Xia X, Yuan W. Antioxidant and antihyperlipidemic activities of polysaccharides from sea Cucumber *Apostichopus japonicus*. *Carbohydrate Polymers* 2012;90(4):1670-1664.
- ❖ Maleki SJ, Jesus F, Crespo, Cabanillas E. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry* 2019; 299:125-124.
- ❖ Maltherud KE, Rydland KM. Orange peel 5-lipoxygenase inhibitors. *Agriculture and Food Chemistry* 2000; 48:8018-5576.
- ❖ Manga MH, Quetin L, Brkic D, Dep M. *In vivo* anti-inflammatory activity of *Alchornea cordifolia*. *Journal of Ethnopharmacology* 2004;92(2):209-14.
- ❖ Manthey JM. Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation. *Microcirc* 2000; 7:34-28.
- ❖ Mehenni C, Atmani KD, Dumarcay S, Perrin D, Gérardin P, Atmani D. Hepatoprotective and antidiabetic effects of extracts of leaves and fruits of *Pistacia lentiscus*. *Journal of Food and Drug Analysis* 2016; 24:669-653.
- ❖ Mezni F, Aouadhi C, Khouja ML, Khaldi A. *In vitro* antimicrobial activity of edible oil and phenolic extract of *Pistacia lentiscus* L. *Natural Product Research* 2015;29(6):565-70.
- ❖ Middleton E JR, Kandaswami C, Heoradies TC. The effects of plant, flavonoids on mammalian cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacol rev* 2000:751-673.
- ❖ Milia E, Bullitta SM, Mastandrea G, Szotunekovune B, Quartu M, Bortone A, Eick S, Schoubben A, Langhansovune L. Leaves and Fruits Preparations of *Pistacia Lentisque* L. *Antibiotique* 2021;10(4):425.
- ❖ Muster D. Medicines for inflammation. *Stomatology* 2005; 1:29-21.
- ❖ Naouar MS, Mekki LZ, Charfi L, Boubaker J, Filali A. Preventive and curative effect of *Pistacia lentiscus* oil in experimental colitis. *Biomedicine and pharmacotherapy* 2016; 83:583-577.
- ❖ Orliaguet G, Gall O, Benabess-Lambert F. News concerning steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The resuscitation anesthesia practitioner* 2013;17(5):237-228.
- ❖ Oudédraogo N, Lompo M, Sawadogo RW, et al. Etude des activités anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *ptercarpus erinaceus* Poir (Fabacées). *Phytothérapie* 2012 ;10 :286-292.

- ❖ Pacheco-Sanchez M, Boutin Y, Angers P, Gosselin A, Tweddell RJ. Inhibitory effect of CDP a polysaccharide extracted from the fungus of *Colly biadryophilas* on the expression of nitric oxide synthase and the production of nitric oxide in macrophages. *European Journal of Pharmacology* 2007;555(1):66-61.
- ❖ Park EH, Kahng JH, Lee SH, Shin KH. An anti-inflammatory principal from cactus. *Fitoterapia* 2001;72(3):288-90.
- ❖ Quevauvilliers J, Fingerhut A. Dictionnaire médicinale. 3éme edition Masson, 2001 :506.
- ❖ Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21 st century. *Sub-cellular biochemistry* 2007; 42:27-3.
- ❖ Rathee P, Chaudhary H, Rathee S, Rathee D, Kumar V, KohliK. Mechanism of action of flavonoids as an anti-inflammatory agent. *Inflammation and Allergy - Drug Targets* 2009;8(3):229-35.
- ❖ Remila S, Atmani-Kilani D, Delemasures S, Connat JL, Azib L, Richard T, Atmani DJ. Antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory and anticancer activities of extracts of leaves and fruits of *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae). *European Journal of Integrative Medicine* 2015;7(3):286-274.
- ❖ Romani A, Pinelli P, Galardi C, Mulinacci N, Tattini M. Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in the leaves of *Pistacia Lentiscus* L. *Phytochemical analysis* 2002;13:86-79.
- ❖ Sakat S, Juvekar AR, Gambhire MN. Antioxidant and anti-inflammatory *in vitro* activity of methanolic extract of *Oxalis corniculata* Linn. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2010;2(1):155-146.
- ❖ Sangiovanni E, Dell Agli M. Anti-inflammatory activity of plant polyphenols. *Biomedicine* 2020; 8:64.
- ❖ Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, Di Benedetto R, Filesi C, Massella R. Intracellular signaling of polyphenols and inflammation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita* 2007;43(4):405-394.
- ❖ Serhan CN, Ward PA, Gilroy DW. *Fundamentals of inflammation*. Cambridge University Press, 2010-1.
- ❖ Sherry B, Cerami A. Cachectin / tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine and autocrine control in the inflammatory response. *Cell Biology* 1988; 107:1277-1269.
- ❖ Shi HZ. Eosinophils function as antigen presenting cells. *Medical press* 2004; 35:113-24.

- ❖ Starmans D, Nijhuis H. Extraction of secondary metabolites from plant material: A review. *Trends Food Sci* 1996; 7:197–191.
- ❖ Szopa A, Pajor J, Klin P, Rzepiela A, Elansary HO, Al-amana F. *Artemisia absinthium* L. Importance in the history of medicine, the latest advances in phytochemistry and therapeutic, cosmological and culinary uses. *Plants* 2020; 9(9):60-10.
- ❖ Tasneem S, Liu B, Li B, Choudhary MI, Wang W. Molecular Pharmacology of inflammation: Herbal Medicines as Anti-inflammatory Agents. *Pharmacology* 2019; 139:140-126
- ❖ Tabanca N, Nalbantsoy A, Kendra P, Demirci F, Demirci B. Chemical characterization and biological activity of the mastic gum essential oils of *Pistacia lentiscus* chia from Turkey. *Molecules* 2020;25 (9):21-36.
- ❖ Van Deuren M, Dofferhoff A, Van Dermeer J. Cytokines and responses to infection. *Pathology* 1992; 168:356-349.
- ❖ Weil RR, Islam MA, Stine JB. Estimating active carbon for soil quality assessment, a simplified method for laboratory and field use. *American Journal of Alternative Agriculture* 2003; 18:17-3.
- ❖ Winter CA, Risley EA, Nuss CW. Carrageenan-induced oedema in hind paws of rats-an assay for anti-inflammatory drugs. *Proceedings of Society Experimental Biology Medicine* 1962; 111:544-547.
- ❖ Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Mater C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients* 2018;2(10):1618.
- ❖ Yang M, Wang Y, Patel G, Xue Q, Njateng G, Cai SH. Anti-inflammatory effects in vitro and in vivo of different extracts of *Epigynum auritum* via the downregulation of the NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Journal of Ethnopharmacology* 2020; 261:113-105.
- ❖ Yasdani S, Caraffi A, Ronconi G, Lessiani G, Conti P. Impact of polyphenols on mast cells with particular emphasis on the effect of quercetin and luteolin. *Central European Journal of Immunology* 2018;43(4):481-476.
- ❖ Yemmen M, Landolsi A, Ben Hamida J, Mégraud F, Trabelsi Ayadi M. Antioxidant activities, anticancer activity and polyphenolic profile, extracts of leaves, fruits and stems of *Pistacia lentiscus* from Tunisia. *Cellular and molecular biology* 2017; 63(9):95-87.

- ❖ Yin Z., *et al.* Effect of *Boschniakia rossica* on the expression of GSTP, and p21 ras proteins in the early stage of hepatocarcinogenesis chemical and anti-inflammatory activities in rats. *Global Journal of Gastroentero* 2000; 6:818-812.
- ❖ Zhang H, Tsao R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science* 2016; 8:33-42.

Résumé

Pistacia lentiscus est une espèce végétale abondante dans toute la région méditerranéenne, notamment en Algérie. Plusieurs parties de cette plante constituent une source importante de substances actives, en effet elles sont largement utilisées en médecine traditionnelle. Dans ce travail, nous nous sommes intéressées à l'étude du processus inflammatoire, les thérapies disponibles, et la recherche de quelques plantes médicinales algériennes douées d'un effet anti-inflammatoire, plus particulièrement *Pistacia lentiscus*. Les résultats obtenus suite à une synthèse bibliographique des travaux menés par les différentes équipes de recherche, et l'étude des substances déjà identifiées dans le genre *Pistacia*, indiquent que cette espèce possède des effets anti-inflammatoires qu'il faudra valoriser.

Mots clés : *Pistacia lentiscus*, plantes médicinales, thérapeutiques, anti-inflammatoire.

Abstract

Pistacia lentiscus is an abundant plant species throughout the Mediterranean region, especially in Algeria. Several parts of this plant constitute an important source of active substances, in fact they are widely used in traditional medicine. In this work, we were interested in the study of the inflammatory process, the available therapies, and the search for some Algerian medicinal plants endowed with an anti-inflammatory effect, more particularly *Pistacia lentiscus*. The results obtained following a bibliographic synthesis of the work carried out by the various research teams, and the study of substances already identified in the genus *Pistacia*, indicate that this species has an anti-inflammatory effect that must be enhanced.

Keywords: *Pistacia lentiscus*, medicinal plants, therapeutic, anti-inflammatory.

ملخص

الضررو هو نوع نباتي وفير في جميع أنحاء منطقة البحر الأبيض المتوسط، وخاصة في الجزائر. أجزاء عدة من هذا النبات هي مصدر مهم للمواد الفعالة، بل أنها تستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي. في هذا العمل، كنا مهتمين بدراسة العملية الالتهابية، والعلاجات المتاحة، والبحث عن بعض النباتات الطبية الجزائرية التي لها تأثير مضاد للالتهابات، وعلى الأخص الضررو. النتائج التي تم الحصول عليها بعد توليف الببليوغرافية للعمل الذي قامت به فرق البحث المختلفة، ودراسة المواد التي تم تحديدها بالفعل في جنس المستكة، تشير إلى أن هذا النوع له آثار مضادة للالتهابات التي ينبغي تقييمها

الكلمات الرئيسية : الضررو، النبات الطبية، العلاجات، مضادات الالتهاب