

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

Mémoire

Présenté par

M^{elle} BENLOUKIL Malika

Pour l'obtention du Diplôme de Magister

Filière : Biologie

Option : Ingénierie Biochimique et Biotechnologie

Thème

Etude de l'activité anti-inflammatoire, anti-histaminique et anti-sérotoninique des extraits éthanoliques de *Fraxinus angustifolia* et de *Pistacia lentiscus*

Soutenu le : 08/02/2015

Devant le Jury composé de :

Nom et prénom

Grade

BENABDESSELAM Fadila

Prof

UAM Bejaia

Présidente

ATMANI Djebbar

Prof

UAM Bejaia

Rapporteur

BEDJOU Fatiha

Prof

UAM Bejaia

Examineur

TOUATI Abdelaziz

Prof

UAM Bejaia

Examineur

Année Universitaire: 2014/2015

Remerciements

*Mes remerciements s'adressent en premier lieu à mon promoteur, M^r **Atmani**, d'avoir accepté de m'encadrer, pour sa disponibilité, ses conseils et surtout sa patience tout au long de ce travail.*

Je remercie également les membres de jury :

M^{me} Benabdesselam d'avoir accepté de présider ce jury.

M^{me} Bedjou d'avoir accepté d'examiner ce travail.

M^r Touati d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je tiens à remercier tout particulièrement et à témoigner toute ma reconnaissance aux membres du laboratoire de génétique pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt, leur aide précieuse et encouragement : M^{me} Atmani, M^{me} Debbache, M^{lle} Ayouni, et M^{me} Berboucha, M^{lle} Cheraft, M^{me} Ouhmed, Naima et Radia.

J'exprime également ma gratitude à l'égard des étudiantes : Souad, Salha, Kenza, Lila, Ghania, Zineb, Nadja.

Mes remerciements les plus sincères pour mon amie Salma.

Enfin je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma très chère mère

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.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A la mémoire de mon Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Rien au monde ne vaut les 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.

A mes frères Youcef, Rachid, Mustapha, Mohamed, A/Nour et Fateh. Ainsi que leurs enfants et leurs femmes.

A ma très chère et unique sœur Yakout et ses enfants.

Glossaire

Antioxydant : agent naturel ou chimique qui réduit ou neutralise l'oxydation.

Carragénine : polysaccharide (galactane) extrait d'algues rouges servant d'agent d'épaississement et de stabilisation dans l'industrie alimentaire. Un agent inflammatoire très utilisé dans les expérimentations.

Exsudat : liquide séreux ou fibrineux extravasé au cours d'un processus inflammatoire.

Œdème : un œdème désigne le gonflement d'un tissu causé par l'accumulation d'un liquide (exsudat) en dehors des vaisseaux sanguins. Le plasma envahit le tissu interstitiel, le tissu qui soutient les organes.

Phlogogène : se dit de l'agent responsable des processus inflammatoires

Phlogistique : agent inflammatoire.

Un anti-inflammatoire : un médicament destiné à combattre une inflammation.

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

ANOVA : Analysis of variance.

AP-1: Activator protein-1.

BSA : Albumine du Sérum Bovin.

COX : Cyclooxygénase.

E AT : Equivalent Acide tannique.

E Cat : Equivalent Catéchine.

E Rut : Equivalent Rutine.

GC : Glucocorticoïdes.

ICAM : Integrin cellular adhesion molecule.

IL : Interleukine

INF: Interféron.

iNOS: Nitric oxide synthase inductible.

LOX: Lipo-oxygénase.

NF-KB: Nuclear Factor Kappa β

PG: Prostaglandine.

PNN: Polynucléaires neutrophiles.

SDS : Dodécyl sulfate de Sodium.

SEM: Standard error of mean.

TEA: Triéthanolamine.

TNF: Tumor necrosis factor.

VCAM 1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1.

Liste des figures

Figure N°1 : Représentation schématique de la biotransformation de l'acide arachidonique par les cyclooxygénases et les lipooxygénases.....	5
Figure N° 2 : Les phases de l'inflammation aigüe.....	9
Figure N° 3 : Déroulement de la phase vasculaire.....	10
Figure N°4 : Déroulement de la diapédèse leucocytaire.....	11
Figure N°5 : Les différents sites d'intervention des anti-inflammatoires synthétiques.....	13
Figure N°6 : Structures chimique de quelques GC de synthèse et naturel.....	14
Figure N°7 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.....	15
Figure N°8 : Structures chimiques de quelques AINS.....	15
Figure N°9 : Mécanisme d'action des AINS.....	17
Figure N°10 : Mécanisme d'action d'acide tannique au cours d'une inflammation provoquer par les UV.....	19
Figure N°11 : Mécanisme d'action de l'apigénine et luteotïn.....	19
Figure N°12 : Mécanisme d'action de Resveratrol.....	20
Figure N°13 : Photographie : a) feuilles et écorce de <i>Fraxinus angustifolia</i> . b) feuilles et fruits de <i>Pistacia lentiscus</i> (photo originale).....	25
Figure N°14 : Injection de la carragénine au niveau de la patte postérieur gauche d'une souris.....	29
Figure N°15 : Les étapes d'une administration intra-gastrique de l'extrait et standard.....	30
Figure N°16 : Photo d'une mesure à l'aide du plétysmomètre.....	31
Figure N°17 : Teneurs en phénols totaux des extraits éthanoliques de <i>P. lentiscus</i> et <i>F. angustifolia</i>	34

Figure N°18 : Teneurs en flavonoïdes des extraits éthanoliques de <i>P. lentiscus</i> et <i>F. angustifolia</i>	35
Figure N°19 : Teneurs en tannins des extraits éthanoliques de <i>P. lentiscus</i> et <i>F. angustifolia</i>	36
Figure N°20 : Photographie de l'œdème de la patte induit par la carragénine à 1h (a) et à 3h (b).....	38
Figure N°21 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par la carragénine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>F. angustifolia</i>	39
Figure N°22 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la carragénine en fonction du temps chez les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>F. angustifolia</i>	40
Figure N°23 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par la carragénine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>P. lentiscus</i>	43
Figure N°24 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la carragénine en fonction du temps chez les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>P.lentiscus</i> ...	43
Figure N° 25 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par l'histamine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>F. angustifolia</i> et de <i>P. lentiscus</i>	48
Figure N° 26 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par l'histamine en fonction du temps chez les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>F. angustifolia</i>	49
Figure N° 27 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par la sérotonine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>F. angustifolia</i> et de <i>P. lentiscus</i>	52
Figure N° 28 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la sérotonine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>F. angustifolia</i> et de <i>P. lentiscus</i>	53

Liste des tableaux

Tableau I: Les principaux médiateurs issu de l'acide arachidonique.....	5
Tableau II: Les principales cytokines de la réaction inflammatoire.....	7
Tableau III : Principaux composés actifs de <i>F. angustifolia</i>	22
Tableau IV : Taux d'extraction obtenus à partir des différentes matrices végétales.....	33
Tableau V : Volumes des pattes de souris avant et après injection de la carragénine en fonction du temps chez les lots, témoin et traités par le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>F. angustifolia</i> et de <i>P. lentiscus</i>	37
Tableau VI: Volumes des pattes de souris en fonction du temps avant et après injection de l'histamine chez les lots, témoin et traités par le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>F. angustifolia</i> et de <i>P. lentiscus</i>	47
Tableau VII: Volumes des pattes de souris en fonction du temps avant et après injection de la sérotonine chez les lots, témoin et traités par le diclofénac et les extraits éthanoliques de <i>F. angustifolia</i> et de <i>P. lentiscus</i>	51

Sommaire

Introduction	1
<i>Chapitre I : Synthèse bibliographique</i>	
I.1. L'inflammation	2
I.1.1. Définition	2
I.1.2. Les acteurs de la réaction inflammatoire	3
I.1.2.1. Les cellules de l'inflammation	3
I.1.2.2. Les médiateurs de l'inflammation	3
1. Amines vasoactives	3
2. Kinines	4
3. Système du complément	4
4. Les médiateurs lipidiques	4
5. Les cytokines	6
6. Radicaux libres	8
I.1.3. Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique	8
1. Inflammation aiguë	8
2. Inflammation chronique	9
I.1.4. Les phases de l'inflammation aiguë	9
I.1.4.1. Phase vasculaire	10
I.1.4.2. Phase cellulaire	12
I.1.4.3. Phase de réparation	12
I.2. Traitement de l'inflammation	12
I.2.1. Les anti-inflammatoire synthétiques	13
I.2.1.1. Les glucocorticoïdes (GC)	13
I.2.1.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)	15

I.2.2. Anti-inflammatoire d'origine végétale	17
I.2.2.1. L'inflammation et les polyphénols	17
I.3. Les plantes médicinales	20
I.3.1. <i>Fraxinus angustifolia</i>	20
I.3.1.1. Description de la plante	20
I.3.1.2. Propriétés et usage thérapeutiques	21
I.3.1.3. Composition chimique	21
I.3.2. <i>Pistacia lentiscus</i>	23
I.3.2.1. Description de la plante	23
I.3.2.2. Propriétés et usage thérapeutiques	23
I.3.2.3. Composition chimique	24

Chapitre II : Matériels & Méthodes

II.1. Matériels biologiques	25
II.1.1. Matériel végétal	25
II.1.2. Matériels animal et conditions d'élevage	25
II.2. Méthodes	26
II.2.1. Préparation des extraits	26
II.2.1.1. Récolte et séchage	26
II.2.1.2. Broyage et tamisage	26
II.2.1.3. Extraction	26
II.2.2. Dosage des composés phénoliques	27
II.2.2.1. Dosage des phénols totaux	27

II.2.2.2. Dosage des flavonoïdes	27
II.2.2.3. Dosage des tannins	28
II.2.3. Etude de l'activité anti-inflammatoire	29
II.2.3.1. Méthode de l'inflammation aigue à la carragénine	29
II.2.3.2. Méthode de l'inflammation aigue à l'histamine	30
II.2.3.3. Méthode de l'inflammation aigue à la sérotonine	30
II.2.4. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	31
II.2.5. Analyse statistique	32

Chapitre III : Résultats & discussion

III.1. Taux d'extraction	33
III.2. Teneurs en composés phénoliques	34
III.2.1. Teneurs en phénols totaux	34
III.2.2. Teneurs en flavonoïdes	34
III.2.3. Teneurs en tannins	35
III.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	36
III.3.1. Méthode de l'inflammation aigue à la carragénine	36
III.3.2. Méthode de l'inflammation aigue à l'histamine	46
III.3.2. Méthode de l'inflammation aigue à la sérotonine	51
Conclusion & perspectives.....	55
Références bibliographiques	57

Annexes



INTRODUCTION

Introduction

L'inflammation est l'ensemble des modifications tissulaires, vasculaires et humorales consécutives à des lésions cellulaires et tissulaires causées par les différents agents: physiques, chimiques et microbiens. Elle se déroule dans le tissu conjonctif quel que soit l'étiologie et a pour objectif l'inactivation des agents pathogènes, et enfin la réparation des effets de l'agression (Male, 2005).

Toutefois, certains polymorphismes ou dysfonctionnements de l'immunité engendrent un processus inflammatoire excessif et persistant qui devient pathologique que l'on appelle : « inflammation chronique ». Des problèmes de santé publique importants liés à des maladies inflammatoires chroniques telles que l'asthme et l'arthrite sont de plus en plus présents dans le monde (Kundu et Surh, 2012).

La thérapeutique anti-inflammatoire fait appel à diverses molécules synthétiques telles que les glucocorticoïdes. Bien qu'efficaces, ces médicaments présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent limiter leur utilisation à long terme (Muster, 2005).

Dans les pays en voie de développement, les plantes possédant une activité anti-inflammatoire pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique anti-inflammatoire du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général.

Ainsi, la communauté scientifique tend à valoriser le recours aux métabolites secondaire de certaines plantes médicinales pour lutter de façon, au moins, aussi efficace que les substances synthétiques mais avec bien moins d'effets indésirables.

L'objectif de notre étude est d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits éthanoliques de deux plantes médicinales : *Fraxinus angustifolia* et *Pistacia lentiscus* sur l'œdème inflammatoire aigu de la patte chez la souris induit par un agent phlogogène.

CHAPITRE I

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. L'inflammation

I.1.1. Définition

L'inflammation peut être définie comme un processus physiologique normal de défense et de réparation tissulaire de l'organisme contre les agressions (Vodovotz *et al.*, 2009 ; Weill et Batteux, 2003). La réaction inflammatoire est l'ensemble des moyens mis en œuvre lors d'une modification de l'organisme, en général, une agression, nécessaires au maintien de son intégrité. Elle agit d'abord comme un moyen d'alerte des centres de surveillance mais aussi comme un moyen de lutte contre l'agression (Miossec, 2003).

Cependant, cette réaction se manifeste par des symptômes plus ou moins pénibles décrits par Celsius puis par Galien, locaux (rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur), généraux (fièvre, asthénie, anorexie, myalgies, torpeur...), et parfois dangereux (occlusion ou rupture d'une artère au cours d'une vascularité par exemple) (Dorward *et al.*, 2012 ; Muster, 2005).

L'initiation du processus inflammatoire a pour cause divers facteurs : des éléments physiques tel la chaleur, le froid, un traumatisme, des radiations ionisantes, ou des éléments solides exogènes ou endogènes : pathogènes microbiens, piqûre d'insecte, produits chimiques ou biologiques (toxines, produits de dégradation tissulaire) (Diebold *et al.*, 1995).

Quelle que soit la nature du stimulus, les manifestations de la réponse inflammatoire seront les mêmes. C'est l'intensité des manifestations et leur durée qui changent et conditionnent les effets bénéfiques ou délétères de la réaction inflammatoire (Weill et Batteux, 2003).

La finalité d'un processus inflammatoire est triple : détruire l'agent agresseur, détruire les tissus lésés et réparer les dégâts. Sa mise en œuvre est le fruit d'une intervention coordonnée de cellules effectrices (polynucléaires, macrophages, lymphocytes cytotoxiques) et de substances solubles, sécrétées par le système immunitaire, chargées de téléguider les cellules sur le site de l'agression (chimiokines), de les arrêter (molécules d'adhésion), de les activer (cytokines pro-inflammatoires : interleukine (IL) 1, tumour necrosis factor (TNF), IL6...) ou de les inactiver (cytokines anti-inflammatoires : IL4, IL10, IL13...) et de faire produire des anticorps par les lymphocytes B (IL4, IL5, IL10...) (Muster, 2005).

Par des mécanismes d'auto-entretien et d'amplification, la réponse inflammatoire peut s'accroître et entraîner un état pathologique (Jacqz-Aigrain et Guillonnet, 1998).

I.1.2. Les acteurs de la réaction inflammatoire

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

I.1.2.1. Les cellules de l'inflammation

Le processus inflammatoire se déroule dans le tissu conjonctif. Les principales cellules participant au déclenchement des diverses phases de l'inflammation sont :

- les cellules endothéliales du réseau de la microcirculation, en particulier des capillaires et veinules.
- les cellules véhiculées par le sang : plaquettes, polynucléaires neutrophiles (PNN), éosinophiles et basophiles, monocytes, lymphocytes .
- les cellules du tissu conjonctif : mastocytes, macrophages-histiocytes, fibroblastes.

Ces cellules vont collaborer les unes avec les autres selon des séquences successives, grâce à la production des médiateurs pro-inflammatoires actives libérées dans le sang ou le tissu conjonctif : enzymes, cytokines immunoglobulines, complément, et de protéines servant de récepteurs (Diebold et *al.*, 1995).

I.1.2.2. Les médiateurs de l'inflammation

Ces médiateurs sont produits, pour la plupart, par les cellules de l'immunité. D'autres sont issus de cascades protéolytiques au niveau du plasma sanguin comme la bradykinine ou les fractions du complément.

1. Amines vasoactives

Les amines vasoactives sont les médiateurs principaux de l'inflammation libérés par les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les plaquettes et les capillaires lésés. Les plus importants sont l'histamine et la sérotonine (Elling et *al.*, 2006). Elles provoquent la vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, contraction des muscles lisses, chimiotactisme et formation d'œdème (Jamet et *al.*, 2006 ; Stevens et Lowe, 1997).

2. Kinines

Les kinines sont de petits peptides dont La bradykinine. Ils provoquent une dilatation locale des vaisseaux, la contraction des muscles lisses et augmentent la perméabilité vasculaire (Beck, 1991). Ils sont, en partie, responsables de la douleur et participent à l'apparition de l'œdème et à l'augmentation de la chaleur locale (Haeffner-Cavaillon, 1998).

3. Système du complément

La cascade du complément est composée de plus de 30 protéines interagissant entre elles de manière complexe lors de l'inflammation et de la lyse microbienne. Deux des constituants (C3a et C5a) participent au déclenchement de la réaction inflammatoire par leurs propriétés chimiotactiques et activatrices des cellules phagocytaires, ils agissent directement sur les neutrophiles et provoquent la libération de radicaux libres et des protéases (Ravat *et al.*, 2011).

4. Les médiateurs lipidiques

Ils sont produits suite au métabolisme de l'acide arachidonique (Figure N°1). Divers stimuli activent la phospholipase A2 (PLA2) qui relargue l'acide arachidonique (A.A) des phospholipides membranaires. Son métabolisme génère les eicosanoïdes qui sont transformés en différents types de molécules par deux voies différentes: la voie des cyclo-oxygénases qui les transforme en endoperoxydes : prostaglandine G2 (PGG2) et prostaglandine H2 (PGH2). PGH2 est plus tard converti en PGE2, PGD2, PGF2 α , prostacycline (PGI2), et thromboxane (TX) par des synthases spécifiques (Morteau, 2000). La voie des lipooxygénases produit des leucotriènes (Le Bars et Adam, 2002).

Ces médiateurs jouent un rôle important dans la réaction inflammatoire (Tableau I).

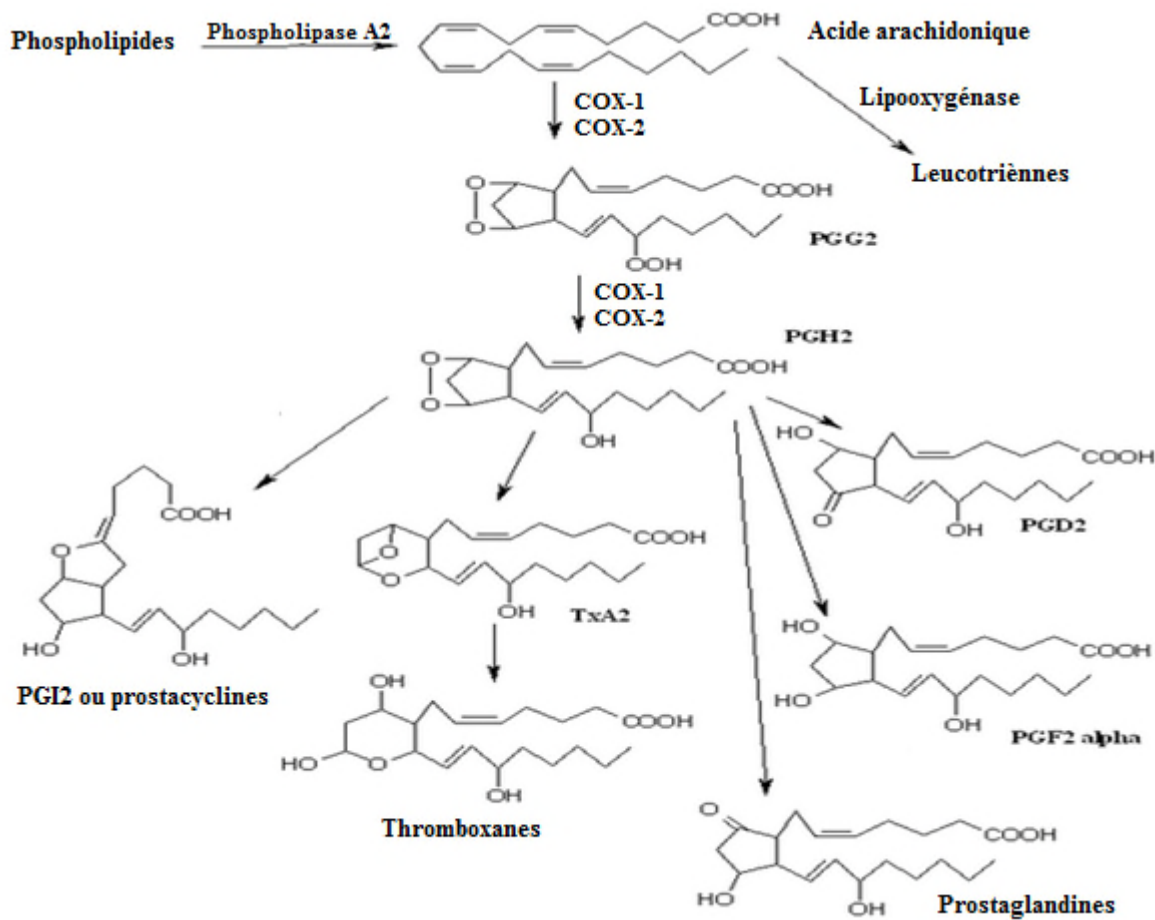


Figure N°1 : Représentation schématique de la biotransformation de l'acide arachidonique par les cyclooxygénases et les lipooxygénases (Blain *et al.*, 2000). *COX-1 et 2* : cyclooxygénases ; *PGH2* : prostaglandine H2, *PGD2* : prostaglandine D2, *PGF2* : prostaglandine F2. *PGG2* : prostaglandine G2.

Tableau I : Les principaux médiateurs issu de l'acide arachidonique (Le Bars et Adam, 2002 ; Ogawa et Calhoun, 2006).

Médiateurs	Origine	Effet physiologique
Prostaglandines E2 (voie cyclo-oxygénase)	Mastocytes, PNN, Cellule endothéliales, macrophage.	Synergie avec l'histamine et la bradykinine ↑ perméabilité vasculaire, vasodilatation, œdème. Sensibilise les nocicepteurs (douleurs), inhibe l'activité des lymphocytes T suppresseur, chimiotactisme des leucocytes, fièvre (action sur l'hypothalamus)
Leucotriènes B4 (Voie de la lipooxygénases)	Mastocyte, PNN	Synergie avec PGE2 dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire, chimiotactisme des PNN, active les phagocytes, pyrogène.
Leucotriènes D4 (Voie de la lipooxygénase)	Mastocyte, macrophage	contraction des muscles lisses, Augmentation de la perméabilité vasculaire.

Il existe deux isoformes de la cyclo-oxygénase dénommées COX-1 et COX-2 (Blain et *al.*, 2000).

La COX-1 est exprimée constitutionnellement et de façon ubiquitaire. Elle exerce un rôle régulateur dans différents processus physiologiques, tels que la cyto-protection gastrique (stimulant la sécrétion du mucus protecteur de l'épithélium gastrique et freinent la production d'acide chlorhydrique) l'hémostase primaire, l'homéostasie vasculaire et l'hémodynamique rénale (Blain et *al.*, 2000 ; Goldman-Mottet, 2004).

Inversement, la COX-2 est une enzyme essentiellement inductible, qui n'est exprimée à l'état basal dans de rares tissus comme la prostate et le cerveau. Le gène de COX-2 possède dans sa région promotrice des éléments de réponse à des facteurs de transcription activables par les facteurs de croissance et les cytokines pro-inflammatoires, ce qui explique son caractère inductible (Blain et *al.*, 2000).

5. Les cytokines

Les cytokines sont des protéines de faible poids moléculaire qui régulent divers processus physiologiques, tels que la croissance, le développement, la différenciation, la cicatrisation des plaies, et la réponse immunitaire. En réponse à l'inflammation, des cytokines sont sécrétées par les cellules du système immunitaire. Certaines cytokines stimulent l'inflammation, tandis que d'autres atténuent les réactions inflammatoires (Kundu et Surh, 2012). Le contrôle de l'inflammation dépend d'un équilibre subtil entre cytokines pro- et anti-inflammatoires (Asehnoune et Édouard, 2006). Le tableau II montre les principales cytokines de la réaction inflammatoire

Tableau II: Les principales cytokines de la réaction inflammatoire (Kubera et *al.*, 2010 ; Kundu et Surh, 2012 ; Raymondjean, 2007).

Cytokine	origine	Effet physiologique
Pro-inflammatoire		
Cytokines IL-1 β (Principale)	Majorité des leucocytes, cellules endothéliales et fibroblastes.	Rôle central dans la modulation de l'expression génique d'un grand nombre d'enzyme et médiateurs à effet pro-inflammatoire de l'inflammation (IL8, molécule d'adhérence, iNOS, récepteurs des agents vasodilatateurs, prostaglandines).
TNF α	Majorité des leucocytes, cellule endothéliales, fibroblastes	Rôle central, agit en synergie avec l'IL1 β , effet systémique (agit sur l'hypothalamus) comme la fièvre, l'anorexie (régulation de la leptine), augmente la cytotoxicité des phagocytes. Exerce un rétrocontrôle négatif systémique sur l'inflammation.
IL-8 (Chimiokine)	Monocytes macrophages, fibroblastes et cellules endothéliales	Induit le chimiotactisme et l'activation des PNN pendant la migration leucocytaire. Induisent la synthèse de prostanoides, de NO et d'Espèces réactives de l'oxygène (ERO).
Anti-inflammatoire		
IL-6	monocytes, fibroblastes, lymphocyte T CD4, hépatocytes	Induction de molécules anti-inflammatoires tels que, les protéines de la phase aiguë du foie, les anti-protéases, les enzymes antioxydants. Exerce un effet inhibiteur sur les cytokines pro-inflammatoire.
TGF β	macrophage	Effet anti-inflammatoire sur les cellules endothéliales et les PNN

6. Radicaux libres

✓ Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Les espèces réactives de l'oxygène ERO sont des espèces chimiques ayant un ou plusieurs électrons libres sur leur orbite externe tels les radicaux superoxydes (O_2^{*-}), peroxydes (RO_2), hydroxyle (OH^*) et l'ion hypochloreux ($HOCl$). Ces produits sont nécessaires au bon fonctionnement de la cellule si bien qu'à l'état normal il existe un équilibre entre la production de ces ERO et leur neutralisation par les systèmes protecteurs actifs (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) et passifs (vitamines E et C, flavonoïdes, beta carotène, albumine) (Guemouri et *al.*, 1991). Sous l'action de cytokines pro-inflammatoires ($IFN-\gamma$, $IL-1\beta$ et $IL-8$), voire du complément, les macrophages et les neutrophiles peuvent produire des quantités très élevées d'ERO. Il s'agit pour une part significative, de l'anion superoxyde (ERO la plus réactive) produit par l'intermédiaire des Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADPH) oxydases membranaires. Ces ERO en excès sont à l'origine de destructions moléculaires (peroxydation lipidique, protéolyse, lésions des acides nucléiques) et cellulaires, constituant le « stress oxydatif » (Pasquier, 1995 ; Ravat et *al.*, 2011).

✓ Espèces réactives azotées (NO)

L'oxyde nitrique (NO) est une molécule synthétisée localement par l'endothélium et les macrophages sous l'action de la nitrite oxyde synthase, c'est un puissant vasodilatateur, le NO est capable de se combiner au radical superoxyde (O_2^-) pour former un produit intermédiaire, le radical peroxynitrite ($ONOO^-$) capable d'activer la production des prostaglandines (PGH_2) (Ravat et *al.*, 2011).

I.1.3. Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique

1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë ou l'inflammation primaire est la réponse immédiate à un agent agresseur, elle est de courte durée et peut s'étendre de quelques jours ou quelques semaines. Elle est d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculaire intenses. C'est un processus dynamique comportant plusieurs étapes, de la réaction vasculaire à la phase de réparation et de cicatrisation (Crouzille et siebert, 2010). Les sites inflammatoires aigües sont infiltrés surtout de neutrophiles et de macrophages (Male et *al.*, 2007).

2. Inflammation chronique

Elle est définie comme étant une inflammation évolutive et continue (plusieurs mois voire plusieurs années), qui peut être une amplification et une propagation de l'inflammation aiguë n'ayant pas réussi à éliminer l'agent pathogène. On considère également qu'elle peut survenir soudainement sous une forme chronique où la phase aiguë passe inaperçue. Elle peut mettre en jeu des moyens de défenses spécifiques ou non spécifiques (Rousselet *et al.*, 2005). Les sites inflammatoires chroniques sont riches en macrophages, cellules cytotoxiques et même de cellules β (cellule de l'immunité adaptative) (Male *et al.*, 2007).

I.1.4. Les phases de l'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë peut être divisée en trois phases principales (Figure N°2) : une phase vasculaire, une phase cellulaire et une phase de résolution et de cicatrisation (Weill *et Batteux*, 2003).

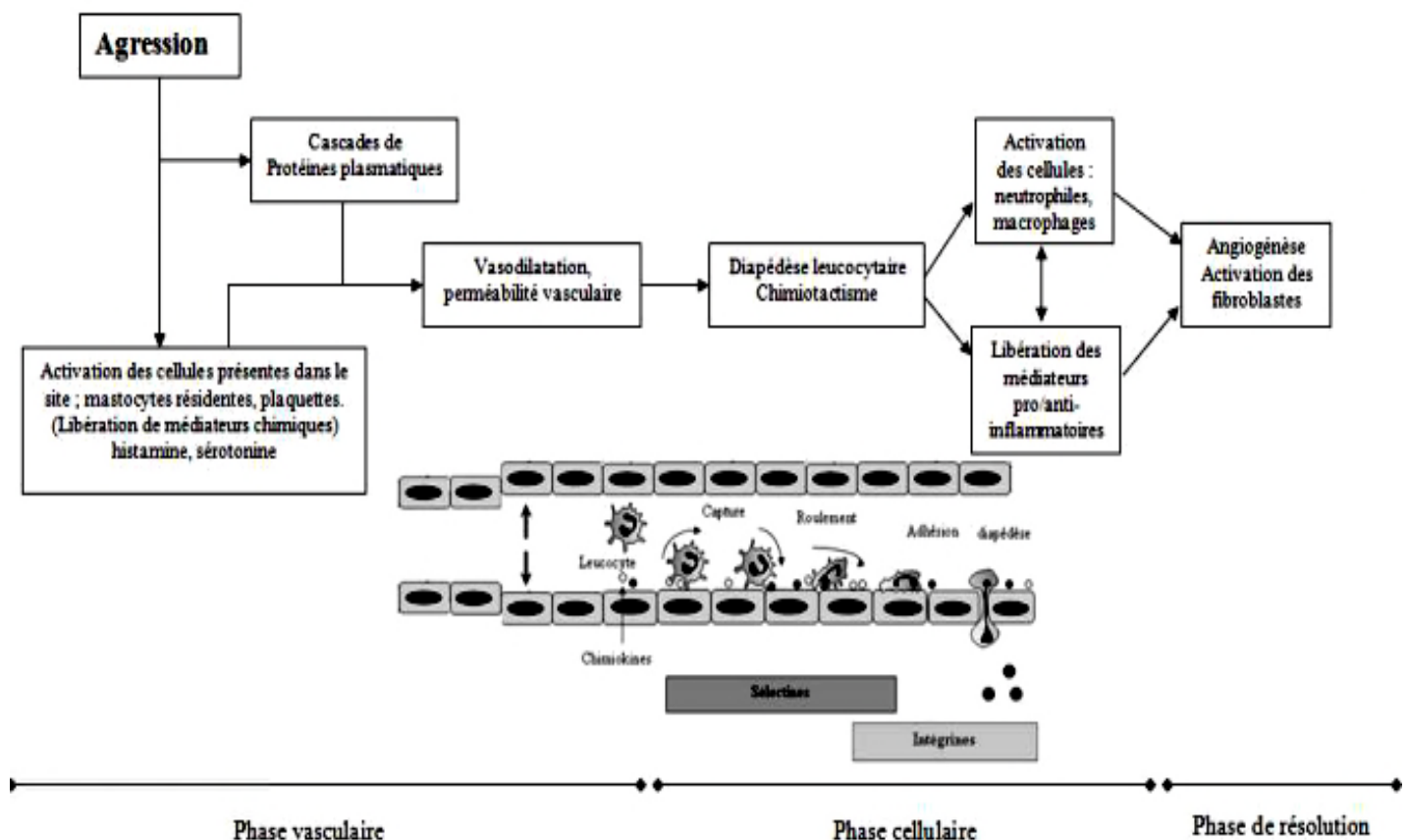


Figure N° 2 : Les phases de l'inflammation aiguë (Chevalier *et al.*, 2005).

I.1.4.1. Phase vasculaire

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë: rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Le but de cette phase est de donner l'alerte pour faire intervenir les cellules de l'immunité naturelle, elle se déroule très rapidement, elle est de l'ordre de la minute (Rousselet et *al.*, 2005).

Beaucoup de médiateurs, tels que les kinines, le TNF- α , les PGs et les leucotriènes, interviennent et provoquent la vasodilatation et la perméabilité capillaire. Par ailleurs, ils induisent l'augmentation de l'espace intercellulaire, ce qui permet le passage facile et rapide des protéines plasmatiques vers le site de l'inflammation (Weill et Batteux, 2003 ; Yang et *al.*, 2012).

Trois phénomènes vont alors, se succéder (Figure N°3) : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire (Rousselet et *al.*, 2005).

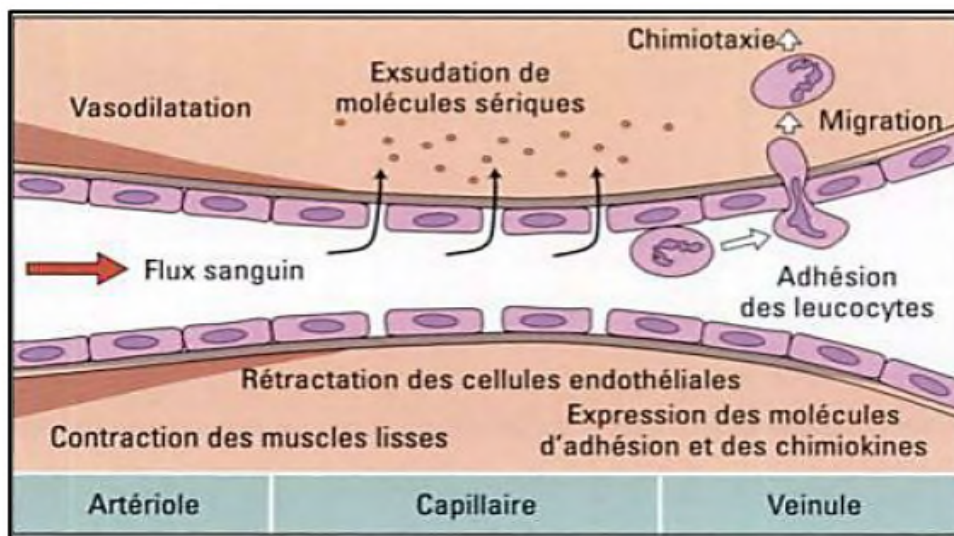


Figure N°3: Déroulement de la phase vasculaire (Male, 2005).

✓ La congestion active

Elle se définit par l'augmentation de la quantité de sang artériel arrivant dans le territoire de l'agression. Les principaux responsables de cette congestion active sont l'histamine et la sérotonine libérées par les mastocytes et les plaquettes, l'activation du système des kinines, les PGs en particulier PG2 qui potentialise les effets de l'histamine et de la bradykinine, enfin les fractions activées C3 et C5 du complément (Diebold et *al.*, 1995).

✓ L'œdème inflammatoire

Il se traduit par l'infiltration du tissu conjonctif par un liquide riche en protéines provenant du sang contenu dans les vaisseaux sanguins. Cet œdème inflammatoire (encore appelé exsudat) est riche en albumine, fibrinogène, facteurs de la coagulation, enzymes diverses et immunoglobuline (Diebold et *al.*, 1995).

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux (Rousselet et *al.*, 2005). C'est l'histamine libéré localement par les mastocytes qui est responsable de cette rétraction des cellules endothéliales qui se gonflent et se globulisent par pénétration de liquide. Les bradykinines et les leucotriènes potentialisent ces effets (Diebold et *al.*, 1995).

✓ La diapédèse leucocytaire

Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires par les leucocytes qui se fait en plusieurs étapes (Figure N°4). Il y aura ralentissement du courant sanguin lors de la congestion, marginalisations des leucocytes, qui adhèrent aux cellules endothéliales, migration des leucocytes à travers la paroi vasculaire. La diapédèse débute dans les premières heures du processus inflammatoire, prédomine pendant 2 jours et cesse entre le 4^{ème} et le 5^{ème} jour. Les monocytes prennent ensuite le relais et amorcent le passage de la phase cellulaire de l'inflammation, en se transformant en macrophage (Diebold et *al.*, 1995)

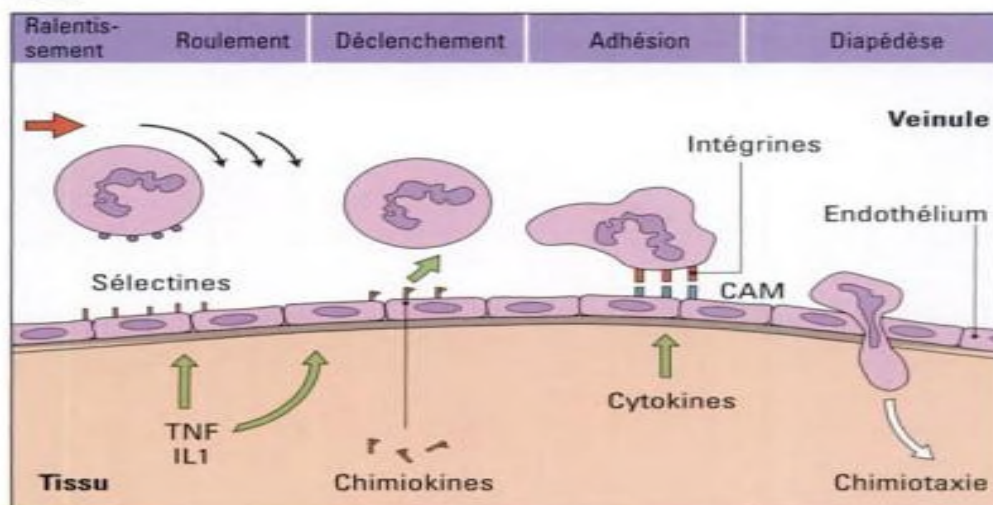


Figure N°4: Déroulement de la diapédèse leucocytaire (Male, 2005).

En réponse aux cytokines pro-inflammatoire (TNF α et IL1 β), les cellules endothéliales expriment à leurs surfaces des molécules d'adhérence (sélectines P et E) ainsi que des protéoglycanes (ligands des chimiokines) (Male et *al.*, 2007). L'interaction via ces molécules permet de ralentir le mouvement des leucocytes dans le fluide (Male, 2005).

Les leucocytes entrent dans une phase de roulement jusqu'à ce qu'ils entrent en contact avec les chimiokines (liées à leurs protéoglycanes) via des récepteurs spécifiques. Le signal induit par cette interaction permet le changement de conformation des intégrines exprimées par les leucocytes, ceci provoque l'adhérence irréversible des leucocytes à l'endothélium (par liaisons des intégrines des leucocytes aux intégrines ICAM1 et VCAM1 des cellules endothéliales). Cette étape est suivie par la migration des leucocytes entre deux cellules endothéliales (Franco et *al.*, 2009).

I.1.4.2. Phase cellulaire

Il s'agit de l'élimination des éléments étrangers ou nécrosés qui sont présents au niveau du foyer inflammatoire. Elle est réalisée par les polynucléaires neutrophiles ayant migrés jusqu'au site inflammatoire par diapédèse et par les macrophages. Pour effectuer la désinfection, ces cellules utilisent leur capacité de phagocytose (Rousselet et *al.*, 2005).

I.1.4.3. Phase de réparation

Cette phase n'a lieu que si les agents de l'inflammation et les produits engendrés ont pu être éliminés. Les PNN et les macrophages, n'étant plus stimulés par les agents pro-inflammatoires, cessent de libérer leurs contenus délétères. Les cellules fibroblastiques et endothéliales forment alors un tissu conjonctivo-vasculaire aboutissant à la cicatrisation (Pasquier, 1995).

I.2. Traitement de l'inflammation

La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réaction aspécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique. Du fait de la grande variété des stimuli phlogogènes (immuns, microcristaux, infections, corps étranger, traumatismes...) qui peuvent léser l'organisme, les anti-inflammatoires sont utilisés dans tous les domaines de la pathologie (Muster, 2005).

I.2.1. Les anti-inflammatoire synthétiques

Ils appartiennent à des classes chimiques différentes les uns des autres et sont souvent doués en outre d'une activité antipyrétique et antalgique. Leur mode d'action est purement symptomatique puisque le cours de la maladie n'est pas arrêté en général (Muster, 2005).

Deux grandes classes de médicaments possèdent des effets anti-inflammatoires : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), plus connus sous le nom de glucocorticoïdes (Jacqz-Aigrain et Guillonnet, 1998).

I.2.1.1. Les glucocorticoïdes (GC)

Les glucocorticoïdes sont des dérivés de synthèse du cortisol (Figure N°6). Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives puissantes (Jacqz-Aigrain et Guillonnet, 1998).

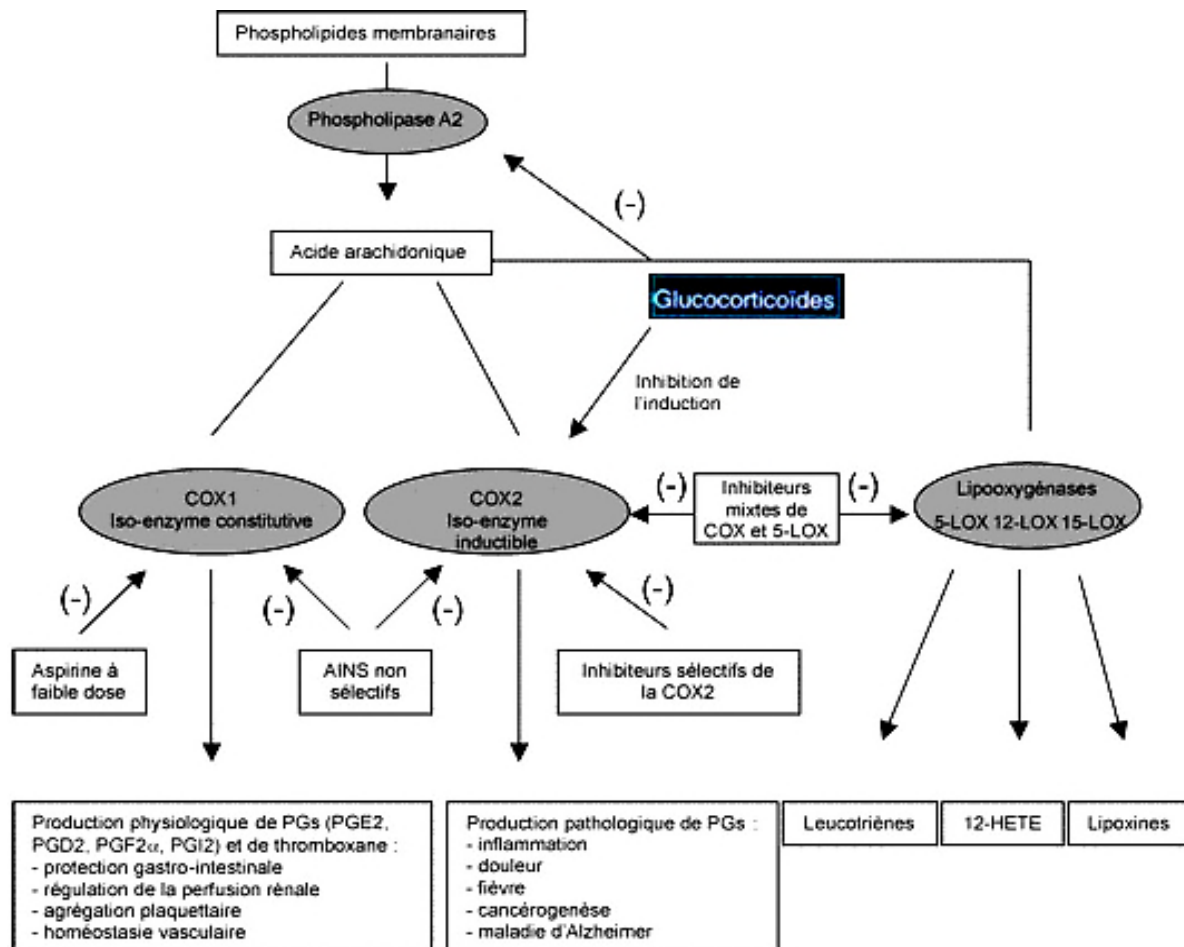


Figure N°5 : Les différents sites d'intervention des anti-inflammatoires synthétiques (Thiéfin, 2003).

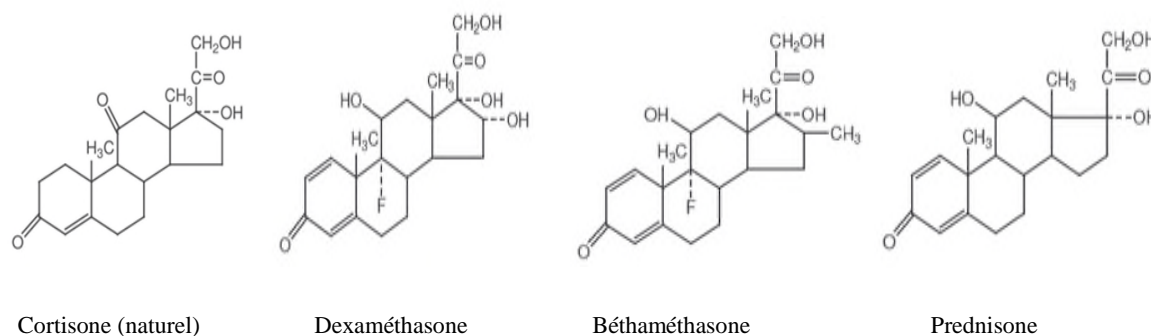


Figure N°6: Structures chimique de quelques GC de synthèse et naturel (Jacqz-Aigrain et Guillonnet, 1998).

Les glucocorticoïdes peuvent inhiber toutes les étapes de la réaction inflammatoire aussi bien précoces que tardives. Ils contrôlent ainsi les différents stades de l'inflammation : la vasodilatation, l'œdème, la migration des leucocytes, le stress oxydatif, la phagocytose (Dejean et Richard, 2013).

✓ Mode d'action

Les GC traversent la membrane cellulaire et se fixent sur leurs récepteurs (GCR). Les récepteurs activés vont inhiber la synthèse des protéines inflammatoires (cytokines, cyclo-oxygénases...) en bloquant la fixation des facteurs de transcription (NF-kB, AP-1...) au niveau des promoteurs des gènes codant pour ces protéines, mais surtout en bloquant directement la transcription de ces gènes, en diminuant l'acétylation des histones (mécanisme clé de la transcription) par l'inhibition de l'activité des enzymes d'acétylation des histones (HAT) et en recrutant des enzymes de déacétylation des histones (HDAC).

La diminution de l'acétylation des histones va arrêter progressivement la transcription (blocage de l'action du complexe de transcription représenté par Pol II) et donc la synthèse des ARNm et des protéines inflammatoires correspondantes (Figure N°7) (Devillier, 2004).

Les effets génomiques induits dans les cellules de l'inflammation conduisent soit à l'inhibition de la synthèse de certaines protéines pro-inflammatoires par transrépression soit à la synthèse d'autres protéines, inhibitrices de l'inflammation (Dejean et Richard, 2013 ; Roumestan et *al.*, 2004).

Il y a notamment induction et activation de l'annexine I, qui est un puissant inhibiteur des phospholipases membranaires A2 α . Les GC empêchent l'interaction entre

les phospholipides membranaires et la PLA2 α et ainsi la formation de l'acide arachidonique, bloquant ainsi la voie de la cyclo-oxygénase (effet sur COX2 alors qu'ils n'ont pas d'effet sur COX1) et celle de la lipooxygénase qui conduisent à la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes (Guilpain et Le Jeune, 2012) (Figure N°5).

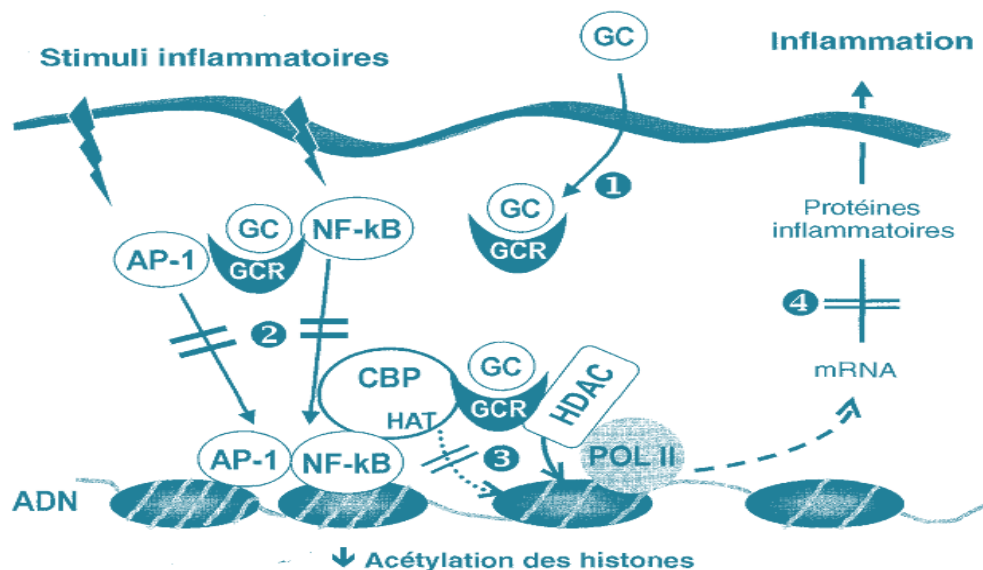


Figure N°7 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Devillier, 2004).

I.2.1.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de l'automédication, connus pour leurs propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques (Blain et *al.*, 2000). Les AINS regroupent différentes classes chimiques de synthèse de structure non stéroïdienne, à la différence des glucocorticoïdes. Ils regroupent des molécules ayant, malgré une hétérogénéité structurale, un même mode d'action (Bannwarth, 2005) (Figure N°8).

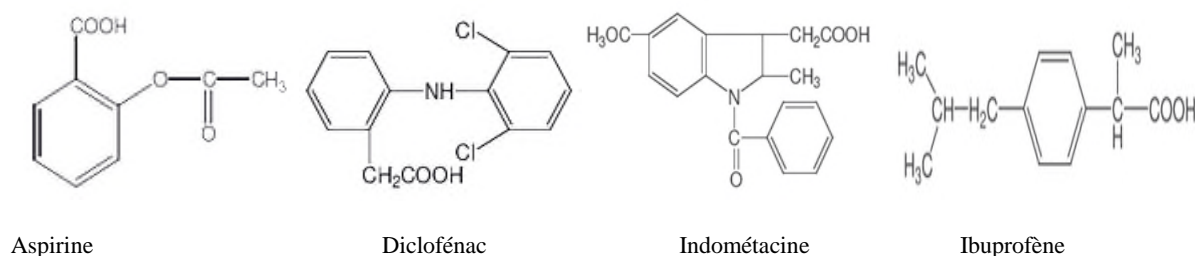


Figure N°8 : Structures chimiques de quelques AINS (Jacqz-Aigrain et Guillonau, 1998).

✓ Mode d'action

Le mécanisme d'action des AINS repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclo-oxygénase (Levain et *al.*, 2001) en bloquant l'accès de l'acide arachidonique au site actif de celle-ci (Blain et *al.*, 2000 ; Jouzeau et *al.*, 2004) (Figure N°9).

Cette caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2), importants médiateurs de l'inflammation. Cette activité explique largement les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des AINS, mais aussi une partie de leurs effets secondaires en raison du rôle ubiquitaire et des fonctions physiologiques des prostaglandines (Blain et *al.*, 2000).

La découverte des deux iso-enzymes (COX-1, COX-2) a permis d'améliorer la classe des AINS et de synthétiser des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 nommés « coxibs » possédant une activité anti-inflammatoire plus élevée que celle montrée par les AINS classiques qui inhibent aussi la COX-1 (Naveau, 2004 ; Soubrier et *al.*, 2013). Ils ont été développés afin de respecter la production « physiologique » des prostaglandines et de réduire, voire de supprimer, les effets indésirables digestifs des AINS classiques (Modica et *al.*, 2005).

Ces deux principales classes des anti-inflammatoires sont contre indiquées et elles nécessitent des précautions d'emploi dans plusieurs cas : tous états infectieux, anémie, diabète, insuffisance rénale... (Muster, 2005).

Les AINS administrés sur une période prolongée présentent un risque important d'hémorragies gastro-intestinales d'évolution parfois fatales, des problèmes cardiovasculaires et rénaux (Marret et Bonnet, 2007 ; Soubrier et *al.*, 2013). L'utilisation prolongée des corticoïdes provoque une insuffisance corticosurénalienne et une hyperlipidémie (Timour, 2008).

Le but des recherches actuelles est de substituer ces traitements chimiques dont les effets sont lourds pour les patients par des traitements présentant la même efficacité et mieux tolérés par le corps. L'un des remèdes naturels sont les substances d'origine végétale.

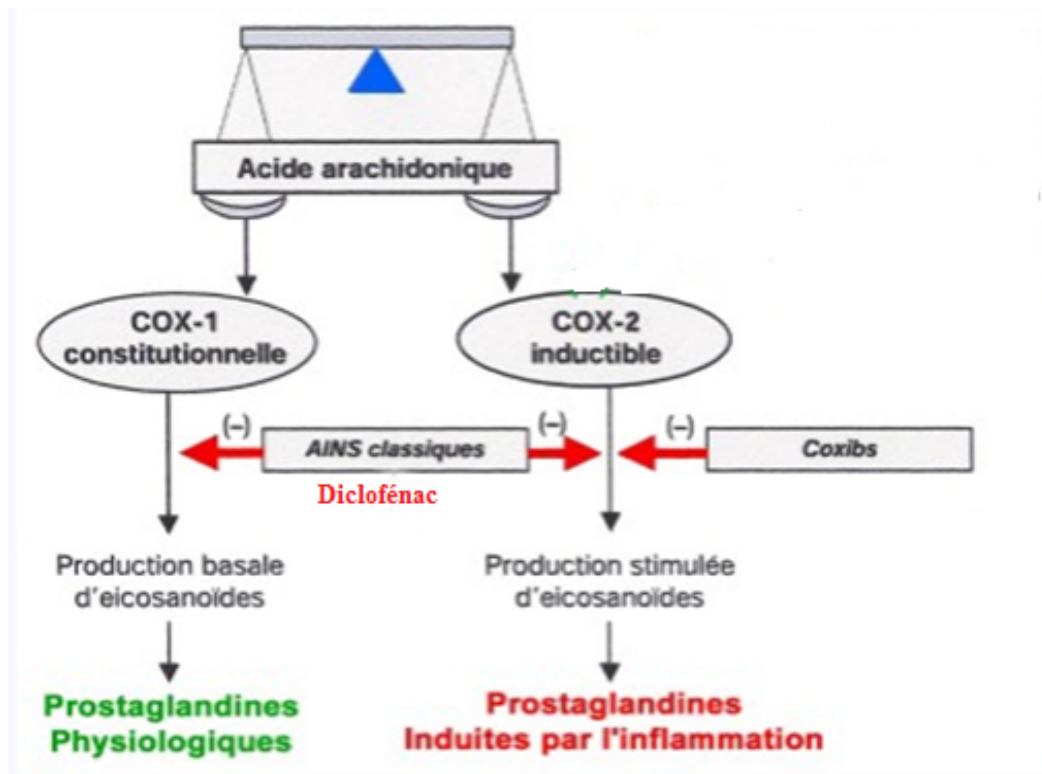


Figure N°9 : Mécanisme d'action des AINS (Jouzeau et *al.*, 2004).

I.2.2. Anti-inflammatoire d'origine végétale

les polyphénols constituent un des groupes des composés les plus nombreux et largement distribués chez les plantes (Han et *al.*, 2007). L'élément structural qui caractérise ces métabolites secondaires est la présence d'un noyau benzénique, auquel est lié un ou plusieurs groupements hydroxyles qui sont libres ou engagés dans une autre fonction (éther, ester, hétéroside) (Wichtl et Anton, 2003). Bruneton en 2009 a divisé les polyphénols en plusieurs classes : Les phénols simples, les acides phénols, les coumarines, les flavonoïdes, les tannins, les anthocyanosides, les quinones, les lignines et les lignanes. Les polyphénols sont des remèdes naturels qui peuvent s'avérer dans de nombreux cas plus économiques, plus efficaces et plus sûrs que des médicaments (Bousta et Ennabili, 2011).

I.2.2.1. L'inflammation et les polyphénols

Les mastocytes sont des cellules qui participent aux réactions allergiques et à l'inflammation en sécrétant des médiateurs inflammatoires comme l'histamine et des cytokines pro-inflammatoires. L'action pharmacologique des flavonoïdes suggère qu'ils pourraient présenter un intérêt dans le traitement des désordres allergiques en sous-régulant ces mastocytes (Park et *al.*, 2008).

En effet, une étude portée sur l'astragaline, la fisetine, le kaempferol, la myricétine, la quercétine et la rutine, sur les réactions inflammatoires allergiques induites par les mastocytes a permis de constater que toutes ces molécules, hormis l'astragaline, inhibaient la sécrétion de l'histamine (Park et *al.*, 2008 ; Bisht et *al.*, 2009).

L'analyse de l'expression des gènes et de la sécrétion de plusieurs cytokines dans des mastocytes humains a révélé que la fisetine, la quercétine et la rutine diminuaient l'expression et la production du TNF- α , de l'IL-1- β , de l'IL-6 et de l'IL-8. La myricétine, quant à elle, a diminué celles du TNF- α et de l'IL-6 mais pas celles de l'IL-1- β ou de l'IL-8. Enfin la fisetine, la myricétine et la rutine ont supprimé l'activation de NF-kB (Park et *al.*, 2008 ; Bisht et *al.*, 2009).

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité des polyphénols dans le traitement de l'inflammation et avec des mécanismes d'action très précis :

- L'acide tannique qui est issu d'un tannin hydrolysable protège les cellules épithéliales de la rétine (RPE) en absorbant les radiations ultraviolet (UVB) (Chou et *al.*, 2011).

Les UVB induisent l'activation du signal IL-6/STAT3 qui active le CFB (facteur stimulant l'inflammation) (Chou et *al.*, 2011).

L'acide tannique empêche la production d'IL-6, la phosphorylation de STAT3 et ainsi l'expression de CFB, donc l'inflammation des RPE provoquée par UVB peut être réprimée par la voie IL-6/STAT3/CFB (Figure N°10) (Chou et *al.*, 2011).

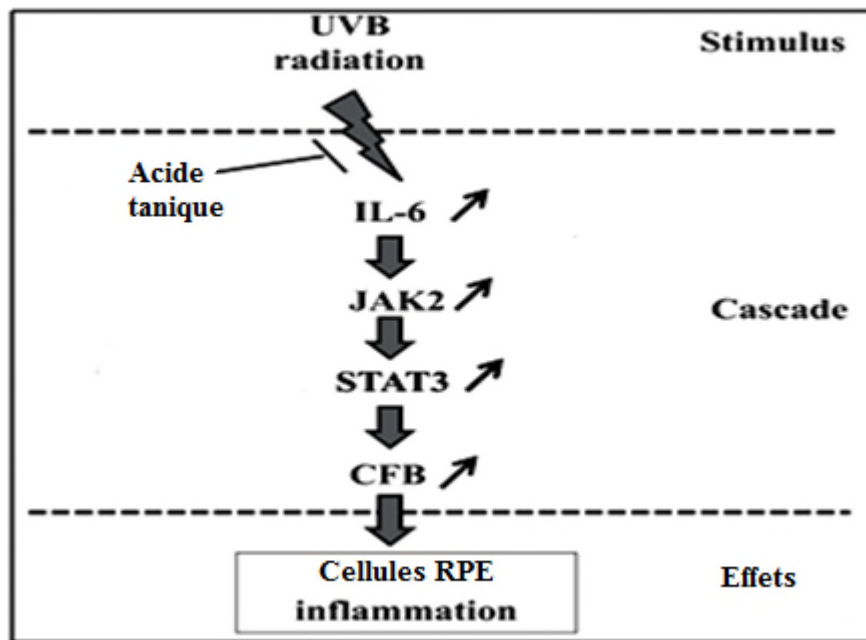


Figure N°10 : Mécanisme d'action d'acide tannique au cours d'une inflammation provoquer par les UV (Chou et *al.*, 2011).

- Les flavonoïdes tel que l'apigénine et lutéoline inhibent l'activité transcriptionnelle du NF- κ B induite par TNF- α qui est synthétisé par différentes cellules : macrophages, monocytes, fibroblastes... et induit plusieurs cytokine (Figure N°11) (Funakoshi-Tago et *al.*, 2011).

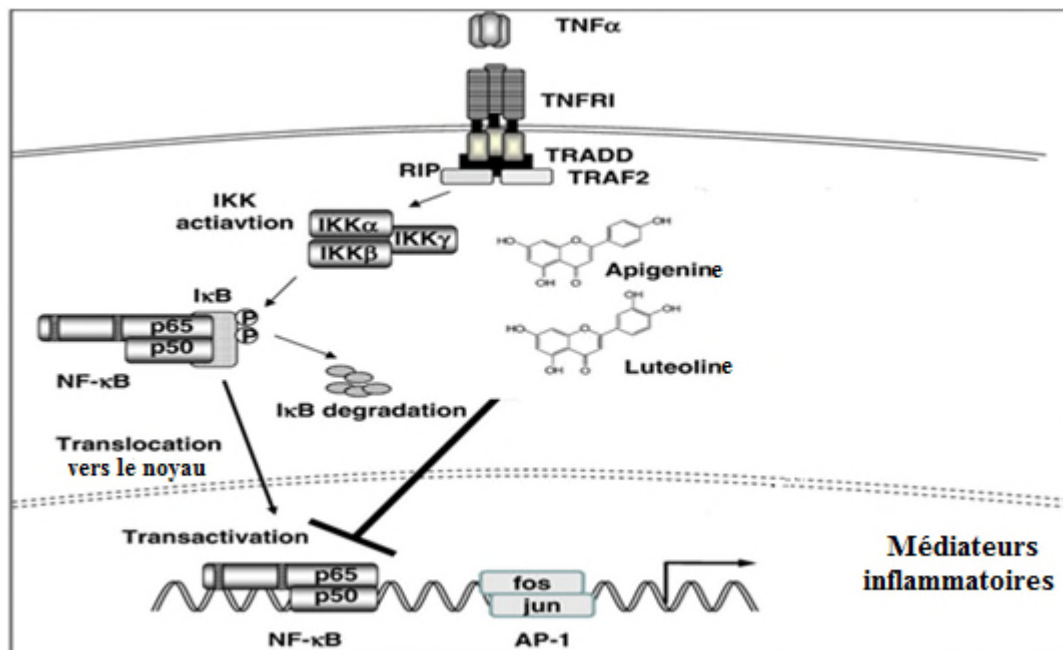


Figure N°11 : Mécanisme d'action de l'apigénine et lutéoline (Funakoshi-Tago et *al.*, 2011).

- Le resveratrol a un rôle neuroprotecteur, il agit sur la cellule gliale en inhibant les facteurs neuro-inflammatoires (Zhang et al., 2010).

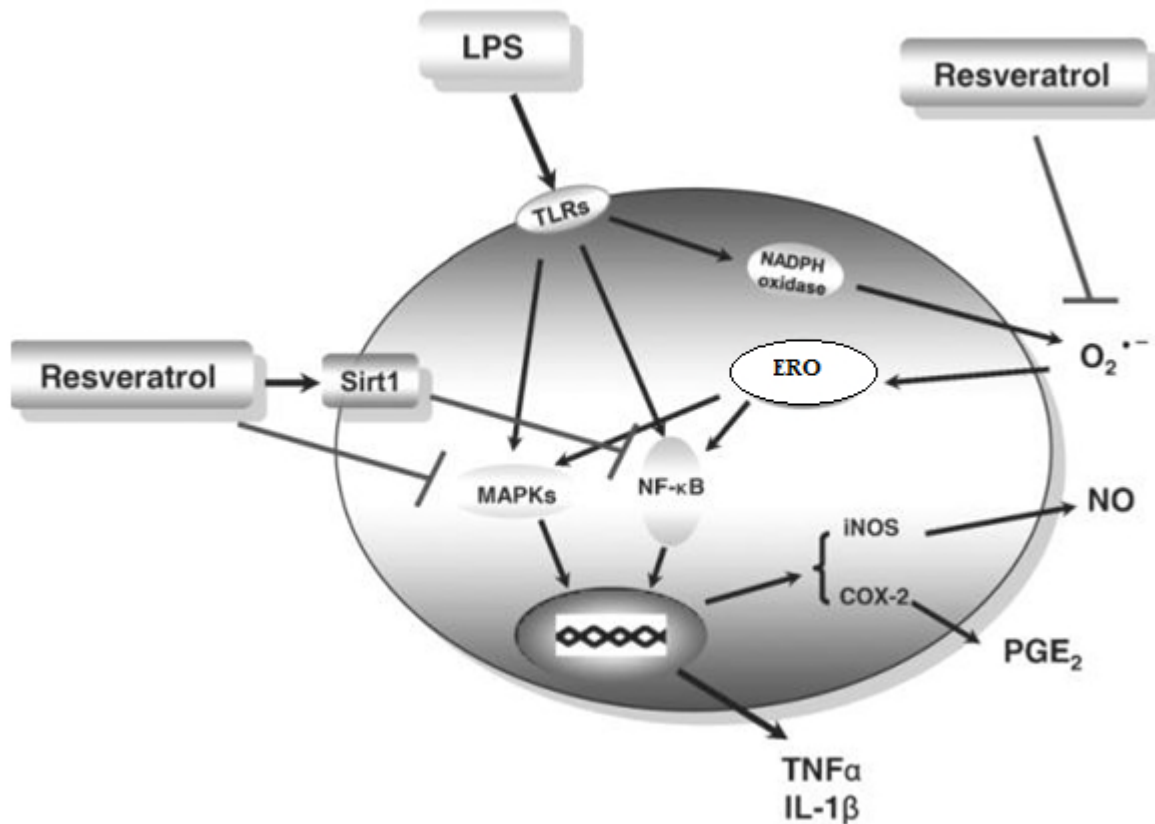


Figure N°12 : Mécanisme d'action du Resveratrol (Zhang et al., 2010).

I.3. Les plantes médicinales

La recherche scientifique a attribué une grande importance au règne végétal, notamment l'étude des plantes médicinales et leurs teneurs en principes actifs. Le patrimoine végétal Algérien n'est pas très exploité, ce qui a incité les scientifiques à s'investir dans ce domaine pour valoriser et explorer les plantes médicinales locales à usage fréquent en médecine traditionnelle.

I.3.1. *Fraxinus angustifolia*

I.3.1.1. Description de la plante

Fraxinus angustifolia appelé communément frêne oxyphyllé est un arbre qui atteint 20 m de hauteur et le tronc une circonférence de 120 cm (Bensettiti et Barbéro, 2009), à écorce lisse, de couleur grise. Ses feuilles composées, sont disposées en 5 à 9 folioles,

opposées, un peut étroites et dentées. Ses fleurs forment des bouquets latéraux assez fournis, rougeâtres et sans pétales ni sépales. Son fruit est une graine prolongée d'une longue aile qui tombe en grappes (Beloued, 2009).

Cette plante est appelée localement Aslen, Taslen, Tabouchicht (nom kabyles ou targui) ou Dardar, Lessan el acefour (Nom vernaculaire arabe) (Beloued, 2009). Le frêne oxyphylle est présent en région méditerranéenne dans le sud de l'Europe (France, Espagne et Italie), l'ouest de l'Asie et le nord de l'Afrique (Bensettiti et Barbéro, 2009 ; Fraxigen, 2005). Avec le peuplier il occupe beaucoup de régions arrosées sur le littoral de l'Est de l'Algérie (Beloued, 2009).

I.3.1.2. Propriétés et usage thérapeutiques

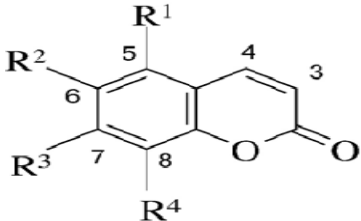
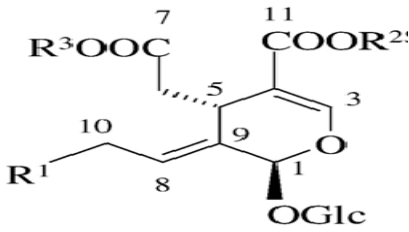
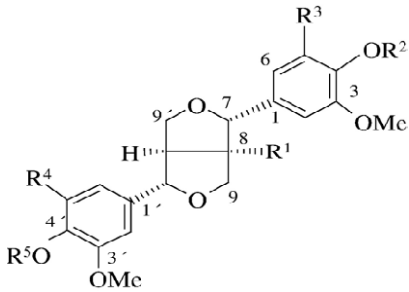
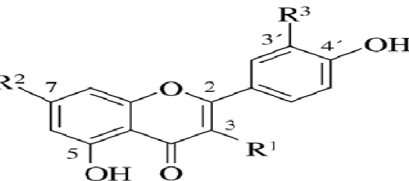
Les espèces de *Fraxinus* ont été utilisées dans la médecine traditionnelle dans différentes régions du monde pour leur effet diurétique et purgative aussi bien que pour le traitement de la constipation, de l'arthrite, de la douleur rhumatismale et de la cystite (Calis et *al.*, 1993).

Chaque partie de la plante a des vertus thérapeutiques spécifiques, notamment les feuilles qui participent dans la régulation des sels et la lutte contre les parasites intestinaux; les écorces sont utilisés contre les hémorragies passives, la goutte atonique, la lithiase biliaire et surtout contre les fièvres intermittentes; les semences sont à propriétés antirhumatismales et antigoutteuses (Djerroumi et Nacef, 2004). En effet plusieurs études ont démontré que les espèces du genre *Fraxinus*, possèdent des multiple activités biologiques dues à son contenu en métabolites secondaires, dont l'activité antioxydante, anti inflammatoire, anti-rhumatismale, analgésique, antidiabétique et diurétique (Eddouks et *al.*, 2005 ; Kostova et Iossifova, 2007).

I.3.1.3. Composition chimique

Le genre *Fraxinus* est une source riche en composés phénoliques biologiquement actifs. La présence de coumarines, sécoïridoïdes et phenylethanoïdes est une caractéristique des espèces *Fraxinus*. Lignanes, des flavonoïdes et des composés phénoliques simples sont également présents, mais ils semblent avoir une répartition plus limitée (Kostova et Iossifova, 2007).

Tableau III : Principaux composés actifs de *F.angustifolia* (Calis et al., 1996 ; Kostova et Iossifova, 2007 ; Zhou et al., 2008).

Composés	Radicale (R)	Nom
<p>Coumarine</p> 	$R^1=H, R^2=OH, R^3=OH, R^4=H$	Esculetine
	$R^1=H, R^2=OGlc, R^3=OH, R^4=H$	Esculine
	$R^1=H, R^2=OH, R^3=OGlc, R^4=H$	Cichoriine
	$R^1=H, R^2=OMe, R^3=OH, R^4=OH$	Fraxetine
	$R^1=OMe, R^2=OH, R^3=OMe, R^4=H$	Fraxinol
<p>Secoiridoïde</p> 	$R^1=H, R^2=Me, R^3=Me$	Oleoside-7,11-dimethylester
	$R^1=H, R^2=Me$ $R^3= CH_2CH_2-C_6H_4-OH$	Ligstroside
	$R^1=OH, R^2=Me$ $R^3= CH_2CH_2-C_6H_4-OH$	10-Hydroxyligstroside
<p>Lignane</p> 	$R^1=H, R^2=H, R^3=H, R^4=H, R^5=H$	Pinoresinol
	$R^1=H, R^2=Glc, R^3=H, R^4=H, R^5=H$	Pinoresinol-4-O-β-D-glucopyranoside
	$R^1=OGlc, R^2=H, R^3=OMe, R^4=H, R^5=H$	Fraxiresinol-8-O-β-D-glucopyranoside
	$R^1=OH, R^2=Glc, R^3=H, R^4=H, R^5=H$	8-hydroxypinoresinol-4-O-β-D-glucopyranoside
<p>Flavonoïdes</p> 	$R^1=O-Glc6-Rha, R^2=OH, R^3=OH$	Rutine
	$R^1=O-Glc, R^2=OH, R^3=H$	Astragaline
	$R^1=O-Glc6-Rha, R^2=OH, R^3=H$	Nicotiflorine

I.3.2. *Pistacia lentiscus*

I.3.2.1. Description de la plante

Pistacia lentiscus ou le lentisque est un arbrisseau de 1 à 3 mètres de hauteur, pouvant atteindre jusqu'à 8 mètres (Benhammou et *al.*, 2008 ; Castro-Diez et *al.*, 1998). Elle se caractérise par des branches tortueuses et pressées, forment une masse serrée, écorce rougeâtre, des feuilles vertes persistantes en grappe, elles apparaissent au printemps et sont aromatiques. Elle possède également des graines (fruits) de couleur rouge qui noircissent en murissant (Benhammou et *al.*, 2008).

Cette espèce est très répandue dans les régions du bassin méditerranéen. Elle est présente dans les pays du Maghreb, est dispersée sur l'ensemble de littoral (Abdelwahed et *al.*, 2007). Elle est placée parmi les plantes qui tolèrent plus la sécheresse par rapport aux autres plantes persistantes, comme elle supporte aussi des taux élevés de salinité (Ait Said et *al.*, 2011).

I.3.2.2. Propriétés et usage thérapeutiques

Les espèces *Pistacia* ont un large éventail d'utilisations : dans les industries alimentaires, parfumerie et récemment comme aromatisant dans les boissons alcoolisées et le chewing-gum (Amhamdi et *al.*, 2009). Comme la plupart des plantes médicinales ayant des activités biologiques et pharmacologiques intéressantes, elles sont utilisées comme agents thérapeutiques dans le traitement de l'eczéma, la paralysie, les infections de gorge, les calculs rénaux, la jaunisse, l'asthme et comme astringent, et cela grâce aux activités biologiques de ces composés actifs, notamment les activités : antipyrétique, antioxydant, antiathérogène, anti hépatotoxique, antimicrobienne et l'activité antiproliférative dans le cancer du côlon (Balan et *al.*, 2007 ; Dedoussis et *al.*, 2004; Triantafyllou et *al.*, 2007).

La partie aérienne du lentisque a été traditionnellement utilisée dans le traitement de l'hypertension, et possède des propriétés stimulantes et diurétiques, En outre elle a été utilisée comme anti-inflammatoires et contre les troubles gastro-intestinaux ainsi que pour le traitement des ulcères peptiques (Dellai et *al.*, 2013 ; Duru et *al.*, 2003).

En Espagne, l'Europe méditerranéenne et l'Afrique du Nord, les feuilles et les fruits de *P. latifoliai* sont préparées en infusions et utilisées comme astringent, diurétique et pour le traitement des ulcères de la bouche et des inflammations (Diaz et *al.*, 2001). La décoction est

préparée par des feuilles ou des fleurs par ébullition pour quelques minutes. Bien que les méthodes de préparation varient légèrement d'une région à une autre, l'efficacité de ces décoctions est largement revendiquée, aussi comme masticatoire (Janakat et Al-Merie, 2002).

I.3.2.3. Composition chimique

De nombreuses études ont démontré que les feuilles de *P. lentiscus* sont très riches en polyphénols (Azaizeh et al., 2013). Les tanins, les flavonoïdes, l'acide gallique et ses dérivés et des anthocyanes (Benhamou, 2008 ; Bhourri et al., 2010). Les feuilles de *P. lentiscus* contiennent des flavonoïdes, les acides phénoliques et ses dérivés (myricetin glycoside, catechin, β -glucogallin et quercitrin gallate) (Rodríguez-Pérez et al., 2013). Les fruits de *P. lentiscus* représentent une excellente source en huiles essentielles, elles contiennent des α -pinène, terpinen-4-ol, anthocyanin (cyanidin 3-O-glucoside, Delphinidin 3-O-glucoside et cyanidin 3-O-arabinoside), limonène, myrcène et longifolène (Amhamdi et al., 2009 ; Longo et al., 2007).

CHAPITRE II

MATERIELS & METHODES

II.1. Matériels biologiques

II.1.1. Matériel végétal

Pour cette étude, nous avons sélectionné deux plantes connues pour leurs utilisations dans la médecine traditionnelle pour le traitement des maladies à caractère inflammatoire. Il s'agit de : *Fraxinus angustifolia* (feuilles et écorce) et *Pistacia lentiscus* (feuilles et fruits).

Le frêne est classé dans l'ordre Fraxineae, la famille des Oléaceae, la sous famille des Oleoideae et le genre *Fraxinus* (Wallander, 2008). *P. lentiscus* (Mastic) appartient à la division des Magnoliophyta, l'ordre des Sapindales, la famille des Anacardiaceae et le genre *Pistacia* (Nahida et al., 2012).



Figure N°13 : Photographie A) feuilles et écorce de *Fraxinus angustifolia*. B) feuilles et fruits de *Pistacia lentiscus* (photo originale).

II.1.2. Matériels animal et conditions d'élevage

Pour évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des extraits de plantes, nous avons utilisé des souris albinos NMRI mâles et femelles (les femelles gestantes ont été écartées), d'un poids qui varie entre 20 et 30 g avec une moyenne d'âge (6 ± 2) semaines. Ces animaux proviennent des centres d'élevage de l'institut pasteur d'Alger et l'expérimentation a été réalisée au niveau de l'animalerie de l'université de Bejaia.

Pour respecter leur cycle biologique, les animaux ont été placés sous des conditions de température ambiante de (23-25)°C et d'humidité de (60-70)%. La salle est soumise à un

éclairage artificiel de 12 heures et d'obscurité de 12 h. Les souris ont été nourries à volonté avec les croquettes de soja et l'eau de robinet.

II.2. Méthodes

II.2.1. Préparation des extraits

II.2.1.1. Récolte et séchage

Les feuilles et l'écorce de *F. angustifolia* ainsi que les feuilles de *P. lentiscus* ont été récoltées en juillet 2012 et les fruits de *P. lentiscus* en novembre 2012. La récolte a eu lieu dans la forêt d'Azru n Bechar à Amizour située à l'est de Bejaia, dans un endroit naturel loin de la pollution, et ce pour écarter toute modification dans la composition chimique de l'espèce. A l'exception des fruits, les différentes parties des deux plantes ont été séchées à température ambiante dans un endroit ombragé, suivi d'un séchage à l'étuve (37°C), afin d'éliminer toute trace d'humidité.

II.2.1.2. Broyage et tamisage

Les parties séchées des deux plantes ont été broyées afin d'obtenir une poudre fine. Cette dernière a été tamisée et la poudre dont le diamètre est inférieur à 63 µm a été récupérée et utilisée pour l'extraction. Les graines ont été broyées jusqu'à l'obtention d'une pâte visqueuse de couleur pourpre.

II.2.1.3. Extraction

L'extraction a été réalisée par macération sous agitation de la poudre (400g) dans de l'éthanol 96% avec un rapport (1/4, p/v) pendant 24 heures. Après décantation et centrifugation à 1500 tour/min pendant 10 minutes, le surnageant récupéré et laissé sécher sous hôte. Après évaporation totale, le taux d'extraction a été calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'extraction} = [(P1 - P0)/PT] * 100$$

P1 : Poids du cristalliseur après évaporation.

P0 : Poids du cristalliseur à vide.

PT : Poids de la poudre.

II.2.2. Dosage des composés phénoliques

II.2.2.1. Dosage des phénols totaux

➤ Principe de la méthode

La quantité des phénols totaux contenue dans les extraits a été déterminée suivant le protocole de Kahkonen et *al.*, (1999). La réaction est basée sur la réduction de l'acide phosphomolybdène-phosphotungstène du réactif de Folin–Ciocalteu vers un complexe de couleur bleu, où l'intensité dépend du nombre de groupements hydroxyyles ainsi que de leur position dans les molécules.

➤ Mode opératoire

200µl de la solution de chaque extrait ont été mélangés avec 1ml du réactif de Folin-Ciocalteu et 0,8ml de carbonate de Sodium (Na_2CO_3) à 7,5%. Après incubation pendant 30 minutes à température ambiante, l'absorbance a été lue à une longueur d'onde de 765nm. La concentration en phénols totaux est exprimée en mg équivalent catéchine par gramme d'extrait sec, calculée en utilisant l'équation de la courbe d'étalonnage (Figure N°29 des Annexes).

II.2.2.2. Dosage des flavonoïdes

➤ Principe de la méthode

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé avec la méthode du chlorure d'aluminium AlCl_3 suivant le protocole de Maksimović et *al.*, (2005). Cette méthode est basée sur la formation de complexes jaunâtres par chélation de métaux (Fe et Al) par les différents extraits.

➤ Mode opératoire

Le réactif de chlorure d'aluminium (AlCl_3) a été préparé par dissolution de 133mg d' AlCl_3 et de 400mg d'acétate de Sodium dans 100ml d'eau distillée. La réaction est réalisée en mélangeant 10ml de la solution d'extrait et 5ml du réactif d' AlCl_3 . Après une incubation de 10 minutes, la lecture des absorbance est réalisée en 430nm contre un blanc contenant 10ml de la solution d'extrait et 5ml d'eau distillée.

Les concentrations en flavonoïdes sont exprimées en mg équivalent rutine par gramme d'extrait sec, calculées en utilisant l'équation de la courbe d'étalonnage (Figure N°30 des annexes).

II.2.2.3. Dosage des tanins

➤ Principe de la méthode

Le dosage des tanins a été effectué suivant la méthode d'Hagerman et Butler (1978). Cette méthode est basée sur la précipitation des tanins des extraits de plante par une protéine standard, l'albumine du sérum bovin (BSA) dans une solution tampon. Le précipité est dissout en présence d'un détergent (SDS).

La méthode que nous avons adoptée nécessite la préparation des solutions suivantes :

Tampon A: Il est préparé en mélangeant une solution d'acide acétique (0,2M) et du NaCl (0,17M), puis ajusté à pH=4,9 avec NaOH.

BSA: Une solution de BSA a été préparé dans le tampon A à une concentration de 1mg /ml.

SDS/TEA: 5% (V/V) Tri-éthanolamine avec 1% (P/V) SDS. Elle est préparée par 50ml de TEA avec 10g du SDS, ajusté à 1 litre d'eau distillée.

Chlorure ferrique (FeCl₃): Elle est préparée par la dissolution de 1,62g de FeCl₃ (0,001M) dans du HCl (0,001M). Puis la solution est filtrée.

➤ Mode opératoire

2ml de la solution de BSA ont été mélangé avec 1ml de la solution de l'extrait. Le mélange a été incubé 24h à 4°C. Une centrifugation à 3000g de ce dernier pendant 15 min à température ambiante a permis d'obtenir un surnageant et un précipité qui a été dissout dans 4ml de la solution SDS/TEA. En fin, 1ml de FeCl₃ a été ajouté à la solution, puis agité par vortex. Après 15 minutes d'incubation, la lecture a été effectuée en 510nm contre un blanc contenant du chlorure ferrique et de SDS/TEA. Les concentrations en tanins sont exprimées en milligramme équivalent d'acide tannique par gramme d'extrait sec, elles sont calculées à partir d'une courbe d'étalonnage réalisée avec l'acide tannique (Figure N°31 des annexes).

II.2.3. Etude de l'activité anti-inflammatoire

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire des extraits des deux plantes sélectionnées, le modèle expérimental d'inflammation aigue de la patte de la souris, induite par injection d'un agent inflammatoire (carragénine, sérotonine et histamine) au niveau de la patte de la souris a été utilisée (Figure N°14).

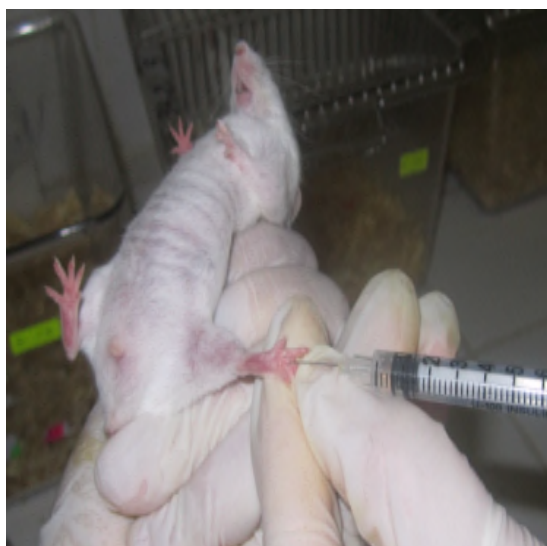


Figure N°14 : Injection de la carragénine au niveau de la patte postérieur gauche d'une souris.

II.2.3.1. Méthode de l'inflammation aigue à la carragénine

La technique utilisée est inspirée de celle décrite par Winter et ses Collaborateurs (1963). Un œdème est provoqué par injection de 0.05ml d'une solution de carragénine (1%) fraîchement préparée dans de l'eau physiologique au niveau de la région subplantaire de la patte gauche postérieure de la souris (Figure N°14).

Une heure avant l'injection de la carragénine, les différents lots de six souris ont reçu par administration intra-gastrique les différentes solutions d'extrait et standard (Figure N°15) (Panthong et *al.*, 2004).

- ✓ Le lot contrôle négatif (Témoin) : a reçu de l'eau physiologique (NaCl à 0,9%).
- ✓ Le lot de contrôle positif (Standard) : a reçu le Diclofénac à une dose de 50 mg/kg.
- ✓ Les lots tests III à X : traités avec les extraits éthanoliques de *F. angustifolia* (feuilles et écorce) et de *P. lentiscus* (feuilles et fruits) à des concentrations de 100 et 200 mg/kg.

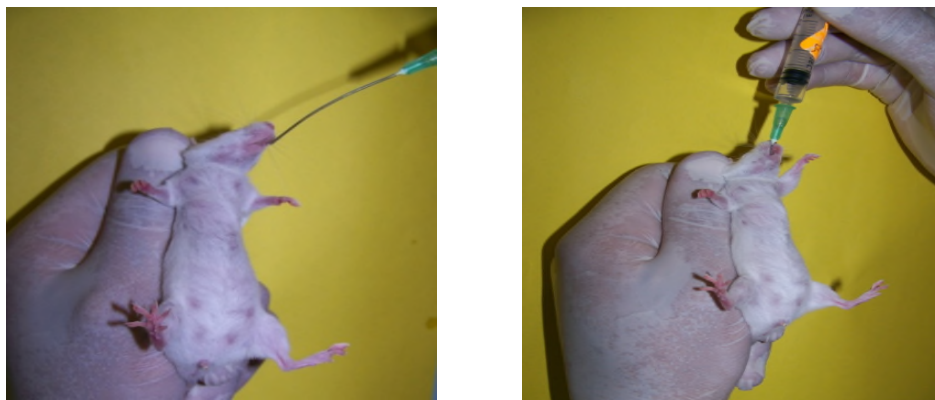


Figure N°15 : Les étapes d'une administration intra-gastrique de l'extrait et standard.

II.2.3.2. Méthode de l'inflammation aigüe à l'histamine

Le principe est le même que celui précédemment décrit. Dans ce modèle l'œdème a été induit au niveau de la patte arrière gauche des souris par injection subplantaires de 0,05 ml d'une solution de l'histamine 1% fraîchement préparée dans l'eau physiologique (Mequanint *et al.*, 2010 ; Masresha *et al.*, 2012). Les souris ont été réparties comme suit :

- ✓ Le lot contrôle négatif I : a reçu de l'eau physiologique (NaCl à 0,9%).
- ✓ Le lot de contrôle positif II (Standard) : a reçu le Diclofénac à une dose de 50 mg/kg.
- ✓ Les lots tests III à VI : traités avec les extraits éthanoliques de *F. angustifolia* (feuilles et écorce) et de *P. lentiscus* (feuilles et fruits) à des concentrations de 200 mg/kg.

II.2.3.3. Méthode de l'inflammation aigüe à la sérotonine

Dans ce modèle l'œdème a été induit par l'injection de 0,05 ml d'une solution de sérotonine (1mg/100ml) fraîchement préparée dans l'eau physiologique (Gupta *et al.*, 2006). Les souris ont été réparties en 6 groupes :

- ✓ Le lot contrôle négatif I : a reçu de l'eau physiologique (NaCl à 0,9%).
- ✓ Le lot de contrôle positif II (Standard) : a reçu le Diclofénac à une dose de 50 mg/kg.
- ✓ Les lots tests III à VI : traités avec les extraits éthanoliques de *F. angustifolia* (feuilles et écorce) et de *P. lentiscus* (feuilles et fruits) à des concentrations de 200 mg/kg.

II.2.4. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

Dans tous les tests le volume des solutions administrées dépend du poids de l'animal à traiter (10ml/Kg). Le volume de la patte a été mesuré à l'aide d'un plétysmomètre (Figure N°16) avant et 1, 2, 3, 4 et 5 heures après injection de la carragénine. Le volume enregistré est la moyenne de trois mesures parallèles.



Figure N°16 : Photo d'une mesure à l'aide du plétysmomètre.

Les pourcentages de l'augmentation de l'œdème (% A) ont été calculés selon la formule donnée par Delporte *et al.* (2005).

$$\% A = \frac{Vn - Vo}{Vo} \times 100$$

Vo: volume moyen mesuré avant l'injection de la carragénine.

Vn: volume moyen mesuré aux heures de relevé n= 1 à 5 heures après l'injection de la carragénine

L'activité anti-inflammatoire des extraits testés est estimée par la détermination des pourcentages d'inhibition de l'œdème (% I), calculés selon la formule donnée par Delporte *et al.* (2005).

$$\% I = \frac{\%Ac - \%At}{\%Ac} \times 100$$

% *Ac* : Augmentation de l'œdème du contrôle.

% *At* : Augmentation de l'œdème du test.

II.2.5. Analyse statistique

Tous les résultats expérimentaux ont été exprimés comme moyenne \pm S.E.M. Les différences entre les groupes ont été déterminées en utilisant le logiciel Graph Pad Prism5, utilisant l'analyse de la variance (ANOVA). $p^* < 0.05$, $P^{**} < 0.01$ et $p^{***} < 0.001$ indiquent des significations statistiques par rapport au contrôle, avec $n=6$.

CHAPITRE III

RESULTATS & DISCUSSIONS

III.1. Taux d'extraction

Le taux d'extraction le plus élevé est enregistré par les feuilles de *P. lentiscus*, suivi de celui des feuilles et de l'écorce de *F. angustifolia*, et enfin de celui des fruits de *P. lentiscus*. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau IV.

Tableau IV : Taux d'extraction obtenus à partir des différentes matrices végétales.

Plantes	Extraits	Taux d'extraction
<i>F. angustifolia</i>	Feuilles	9.84%
	Ecorce	5.98%
<i>P. lentiscus</i>	Feuilles	17.00%
	Fruits	3.89%

L'extraction réalisée dans cette étude est une extraction solide-liquide, par macération d'une quantité de poudre de plante dans l'éthanol, un solvant polaire connu pour extraire les composés phénoliques (Cowan, 1999). De plus, comparativement à d'autres solvants, il présente quelques avantages ; en effet, il est moins altérant que le méthanol, qui peut exercer un effet de méthanolyse sur les tanins et il est surtout moins toxique (Bruneton, 1999).

Les résultats obtenus indiquent que les feuilles de *P. lentiscus* et de *F. angustifolia* sont plus riches en composés polaires que les autres parties de plantes utilisées dans cette étude. Ceci indique que le taux d'extraction dépend également de la matrice végétale utilisée. Des résultats similaires ont été rapportés par (Kordali et al., 2003), les rendements d'extraction des feuilles de *P. lentiscus* et *Pistacia atlantica* étaient de 11,32 et 16,59% respectivement. Les résultats rapportés par Berboucha et al., (2010), qui ont appliqué la même procédure d'extraction sur les feuilles et les fruits de *P. lentiscus* ont obtenu des taux de 18,4 et de 4,31 %, respectivement.

Les composés phénoliques peuvent être isolés facilement à partir d'un tissu végétal par extraction avec des solvants organiques. Cette extraction est influencée par plusieurs paramètres tels que: la nature chimique de ces composés, la méthode d'extraction utilisée, la dimension des particules d'échantillon et le temps d'extraction (Naczk et Shahidi, 2004 ; Tellier et al., 2010). Cependant, pour extraire le maximum de composés, une poudre très fine d'un diamètre inférieur ou égal à 63µm a été utilisée dans le but d'augmenter la surface d'échange entre le solvant et la poudre (Tellier et al., 2010).

III.2. Teneur en composés phénoliques

III.2.1. Teneur en phénols totaux

Les teneurs en phénols totaux des différents extraits sont représentées dans la figure N°17. L'extrait éthanolique des feuilles de *P. lentiscus* a donné un taux de 240 ± 6.2 mg E Cat/g d'extrait nettement plus élevé par rapport à celui des fruits qui est de 110 ± 3.4 mg E Cat/g d'extrait. Néanmoins, l'extrait éthanolique de l'écorce de *F. angustifolia* a montré la teneur la plus élevée en phénols totaux (350 ± 6.5 mg E Cat/g d'extrait), trois fois supérieure à celle des feuilles de la même plante (170 ± 3 mg E cat/g d'extrait).

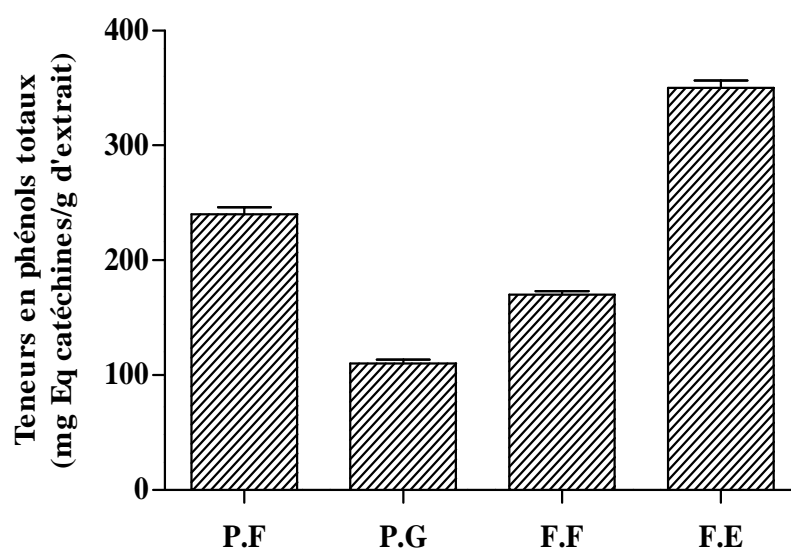


Figure N°17 : Teneurs en phénols totaux des extraits éthanoliques de *P. lentiscus* et *F. angustifolia*. **P.F** : *P. lentiscus* (Feuilles), **P.G** : *P. lentiscus* (Fruits), **F.F** : *F. angustifolia* (Feuilles), **F.E**: *F. angustifolia* (Ecorce). Les barres verticales représentent les Ecart-type.

Les feuilles de *F. angustifolia*, utilisées dans cette étude ont montré un taux de polyphénols doublement supérieur (170 mg E Cat/g d'extrait) à celui de *Fraxinus americana* rapportée par Owen et Johns (1999) (95.56 mg E Cat/g d'extrait). La présente étude permet de conclure la richesse de ces deux plantes en phénols totaux, notamment, l'écorce de *F. angustifolia* et les feuilles de *P. lentiscus*.

III.2.2. Teneur en flavonoïdes

Les taux de flavonoïdes, représentés dans la figure N°18, semblent être équivalents pour les extraits éthanoliques des deux plantes (de 15 ± 0.45 à 20 ± 1.04 mg E Rut/g d'extrait), à

l'exception de l'extrait des feuilles de *F. angustifolia* qui montre la teneur la plus élevée (44.7 ± 1.9 mg E Rut/g d'extrait).

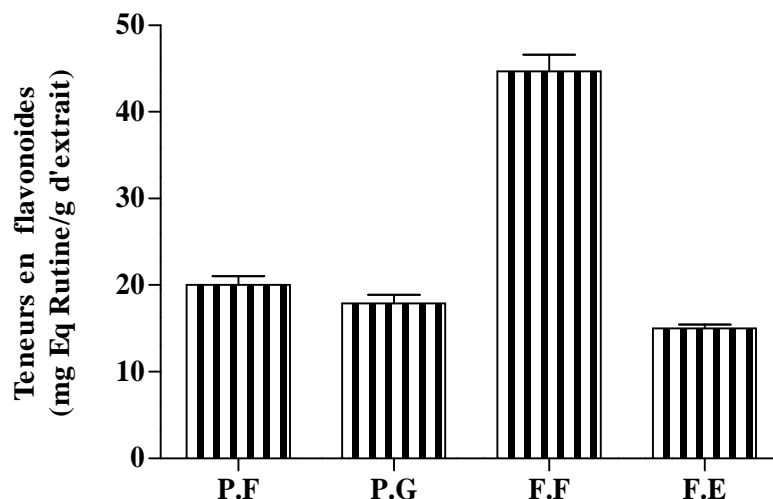


Figure N°18 : Teneurs en flavonoïdes des extraits éthanoliques de *P. lentiscus* et *F. angustifolia*.
P.F : *P. lentiscus* (Feuilles), **P.G :** *P. lentiscus* (Fruits), **F.F :** *F. angustifolia* (Feuilles), **F.E:** *F. angustifolia* (Ecorce).

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés précédemment dans l'étude menée par Atmani et *al.*, (2009) où il a été enregistré des teneurs en flavonoïdes de 12.93 ± 1.69 et 6.6 ± 0.08 mg E Rut/g d'extrait pour les feuilles de *P. lentiscus* et l'écorce de *F. angustifolia*, respectivement.

III.2.3. Teneur en tanins

Les extraits des feuilles de *P. lentiscus* et de l'écorce de *F. angustifolia* ont montré les taux de tanins les plus élevés (100.3 ± 2.5 et 93.45 ± 1.4 mg E AT/g d'extrait, respectivement), suivi de l'extrait de feuilles de *F. angustifolia* (47.73 ± 1.4 mg E AT/g d'extrait) et des fruits de *P. lentiscus* (23.16 ± 1.2 mg E AT/ g d'extrait) (Figure N°19). Des résultats similaires ont été rapportés par les études d'Atmani et *al.*, (2009). En effet, la teneur en tanins obtenue pour l'écorce de *F. angustifolia* était de 157.93 mg E AT/g d'extrait. De même, une étude réalisée par Romani et *al.*, (2002) a démontré que les feuilles de *P. lentiscus* sont très riches en cette classe de composés, en effet, ils constituent 6 à 7 % du poids de la poudre végétale sèche.

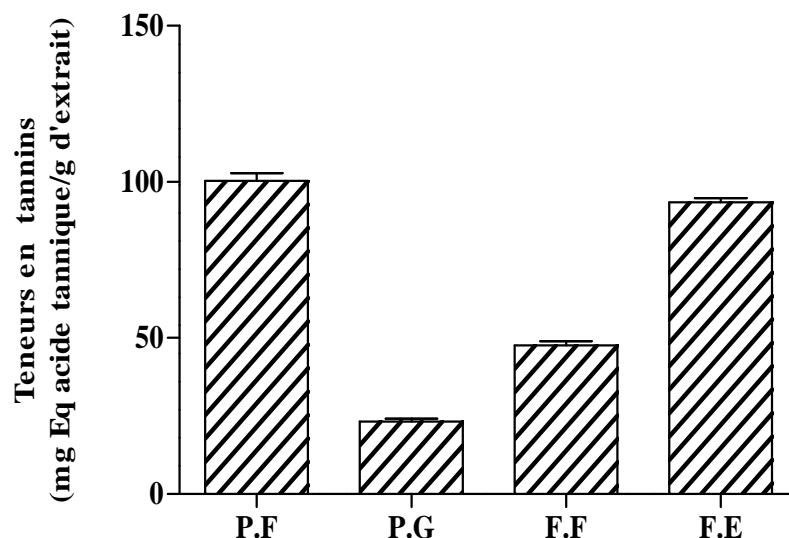


Figure N°19 : Teneurs en tannins des extraits éthanoliques de *P. lentiscus* et *F. angustifolia*. **P.F :** *P. lentiscus* (Feuilles), **P.G :** *P. lentiscus* (Fruits), **F.F :** *F. angustifolia* (Feuilles), **F.E:** *F. angustifolia* (Ecorce).

III.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'étude de l'activité anti-inflammatoire de *F. angustifolia* (feuilles et écorce) et de *P. lentiscus* (feuilles fruits) a été réalisée sur un modèle animal en provoquant une inflammation aigue, au niveau de la patte de la souris, par injection de la carragénine, l'histamine et la sérotonine.

III.3.1. Méthode de l'inflammation aigue à la carragénine

Pour cette méthode on a testé *in-vivo* les extraits éthanolique des feuilles et écorce de *F. angustifolia* et des feuilles et fruits de *P. lentiscus* aux doses de 100 et 200mg/kg administrés par voie intra-gastrique. L'évaluation est basée sur la mesure du volume de la patte avant et après injection de la carragénine, chaque heure, pendant cinq heures. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau V.

Tableau V : Volumes des pattes de souris avant et après injection de la carragénine en fonction du temps chez les lots, témoin et traités par le diclofénac et les extraits éthanoliques de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus*.

Lots	Volumes des pattes (ml)					
	AVJ	1h	2h	3h	4h	5h
Contrôle	0,153±0,0013	0,230±0,0044	0,252±0,0036	0,290±0,0033	0,281±0,0029	0,271±0,0026
Diclofénac 50mg/kg	0,168±0,0015	0,215±0,0022	0,226±0,0038	0,245±0,0069	0,235±0,0058	0,223±0,0034
FE 100mg/kg	0,171±0,0025	0,231±0,0039	0,262±0,0046	0,280±0,0048	0,267±0,0037	0,250±0,0031
FE 200mg/kg	0,157±0,0059	0,21±0,0075	0,236±0,0081	0,249±0,0083	0,234±0,0066	0,223±0,0067
FF 100mg/kg	0,170±0,0021	0,228±0,0034	0,253±0,0035	0,276±0,0029	0,263±0,0026	0,248±0,0029
FF 200mg/kg	0,168±0,0041	0,219±0,0060	0,247±0,0085	0,268±0,0067	0,251±0,0076	0,230±0,0049
PF 100mg/kg	0,166±0,0051	0,207±0,0064	0,249±0,0056	0,283±0,0046	0,260±0,0033	0,243±0,0037
PF 200mg/kg	0,168±0,0015	0,210±0,0035	0,241±0,0026	0,277±0,0039	0,255±0,0033	0,231±0,0028
PG 100mg/kg	0,158±0,0066	0,197±0,0066	0,240±0,0044	0,280±0,0042	0,253±0,0041	0,235±0,0037
PG 200mg/kg	0,166±0,0055	0,208±0,0074	0,237±0,0057	0,270±0,0050	0,243±0,0035	0,227±0,0042

Les résultats sont présentés en moyenne ± SEM pour n = 6. F.E: *F. angustifolia* (Ecorce), F.F: *F. angustifolia* (Feuilles), P.F: *P. lentiscus* (Feuilles) et P.G: *P. lentiscus* (Graines). AVJ : avant injection.

L'injection de 0.05ml de solution de la carragénine à 1% a provoqué une augmentation du volume des pattes de souris en fonction du temps chez les dix groupes expérimentaux, provoquant ainsi une inflammation visible dès la première heure (Figure N°20/a), le volume de l'œdème augmente jusqu'à atteindre son niveau maximum à la troisième heure (Figure N°20/b). Cette augmentation étant plus importante chez le groupe témoin, avec un maximum de 0.290±0.0033 ml, en comparant aux groupes traités par le diclofénac, l'extrait éthanolique de *F. angustifolia* (feuilles et écorce) et de *P. lentiscus* (feuilles et fruits). Les volumes mesurés nous ont permis de calculer le pourcentage d'augmentation de l'œdème en fonction du temps au niveau des dix lots (Figures N°21 et N°23).

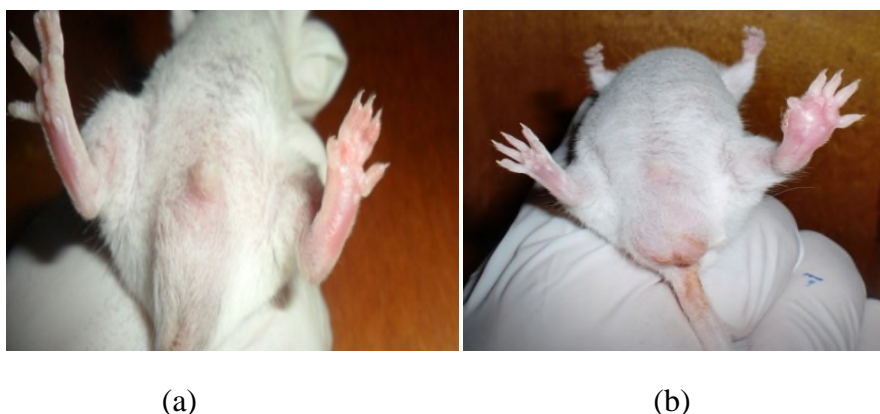


Figure N°20 : Photographie de l'œdème de la patte induit par la carragénine à 1h (a) et à 3h (b).

L'œdème plantaire à la carragénine est un protocole expérimental très utilisé pour l'étude du modèle d'inflammation aigüe (Winter et *al.*, 1963 in Lattanzio et *al.*, 2011; Lu et *al.*, 2007; Su et *al.*, 2012). Le choix de la carragénine est dû au fait qu'elle n'est pas antigénique et ne cause pas des effets systémiques. Cette technique a été utilisée en raison de sa simplicité d'exécution, de la rapidité d'apparition des effets (Yonathan et *al.*, 2006) et aussi en raison de sa reproductibilité (Kale et *al.*, 2007; Solanki et *al.*, 2015).

La formation de l'œdème induit par la carragénine passe par deux phases (Carey et *al.*, 2010) qui peuvent être résumées comme suit:

Dans une première phase (de 0 à 3h), il a été rapporté que la vasodilatation observée au début de cette phase, dite "précoce", serait due à la libération d'amines vaso-actifs (histamine et sérotonine). Quant aux bradykinines (produits par la cascade des kinines plasmatique aux alentours de 2h30), ils seraient responsables de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, causant ainsi un épanchement d'exsudat dans le foyer inflammatoire. Ces deux changements hémodynamiques atteignent un niveau accru à la 3ème heure après l'injection de la carragénine (Sharififar et *al.*, 2012; Hemamalini et *al.*, 2010).

Une deuxième phase (de 3 à 5 h) dont le médiateur est supposé être la prostaglandine associée à la migration leucocytaire dans la zone enflammée (Rotteli et *al.*, 2003; Ratnasooriya, 2005). Un temps durant lequel les neutrophiles sont mobilisés pour phagocyter la carragénine, dans ce processus des enzymes lysosomiales sont libérées et sont responsables de l'activation de la chaîne de biosynthèse des prostaglandines, l'inflammation est à son maximum environ trois heures après l'injection de la carragénine (Liao, 2012). En conclusion

le développement de l'œdème de la patte en réponse à la carragénine est biphasique (Khabbal et al., 2006 ; Panthong et al., 2007).

L'inhibition de l'œdème provoqué par la carragénine au niveau des phases du processus inflammatoire est probablement à l'inhibition des médiateurs inflammatoires tel que l'histamine, la sérotonine, les kinines et les prostaglandines (Das et al., 2008) notant que la libération de ces derniers est très sensible aux AINS (Khabbal et al., 2006). L'activité anti-inflammatoire des solutions de traitement a été évaluée par la détermination du pourcentage d'inhibition de l'œdème caractéristique de chaque substance testée (Figures N°23 et N°24).

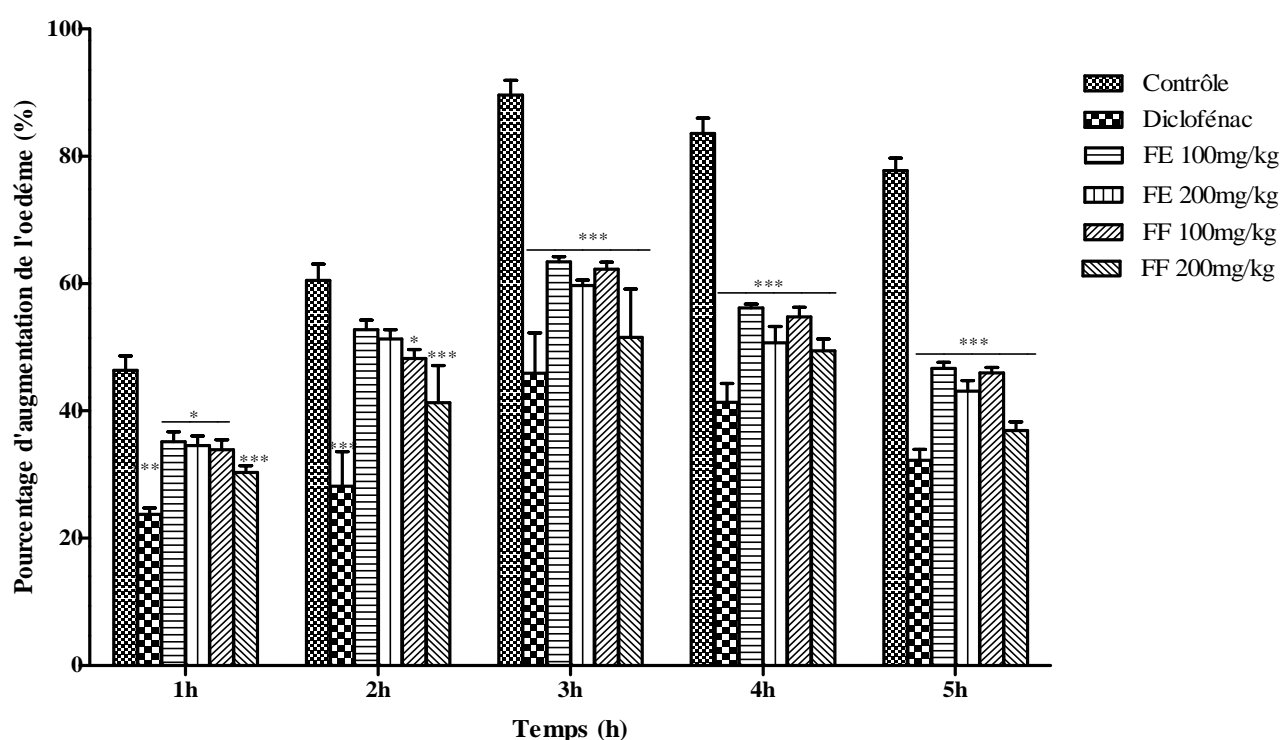


Figure N°21 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par la carragénine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de *F. angustifolia*. F.E: *F. angustifolia* (Ecorce), F.F: *F. angustifolia* (Feuilles) à 100 et 200 mg/kg. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$. Avec $p^* < 0.05$, $P^{**} < 0.01$ et $p^{***} < 0.001$ indiquent une différence significative par rapport au contrôle.

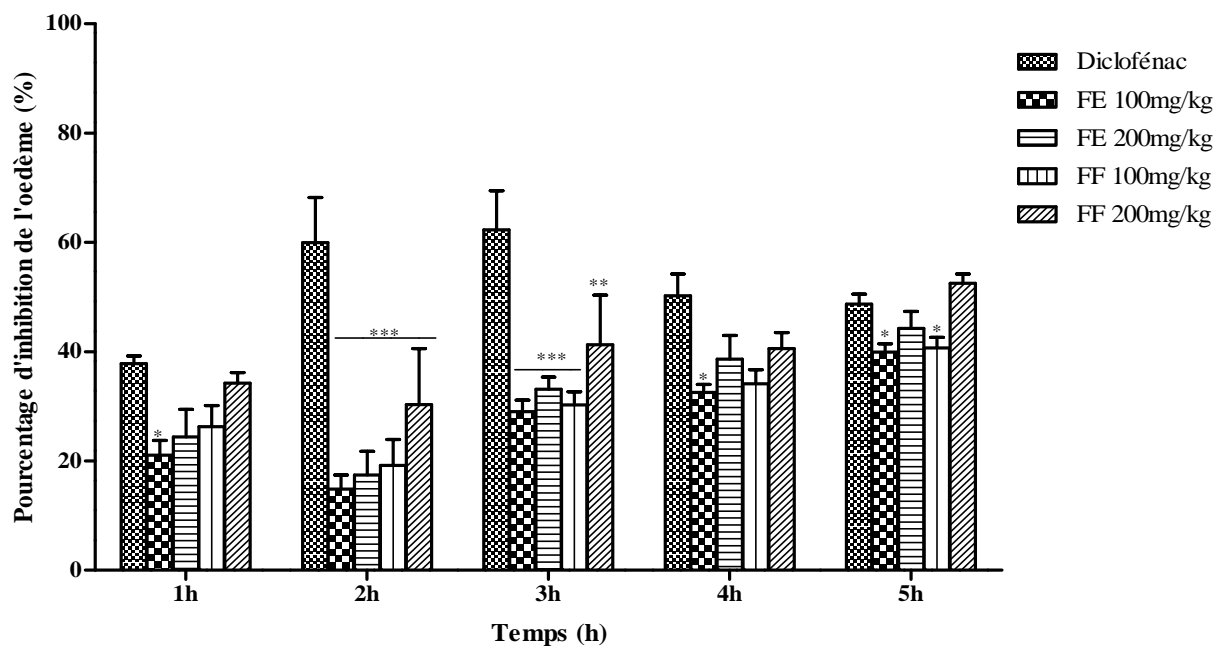


Figure N°22 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la carragénine en fonction du temps chez les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de *F. angustifolia*. F.E: *F. angustifolia* (Ecorce), F.F: *F. angustifolia* (Feuilles) à 100 et 200 mg/kg. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$. Avec $p^* < 0.05$, $P^{**} < 0.01$ et $p^{***} < 0.001$ indiquent une différence significative par rapport au Diclofénac.

D'après les résultats, on note que l'inflammation causée par la carragénine entraîne une augmentation du volume de l'œdème de $46.39 \pm 2.25\%$, $60.49 \pm 2.55\%$, $83.56 \pm 2.44\%$ et $77.78 \pm 1.94\%$, respectivement à 1h, 2h, 4h et 5h et atteint un pic caractéristique d'une inflammation aigue aux environs de 3 heures après injection de la carragénine ($89.65 \pm 2.26\%$) (Figure N°21). Le diclofénac et les extraits de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus* ont réduit de façon significative l'augmentation du volume de l'œdème avec un pourcentage maximale à la troisième heure pour toutes les substances testées.

Les résultats obtenus correspondent à ceux entrepris par Chao et al., (2009), et Rodrigues et al., (2012). Il a été montré une évolution œdémateuse similaire, avec un pic atteint à la 3ème heure suivie d'une phase de déclin pour les lots traités avec le standard et les extraits. Ces observations sont caractéristiques du développement inflammatoire induit par la carragénine. La légère diminution observée chez le lot témoin est certainement due aux mécanismes anti-inflammatoires naturels, en effet en réponse à l'inflammation, l'organisme produit des rétrocontrôles négatif à différents niveaux de la réaction inflammatoire, et ce en induisant l'expression de médiateurs anti-inflammatoires et la production d'hormones corticostéroïdiennes (Popper et al., 1982) (Figure N°21).

Dans cette étude, nous avons vérifié la validité de la méthode en testant le diclofénac, un AINS très efficace contre l'œdème à la carragénine. C'est un médicament doté de propriétés analgésiques et anti-inflammatoires en inhibant la COX (Borthakur et *al.*, 2007). Il est généralement utilisé dans les expérimentations animales dans l'étude de l'inflammation induites par divers agents phlogogènes dans le but de comparer ses effets avec ceux des extraits de plantes ou de nouvelles substances synthétiques (Gorzalczany et *al.*, 2011; Ojewole, 2007).

L'administration du diclofénac à une dose de 50 mg/kg prévient de façon significative ($p < 0.001$) l'augmentation du volume de l'œdème de la patte de la souris dès la première heure de $46.39 \pm 2.25\%$ enregistré chez le contrôle à $23.73 \pm 1.00\%$, et durant toutes les heures de relevé pour atteindre une valeur maximale à la troisième heure de $45.89 \pm 3.36\%$ contre $89.65 \pm 2.26\%$ chez le contrôle (Figure N°21 et N°23). Le diclofénac a inhibé l'œdème de façon significative pendant les 5h de mesures et a montré un pic caractéristique à la troisième heure avec un pourcentage d'inhibition de $62.30 \pm 7.71\%$ (Figure N°22 et N°24).

Ces résultats concordent avec les résultats d'autres études (Ara et *al.*, 2010; Ananthi et *al.*, 2010) qui ont suggéré que la molécule de référence agit à la 3^{ème} phase, en inhibant la libération de la prostaglandine. Le diclofénac est connu comme un puissant inhibiteur de la COX (Alam et *al.*, 2011). En analysant la figure N°21, on constate que les pourcentages d'augmentations de l'œdème de l'extrait éthanolique de feuilles de *F. angustifolia* à 100 et 200 mg/kg sont de ($62.26 \pm 1.08\%$, $51.55 \pm 7.61\%$) à la 3^{ème} h et ($45.95 \pm 0.88\%$, $36.90 \pm 1.37\%$) à la 5^{ème} h respectivement, présentant une réduction significative ($p < 0.001$) de l'œdème avec des pourcentages d'inhibitions ($30.24 \pm 2.39\%$, $40.69 \pm 1.95\%$) et ($41.2 \pm 2.027\%$, $52.50 \pm 1.68\%$) aux mêmes intervalles du temps, cependant la réduction de l'œdème a débuté à partir de la 1^{ère} h avec un pourcentage d'inhibition de ($34.22 \pm 1.94\%$, $26.29 \pm 3.84\%$), pour diminuer à la 2^{ème} h ($19.20 \pm 20\%$, 30.31 ± 1.25) respectivement, ce pourcentage augmente d'une manière progressive et atteint son maximum à la 5^{ème} heure.

On remarque que l'extrait de feuilles à 200 mg/kg a exhibé une inhibition de l'œdème plus importante que l'extrait de feuilles à 100 mg/kg durant toutes les heures de mesure. L'administration intra-gastrique de l'extrait de l'écorce aux doses de 100 et 200 mg/kg prévient de façon significative l'évolution de l'inflammation à la 1^{ère} h avec ($35.15 \pm 1.59\%$, $34.55 \pm 1.52\%$ à $p < 0.05$), à 3h ($63.40 \pm 0.84\%$, $59.69 \pm 0.83\%$ à $p < 0.001$), 4h ($56.16 \pm 0.61\%$, $50.72 \pm 2.56\%$ à $p < 0.001$) et 5h ($46.67 \pm 0.98\%$, $43.10 \pm 1.68\%$ à $p < 0.001$) respectivement, mais avec des pourcentages d'inhibitions inférieurs à ceux exhibés par l'extrait de feuilles et le

médicament de référence, avec un maximum d'inhibition à 5^{ème} h (39.86±1.52% et 44.21±3.10%) respectivement.

Les travaux conduits par Lingadurai et *al.*, (2008) confirment nos résultats en rapportant que l'extrait méthanolique des feuilles de *F. floribunda* a exhibé un effet anti-inflammatoire significatif ($p < 0,001$) aux doses de 100 et 200 mg/kg avec des pourcentages d'inhibitions de 42.05 et 51.40% respectivement à la 5^{ème} h, mais inférieur à celui de l'aspirine à la dose de 100 mg/kg (64.48%) à la même heure. Le pourcentage de l'inhibition augmente progressivement pour atteindre son maximum à la 5^{ème} h, et cela concorde avec nos résultats.

Kang et *al.*, (2008) ont démontré que l'extrait méthanolique de *Forsythiae Fructus* (Oléaceae) a réduit significativement l'évolution de l'œdème induit par la carragénine. L'œdème atteint son maximum à la troisième heure avec 3 (56.6±1.7%, $P < 0.01$). L'extrait a exhibé une activité anti-inflammatoire significative à la dose de 100 mg/kg avec (11.8±1.9%, $P < 0.01$), (21.7±0.9%, $P < 0.05$) à la 3^{ème} et la 4^{ème} h respectivement. Cette activité est inférieure à celle de l'ibuprofène utilisé comme médicament de référence à la dose de 10mg/kg avec une activité de (46.8±2.9%, $P < 0.01$), (53.8±3.3%, $P < 0.01$) dans le même intervalle du temps.

Les travaux de El-Ghazaly et *al.*, (1992) ; Okpanyi et *al.*, (1989) sur *Fraxinus excelsior*, avaient démontré que les extraits aqueux et éthanolique de cette plante ont exhibé une activité anti-inflammatoire avec un effet dose-dépendant, comparé au diclofénac.

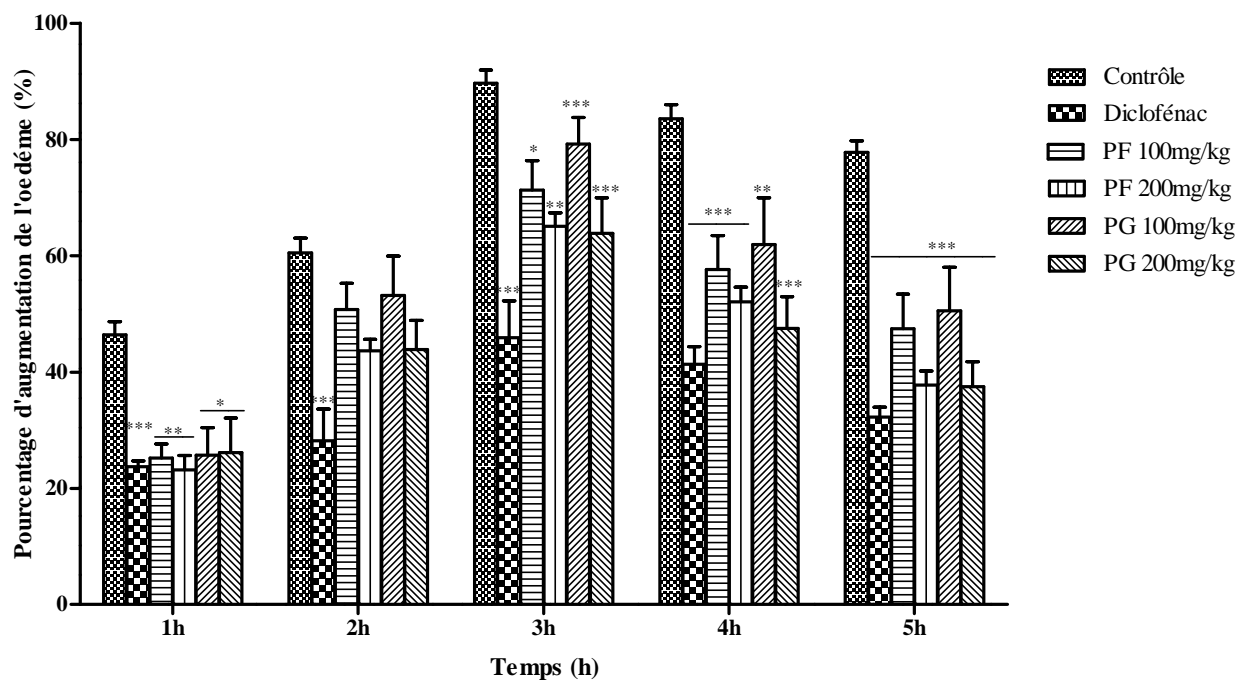


Figure N°23 : Pourcentage d’augmentation de l’œdème induit par la carragénine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de *P. lentiscus*. P.F: *P. lentiscus* (Feuilles), P.G: *P. lentiscus* (Fruits) à 100 et 200 mg/kg. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$. Avec $p^* < 0.05$, $P^{**} < 0.01$ et $p^{***} < 0.001$ indiquent une différence significative par rapport au contrôle.

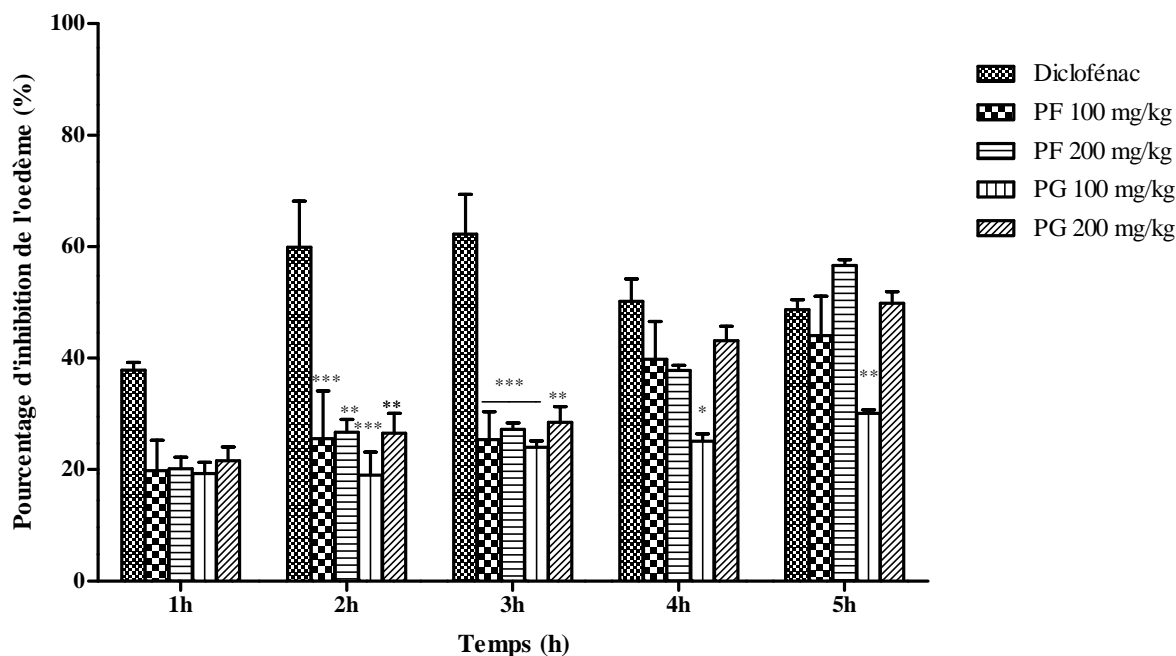


Figure N°24 : Pourcentage d’inhibition de l’œdème induit par la carragénine en fonction du temps chez les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de *P.lentiscus*. P.F: *P. lentiscus* (Feuilles), P.G: *P. lentiscus* (Fruits) à 100 et 200 mg/kg. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$. Avec $p^* < 0.05$, $P^{**} < 0.01$ et $p^{***} < 0.001$ indiquent une différence significative par rapport au Diclofénac.

D'après la figure N° 23, l'extrait éthanolique des feuilles de *P. lentiscus* aux doses de 100 et 200 mg/kg prévient significativement l'évolution de l'œdème après injection de la carragénine 1%, avec des pourcentages de (25.19±2.46%, 23.18±2.49% à p<0.001) à 1h, (57.61±5.85, 52.04±2.56% à p<0.001) à 4h, (47.42±5.97%, 37.73±2.45% à p<0.001) respectivement et atteint le maximum à la troisième heure avec (71.31±5.04 à p<0.05 et 65.05±2.29% à p<0.001) comparé au contrôle qui est de 89.65±2.26% et le diclofénac à 45.89±6.36%. L'extrait a exhibé une inhibition significative de l'inflammation et évolue de manière progressive pour atteindre son maximum à la 5^{ème} h (44.02±7.08%, 56.60±1.09%) pour la dose 100 et 200mg/kg, mais qui reste inférieur à celle du diclofénac (62.3±7.1%) à la 3^{ème} h (Figure N°24).

L'administration orale de l'extrait éthanolique des fruits de *P. lentiscus* aux doses de 100 et 200mg/kg prévient de façon significative l'évolution de l'inflammation (25.70±4.72%, 26.15±5.95% à p<0.05), (61.92±8.04%, 47.48±5.45% à p<0.001) et (50.55±7.44%, 37.49±4.26% à p<0.001) à 1h 4h et 5h respectivement et atteint un pourcentage d'augmentation à la troisième heure (79.24±4.53, 63.88±6.08 à p<0.001) (Figure N°23), mais avec des pourcentages d'inhibitions inférieurs à ceux exhibés par l'extrait des feuilles et le médicament de référence, avec une maximale inhibition à 5^{ème} h (30.09±0.66% et 49.83±2.08%) (Figure N°24).

Nos résultats concordent avec ceux rapportés par les travaux de Orhan et al., (2006). L'extrait éthanolique des feuilles de *Pistacia vera* a exhibé un effet anti-inflammatoire plus important que l'extrait éthanolique de fruit de la même plante à une dose de 250 mg/kg avec des pourcentages d'inhibitions de (14.3%, 5.3%) et (11.5%, 9.3%) respectivement à la 3^{ème} h et 5^{ème} h, inférieur à celui de l'indométacine à la dose de 10 mg/kg (39.7%).

Sclerocarya birrea (Anacardiaceae), a exhibé une activité anti-inflammatoire *in vivo* ; les extraits aqueux et méthanolique à une dose de 500mg/kg ont inhibé l'évolution de l'œdème induit par l'injection subplantaire de la solution d'albumine chez le rat (Ojewole, 2003).

L'extrait aqueux de *Lithrea molleoides* (Anacardiaceae) a exhibé une activité anti inflammatoire plus importante que l'extrait méthanolique de la même plante à la dose de 100mg/kg avec des pourcentages d'inhibition de 52% et 46% respectivement à la 3^{ème} h, et supérieurs à celui de l'indométacine à la dose de 3mg/kg (42%) (Gorzalczany et al., 2011).

L'administration de l'extrait aqueux de l'écorce des racines de *Rhus chirindensis* (Anacardiaceae) aux mêmes doses utilisées dans cette étude ont montré un effet anti-inflammatoire puissant qui augmente progressivement durant les trois heures de mesure avec une inhibition de 28.05% et 42.25% à 100 et 200mg/kg respectivement à la 3^{ème} h et le diclofénac de 99.56% à la même heure à 100mg/kg (Ojewole, 2007).

L'extrait éthanolique des feuilles et de l'écorce de *F. angustifolia*, et l'extrait éthanolique des feuilles et des fruits de *P. lentiscus* testés aux doses de 100 et 200mg/kg ont présenté une activité anti-inflammatoire à effet dose-dépendant, les extraits ont donné un meilleur résultat à 200mg/kg de 56.60%, 52.50%, 49.83% et 44.21% pour les feuilles de *Pistacia*, les de *Fraxinus*, les fruits de *Pistacia* et l'écorce de *Fraxinus* respectivement.

L'effet tardif des extraits éthanolique de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus* peut être expliqué par le fait que ces extraits sont des composés complexes dont le métabolisme est lent comparé au diclofénac qui est une molécule pure dont l'effet est plus rapide, et également son métabolisme.

L'extrait éthanolique des feuilles et de l'écorce de *F. angustifolia*, et des feuilles et des fruits de *P. lentiscus* a montré un puissant effet anti-inflammatoire, durant toute les phases du processus inflammatoire. Ceci indique que l'extrait présente éventuellement son action anti-inflammatoire en inhibant la synthèse, la libération ou l'action de médiateurs inflammatoires, y compris l'histamine, la sérotonine et la prostaglandine connus pour leurs rôles dans l'inflammation aiguë induite par des agents phlogistiques (Sofidiya et al., 2010). Il est probable que cet extrait a plusieurs mécanismes d'actions anti-inflammatoires. Le puissant effet anti-inflammatoire exhibé pourrait être due à la richesse de ces extraits éthanoliques en composés bioactifs, principalement les phénols totaux et les flavonoïdes.

Il a été rapporté dans la littérature que certains composés phénoliques existant dans les différentes espèces du frêne telles que la fraxine et l'esculetin agissent comme des inhibiteurs de l'AMPC phospholipase et de la formation des leucotriènes (Kostova et Issifova, 2007). Cependant l'activité anti-inflammatoire de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus* qui demeurent très exploités dans la médecine traditionnelle, n'a pas fait l'objet d'étude, pour cela on peut suggérer que leur activité anti-œdémateuse est liée à leur composition riche en flavonoïdes et composés phénoliques. Les activités antioxydants et anti-radicalaire des extraits de *P. lentiscus* et de *F. angustifolia* prouvés par des études antérieures (Atmani et al., 2009 ; Berboucha et al., 2010) peuvent être en partie responsables de l'activité anti-inflammatoire.

Plusieurs travaux ont montré que certains composés phénoliques notamment les flavonoïdes et les acides phénoliques contenu dans un végétal possèderaient des propriétés anti-inflammatoires *in vitro* et *in vivo*, divers mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer cet effet expérimentalement, y compris l'inhibition; de la production du monoxyde d'azote, de la phospholipase A2, la COX, la LOX, et la modulation de l'expression des gènes pro-inflammatoires (Ghedira, 2005 ; González-Gallego et *al.*, 2007). D'après Oseni et *al.*, (2013), les flavonoïdes auraient un rôle crucial concernant l'activité anti-inflammatoire, ces composés seraient capables de prévenir et/ou d'atténuer les manifestations du processus inflammatoire, en agissant à différents niveaux.

Ainsi certains types de flavonoïdes (hesperetin, myricetine, wogonine, nobiliten, quercetine) auraient des vertus anti-inflammatoires en agissant sur la synthèse et/ou la production de médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines, NO, TNF α , IL-1 β et les leucotriènes. Leur mode d'action passerait par l'inhibition de l'expression de gènes codants pour des enzymes pro-inflammatoire comme la COX2, la phospholipase A2, la lipooxygénase, la iNOS, l'action sur la transcription de ces gènes indique que ces composés agiraient en supprimant l'activation du facteur de transcription NF-kB. Aussi, la diosine (flavonoïde) exprimerait son potentiel anti-inflammatoire par l'inhibition de l'expression de molécules d'adhérences (contribuent à la migration leucocytaire) telles que l'I-CAM1 et V-CAM1 (Goetz, 2011). Dès lors, les études récentes se sont focalisées sur l'effet de plantes médicinales sur les différents médiateurs libéré ou produit au cours de l'inflammation aiguë.

III.3.2. Méthode de l'inflammation aiguë à l'histamine

Afin d'étudier l'activité anti-inflammatoire de *F. angustifolia* et *P. lentiscus* sur l'histamine (médiateur de l'inflammation), on a testé les extraits éthanoliques, des feuilles et de l'écorce de *F. angustifolia* et des feuilles et graines de *P. lentiscus*, à la dose de 200mg/kg en injectant 0.05ml d'une solution d'histamine 1% fraîchement préparée.

Le développement œdémateux induit par l'histamine sur les différents groupes testés a été observé et mesuré. Les résultats obtenus sont représentés dans les tableaux VI mettant en valeur l'évolution des moyennes du volume des pattes en fonction du temps.

Tableau VI: Volumes des pattes de souris en fonction du temps avant et après injection de l'histamine chez les lots, témoin et traités par le diclofénac et les extraits éthanoliques de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus*.

	AVJ	1h	2h	3h	4h	5h
Contrôle	0,15±0,008	0,21±0,022	0,24±0,011	0,23±0,011	0,22±0,005	0,22±0,005
Diclofénac	0,16±0,018	0,21±0,022	0,22±0,012	0,22±0,012	0,21±0,013	0,18±0,008
FF 200	0,16±0,010	0,21±0,020	0,23±0,019	0,23±0,009	0,22±0,013	0,20±0,013
FE 200	0,16±0,013	0,21±0,02	0,23±0,019	0,22±0,005	0,21±0,012	0,19±0,016
PF 200	0,15±0,021	0,21±0,024	0,23±0,032	0,23±0,011	0,20±0,012	0,20±0,015
PG 200	0,16±0,012	0,22±0,016	0,24±0,016	0,23±0,011	0,21±0,013	0,19±0,020

Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$. F.E: *F. angustifolia* (Ecorce), F.F: *F. angustifolia* (Feuilles), P.F: *P. lentiscus* (Feuilles) et P.G: *P. lentiscus* (Fruits). AVJ : avant injection.

L'injection de 0.05ml de solution de l'histamine à 1% a provoqué une augmentation du volume des pattes de souris en fonction du temps chez les six groupes expérimentaux, induisant ainsi une inflammation visible dès la première heure, le volume de l'œdème augmente jusqu'à atteindre son niveau maximum à la deuxième heure. Cette augmentation étant plus importante chez le groupe contrôle, en comparant aux groupes traités par le diclofénac, l'extrait éthanolique de *F. angustifolia* (feuilles et écorce) et de *P. lentiscus* (feuilles et fruits).

Les volumes mesurés nous ont permis de calculer le pourcentage d'augmentation de l'œdème en fonction du temps au niveau des six lots (Figures N°25), et l'activité anti-inflammatoire des solutions de traitement a été évaluée par la détermination du pourcentage d'inhibition de l'œdème caractéristique de chaque substance testée (Figures N°26).

D'après la figure N°25, on constate que l'inflammation provoquée par l'injection de l'histamine entraîne une augmentation du volume de l'œdème de $48.46 \pm 0.45\%$, $72.92 \pm 0.62\%$, $70.90 \pm 0.59\%$ et $63.23 \pm 0.63\%$, respectivement à 1h, h, 4h et 5h et atteint un pic caractéristique d'une inflammation aigue aux environs de 2 heures de $76.92 \pm 0.58\%$.

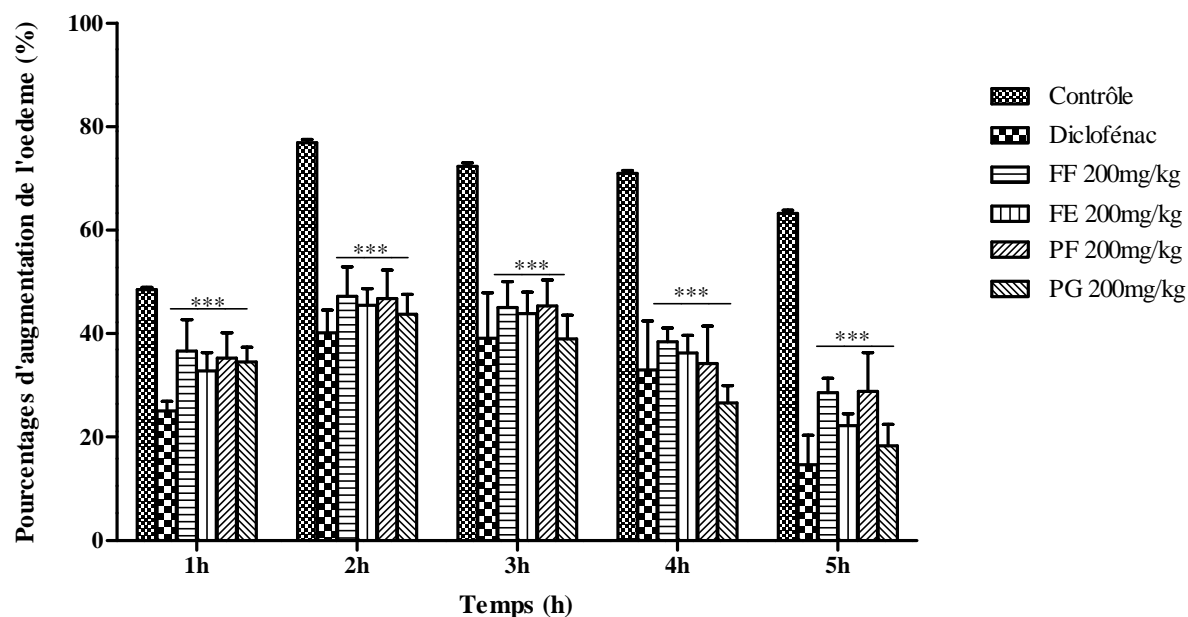


Figure N° 25 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par l'histamine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus*. F.E: *F. angustifolia* (Ecorce), F.F: *F. angustifolia* (Feuilles), P.F: *P. lentiscus* (Feuilles) et P.G: *P. lentiscus* (Fruits) à 200 mg/kg. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$. $p^{***} < 0.001$ indique une différence significative par rapport au contrôle.

L'évolution œdémateuse observée durant les cinq heures de mesure correspond à celle enregistrée dans les travaux entrepris par Masresha et *al.*, (2012) et Mequanint et *al.*, (2013). Il a été montré une évolution œdémateuse similaire, avec un pic atteint à la 2ème heure suivie d'une phase de déclin pour les lots traités avec le standard et les extraits.

Lorsqu'elle est injectée dans le derme, l'histamine provoque une rougeur localisée qui est due à une augmentation du flux sanguin suivie par la formation d'une zone œdémateuse (par augmentation de la perméabilité des capillaires). Ces phénomènes sont observés lorsque la libération locale de l'histamine est provoquée par des stimulations qui évoquent les signes de l'inflammation : la rougeur, la chaleur, l'œdème et la douleur (Jamet et *al.*, 2006).

L'histamine participe au recrutement des éosinophiles et des neutrophiles en induisant l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, P-sélectine) par les cellules endothéliales. De plus, l'histamine peut participer à l'activation des éosinophiles et des macrophages et entraîner la libération de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation (Botturi et Magnan, 2006 ; Jamet et *al.*, 2006 ; Østerud et Olsen, 2014).

L'administration du diclofénac à la dose de 50mg/kg prévient de façon significative ($p < 0.001$) l'évolution de l'œdème au cours du processus inflammatoire. Le pourcentage d'augmentation de l'œdème est de $25.07 \pm 1.83\%$ à la 1^{ère} h, atteint le maximum avec $40.10 \pm 4.56\%$ à la 2^{ème} h et enfin diminue jusqu'à $14.64 \pm 5.69\%$ à la 5^{ème} h, avec une inhibition maximale significative de $59.56 \pm 3.50\%$ à la 3^{ème} h (Figure N°26).

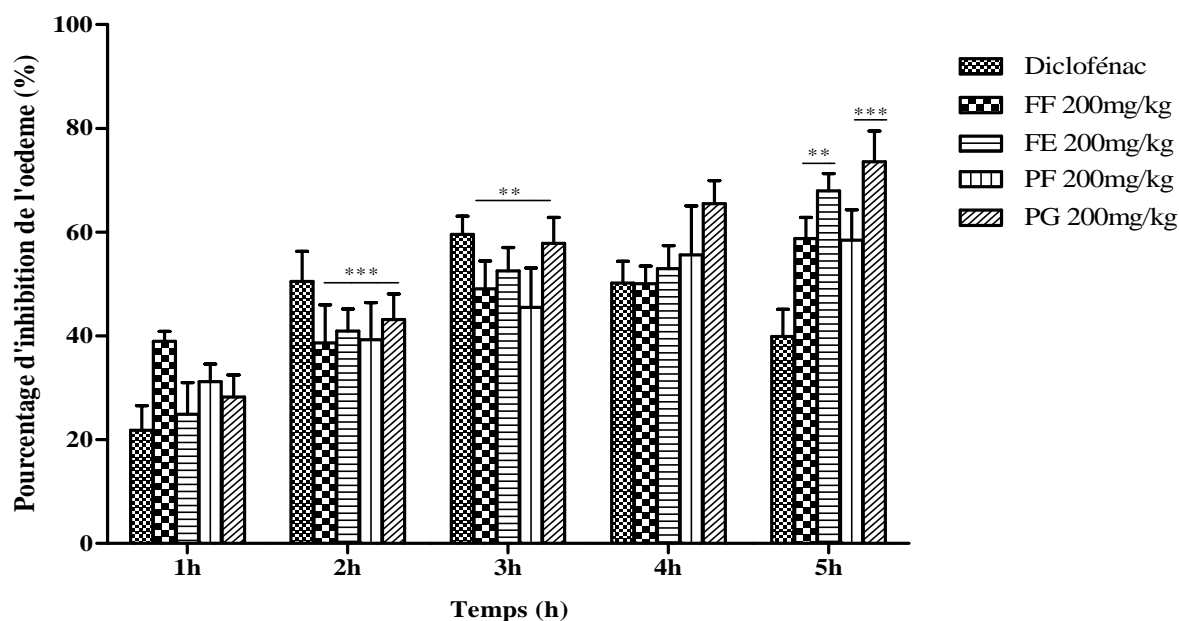


Figure N° 26 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par l'histamine en fonction du temps chez les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de *F. angustifolia*. F.E: *F. angustifolia* et de *P. lentiscus* (Ecorce), F.F: *F. angustifolia* (Feuilles), P.F: *P. lentiscus* (Feuilles) et P.G: *P. lentiscus* (Fruits) à 200 mg/kg. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$. $P^{**} < 0.01$ et $P^{***} < 0.001$ indiquent une différence significative par rapport au Diclofénac.

L'administration de l'extrait éthanolique des feuilles de *F. angustifolia*, à la dose de 200mg/kg a réduit de façon significative ($p < 0.001$) l'augmentation du volume de l'œdème dès la première heure après injection de l'histamine. Les pourcentages d'évolution de l'œdème sont de $47.18 \pm 5.66\%$, $45.05 \pm 5.00\%$ et de $28.56 \pm 2.81\%$ à la 2^{ème} h, 3^{ème} h et 5^{ème} h respectivement, avec une inhibition significative de ($38.65 \pm 7.36\%$, à $p < 0.001$) à la 2^{ème} h et ($49.01 \pm 5.41\%$ à $p < 0.01$) à la 3^{ème} h, et atteint une inhibition maximale à la 5^{ème} h avec ($58.74 \pm 4.07\%$ à $p < 0.001$), mais inférieur à celle enregistrée par le diclofénac et qui est de $59.56 \pm 3.50\%$ à la 3^{ème} h pour la dose de 50mg/kg.

L'administration orale de l'extrait de l'écorce à la dose de 200mg/kg prévient de façon significative ($p < 0,001$) l'évolution de l'inflammation, et cela pendant toute les heures de mesure, le pic est de $45.43 \pm 3.25\%$ à la 2^{ème} h, et réduite à $22.20 \pm 2.30\%$ durant la 5^{ème} h. les pourcentages d'inhibitions donnés par cet extrait sont supérieurs à ceux exhibés par l'extrait éthanolique des feuilles de la même plante et le médicament de référence, avec un maximum d'inhibition de l'inflammation de ($67.93 \pm 3.27\%$, $p < 0.001$) enregistré à la 5^{ème} h.

L'extrait éthanolique des feuilles de *P. lentiscus* à 200mg/kg a réduit significativement ($p < 0.001$) l'inflammation œdémateuse induite par l'histamine tout au long du processus inflammation. Les résultats obtenus sont de $46.75 \pm 5.25\%$ et $45.32 \pm 5.00\%$, à la 2^{ème} h et 3^{ème} h respectivement, l'évolution de l'œdème atteint $28.78 \pm 7.52\%$ à la 5^{ème} h. Cet extrait a exhibé une inhibition significative ($p < 0.001$) de l'œdème dès la 2^{ème} h avec $39.22 \pm 7.17\%$ d'inhibition, et une inhibition maximale à la 5^{ème} h de ($58.42 \pm 5.58\%$, $p < 0.01$) qui est égale à celle donnée par le diclofénac à la 3^{ème} h à la dose de 50mg/kg.

L'extrait éthanolique des fruits de *P. lentiscus* a exhibé une différence significative ($p < 0.001$) face au contrôle durant toute les heures de mesure, en effet l'administration préventive de l'extrait à la dose de 200mg/kg a réduit l'évolution de l'œdème dès la première heure après l'injection de l'histamine de $48.46 \pm 0.45\%$ à $34.52 \pm 2.87\%$, $76.92 \pm 0.58\%$ à $43.76 \pm 3.82\%$ et de $63.23 \pm 0.63\%$ à $18.32 \pm 4.09\%$ à la 1^{ère} h, 2^{ème} h et 5^{ème} h respectivement, avec une inhibition significative ($p < 0.01$) de $57.81 \pm 4.99\%$, très proche de celle exhibé par le diclofénac avec $58.74 \pm 4.07\%$ à la 3^{ème} h, mais l'effet inhibiteur de l'extrait des fruits continu d'augmenter progressivement pour atteindre (73.53 ± 5.90 , $p < 0.001$) à la 5^{ème} h et supérieur à celui exhibé par les feuilles de la même plante.

Les travaux de Das et *al.*, (2008) ont montré que l'arbortristoside-A isolé de l'extrait éthanolique des graine de *Nyctanthes arbortristis* (Oléaceae) administré aux doses de 50 et 75mg/kg, a inhibé de façon significative ($p < 0.001$) l'œdème induit par l'injection de l'histamine de (50.76% , 53.80%), (53.27% , 53.67%) et (51.36% , 54.16%) à 1h, 2h et 3h respectivement, mais inférieurs à celle de l'indométacine (56.20%) à 20mg/kg.

L'administration de l'extrait aqueux de feuilles de *Ocimum suave* (lamiaceae) à la dose de 200mg/kg, et l'acide acétylsalicylique à la dose de 200mg/kg per os prévient de façon significative l'augmentation de l'œdème de la patte de la souris induit par l'injection de 0.05ml de l'histamine à 1% avec des pourcentages d'inhibitions de (36.63% , 33.85%),

(47.35%, 41.86%), (49.77%, 44.75%), (48.51% ; 44.63%) et (45.25%, 43.73%) à la 1^{ère} h, 2^{ème} h, 3^{ème} h, 4^{ème} h et 5^{ème} h respectivement (Masresha *et al.*, 2012).

Les travaux réalisés par Mandal *et al.*, (2000) ont montré que l'extrait des feuilles de *Ficus racemosa* à la même dose utilisée dans notre étude, présente un effet anti-inflammatoire vis-à-vis de l'inflammation induite par l'histamine avec une inhibition de 21.50% et 42.1% pour le phénylbutazone, médicament de référence à 100mg/kg à la 3^{ème} h. L'extrait éthanolique de l'écorce de *Dalbergia lanceolaria* à la dose de 100mg/kg a réduit l'évolution de l'œdème induit par l'histamine sur la patte de souris de 52.17±3.08% à 18.37±3.45% (Kale *et al.*, 2007).

Les extraits de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus* testés ont exhibé un puissant effet anti-inflammatoire avec des pourcentages d'inhibition de 73.53±53%, 67.93±3.27%, 58.74±4.07% et 58.42±5.58% par les fruits de *Pistacia*, l'écorce et les feuilles de *Fraxinus* et les feuilles de *Pistacia* respectivement. Ces résultats démontrent que les plantes utilisées dans cette étude aurait inhibé l'action inflammatoire de l'histamine.

III.3.2. Méthode de l'inflammation aiguë à la sérotonine

Dans le but d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de *F. angustifolia* et *P. lentiscus* sur la sérotonine (médiateur de l'inflammation), les extraits éthanoliques, des feuilles et de l'écorce de *F. angustifolia* et des feuilles et fruits de *P. lentiscus*, ont été testés à la dose de 200mg/kg en injectant 0.05ml d'une solution de sérotonine (1mg/100ml) fraîchement préparée. Le volume de la patte avant et après injection de la sérotonine, a été enregistré chaque heure, pendant cinq heures. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VII.

Tableau VII: Volumes des pattes de souris en fonction du temps avant et après injection de la sérotonine chez les lots, témoin et traités par le diclofénac et les extraits éthanoliques de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus*.

	AVJ	1h	2h	3h	4h	5h
Contrôle	0,13±0,000	0,19±0,000	0,23±0,000	0,25±0,001	0,24±0,010	0,23±0,012
Diclofénac	0,16±0,013	0,23±0,022	0,22±0,014	0,22±0,015	0,20±0,012	0,17±0,016
FF 200	0,17±0,011	0,21±0,013	0,21±0,012	0,23±0,015	0,21±0,012	0,20±0,016
FE 200	0,16±0,010	0,22±0,013	0,23±0,005	0,23±0,016	0,22±0,012	0,21±0,011
PF 200	0,16±0,013	0,22±0,019	0,22±0,015	0,22±0,015	0,22±0,015	0,21±0,012
PG 200	0,16±0,011	0,21±0,016	0,22±0,014	0,23±0,008	0,23±0,005	0,21±0,013

Les résultats sont présentés en moyenne ± SEM pour n = 6. F.E: *F. angustifolia* (Ecorce), F.F: *F. angustifolia* (Feuilles), P.F: *P. lentiscus* (Feuilles) et P.G: *P. lentiscus* (Fruits). AVJ : avant injection.

L'injection de la sérotonine a provoqué une augmentation du volume des pattes en fonction du temps chez les six groupes expérimentaux, cette augmentation étant plus importante chez le groupe contrôle, avec un maximum de 0.25 ± 0.001 ml à partir de la troisième heure, en comparant aux groupes traités par le diclofénac, l'extrait éthanolique des feuilles et l'écorce de *F. angustifolia* et des feuilles et des fruits de *P. lentiscus*.

Les volumes mesurés nous ont permis de calculer le pourcentage d'augmentation de l'œdème en fonction du temps au niveau des six lots (Figures N°27), et l'activité anti-inflammatoire des solutions de traitement a été évaluée par la détermination du pourcentage d'inhibition de l'œdème caractéristique de chaque substance testée (Figures N°28).

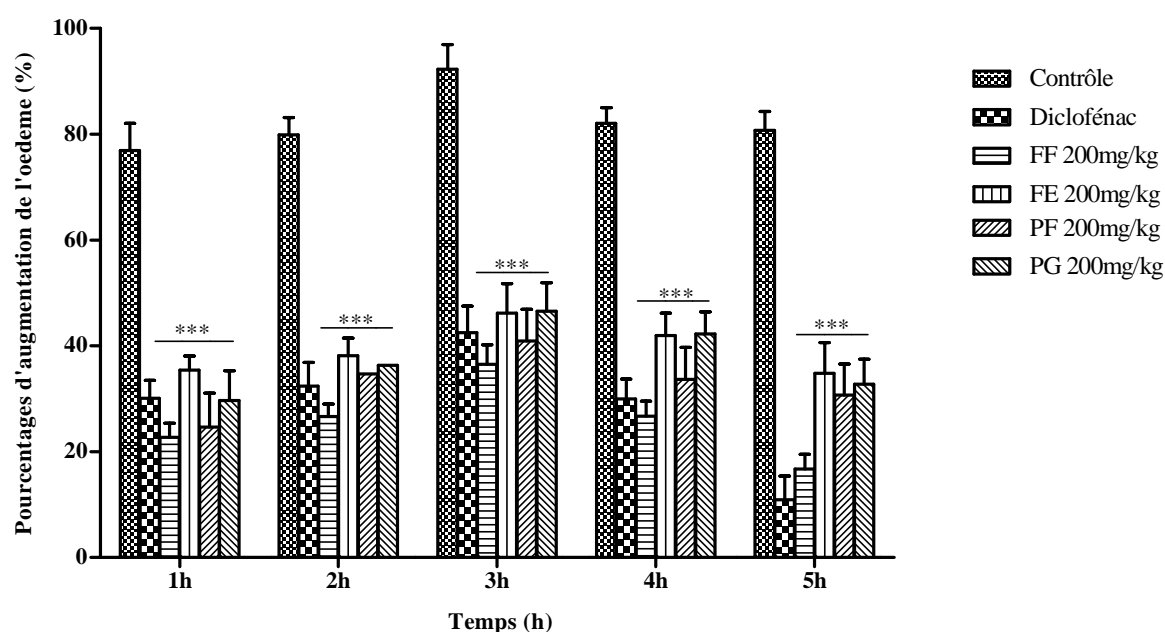


Figure N° 27 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème induit par la sérotonine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus*. F.E: *F. angustifolia* (Ecorce), F.F: *F. angustifolia* (Feuilles), P.F: *P. lentiscus* (Feuilles) et P.G: *P. lentiscus* (Fruits) à 200 mg/kg. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$. $p^{***} < 0.001$ indique une différence significative par rapport au contrôle.

l'inflammation causée par l'injection de la sérotonine entraîne une augmentation du volume de l'œdème de $76.92 \pm 5.13\%$, $79.92 \pm 3.23\%$, $82.05 \pm 2.96\%$ et $80.76 \pm 3.51\%$, respectivement à 1h, 2h, 4h et 5h et atteint un pourcentage maximale aux environs de 3 heures de $92.30 \pm 4.63\%$ (Figure N°27).

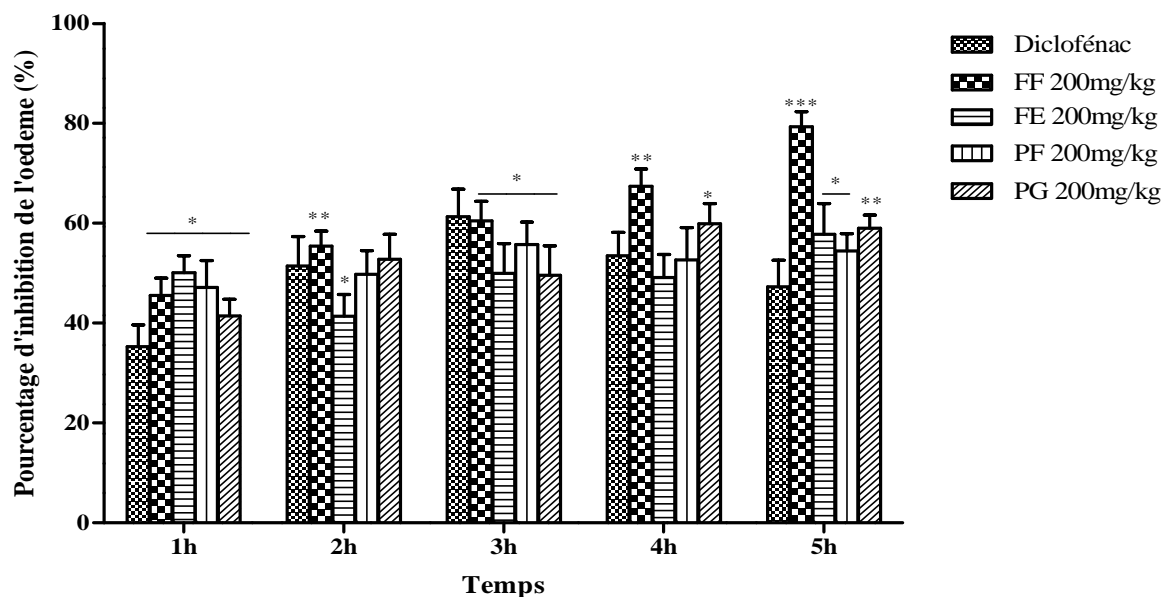


Figure N° 28 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la sérotonine en fonction du temps chez le contrôle, les groupes traités avec le diclofénac et les extraits éthanoliques de *F. angustifolia* et de *P. lentiscus*. F.E: *F. angustifolia* (Ecorce), F.F: *F. angustifolia* (Feuilles), P.F: *P. lentiscus* (Feuilles) et P.G: *P. lentiscus* (Fruits) à 200 mg/kg. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$. $p^* < 0.05$, $p^{**} < 0.01$ et $p^{***} < 0.001$ indiquent une différence significative par rapport au Diclofénac.

L'administration du diclofénac (50mg/kg) a réduit significativement ($p < 0.001$) l'évolution de l'œdème durant toute les phases de $92.30 \pm 4.63\%$ à $42.47 \pm 5.06\%$ à la troisième heure, et a exhibé une inhibition maximale de $61.31 \pm 5.48\%$ à la 3^{ème} à la même heure.

L'extrait des feuilles de *F. angustifolia* à la dose de 200mg/kg prévient de façon significative ($p < 0.001$) l'évolution de l'inflammation et réduit l'œdème de $92.30 \pm 4.63\%$ à $36.53 \pm 3.63\%$ et de $80.76 \pm 3.51\%$ à $16.71 \pm 2.81\%$, à la 3^{ème} h et 5^{ème} h respectivement, et a exhibé un effet inhibiteur significatif dès la première heure, avec ($60.41 \pm 3.94\%$, $p < 0.05$) à la 3^{ème} h similaire à celui exhibé par le diclofénac à la même heure ($61.31 \pm 5.48\%$), mais continu d'augmenter progressivement pour atteindre ($79.31 \pm 3.04\%$, $p < 0.001$) à la 5^{ème} h.

L'administration préventive de l'extrait éthanolique de l'écorce de *F. angustifolia* à 200mg/kg avant l'injection de la sérotonine a réduit l'évolution de l'œdème significativement ($p < 0.001$) dès la première heure de $92.30 \pm 4.63\%$ à $35.43 \pm 2.62\%$ et de $80.76 \pm 3.51\%$ à la 3^{ème} h, avec une inhibition significative ($p < 0.05$) de $50.03 \pm 3.41\%$ et $57.74 \pm 6.14\%$ aux mêmes intervalles du temps. Cependant on remarque que ces pourcentages d'inhibitions sont

inférieurs à ceux exhibés par l'extrait de feuilles de la même plante et le médicament de référence.

L'évolution de l'œdème a été réduite de façon significative ($p < 0.001$) par l'extrait éthanolique des feuilles de *P. lentiscus* à 200mg/kg dès la première heure après injection de 0.05ml de la solution de sérotonine de 76.92 ± 5.13 à $24.64 \pm 6.24\%$, avec une inhibition significative ($p < 0.05$) de $47.16 \pm 5.34\%$ à la même heure, l'augmentation de l'œdème atteint son pic à la 3^{ème} h avec $40.90 \pm 6.02\%$ et une inhibition de ($55.58 \pm 4.52\%$, $p < 0.05$) qui inférieure à celle donnée par le diclofénac. L'extrait des fruits à la même dose donne une évolution de l'œdème maximale à la 3^{ème} h ($46.54 \pm 5.41\%$, $p < 0.001$) avec une inhibition significative ($p < 0.05$) de $49.58 \pm 5.85\%$ à la même heure, l'effet inhibiteur maximal est donné à la 4^{ème} h avec 59.85 ± 4.00 et une réduction de l'inflammation de $82.05 \pm 2.96\%$ à $42.22 \pm 4.19\%$.

L'administration de l'extrait aqueux et chloroforme de feuilles de *Ocimum lamiifolium* (lamiaceae) à la dose de 200 mg/kg, et l'acide acétylsalicylique à la dose de 200mg/kg per os prévient de façon significative l'augmentation de l'œdème de la patte de la souris induit par l'injection de 0.05ml de la sérotonine avec des pourcentages d'inhibitions de 54.19%, 33.72% et 32.60% respectivement (Mequanint et al., 2011). L'extrait méthanolique de l'écorce de racine de *Bauhinia racemosa* à 200mg/kg a présenté une activité anti-inflammatoire avec une inhibition de 45.9%. L'extrait éthanolique des feuilles de la même plante a exhibé une activité anti-inflammatoire importante (Gupta et al., 2005).

Les travaux de Das et al., (2008) ont montré que l'arbortristoside-A isolé de l'extrait éthanolique des graine de *Nyctanthes arbortristis* (Oléaceae) administré aux doses de 50 et 75mg/kg, et l'indométacine à 20mg/kg, ont exhibé une inhibition significative ($p < 0.001$) de l'inflammation induite par la sérotonine de 53.61%, 56.92% et 56.32% respectivement à la troisième heure. Les travaux réalisés par Masresha et al., (2012) ont montré que l'extrait aqueux de *Ocimum suave* à la dose de 200mg/kg exhibe une activité anti-inflammatoire *in vivo* avec une inhibition de 40,64% à la 4^{ème} h. L'acide acétylsalicylique à la même dose a inhibé l'inflammation induite par la sérotonine avec 35.76%.

Tous les extraits utilisés dans cette étude ont exhibé un effet anti-inflammatoire puissant contre la sérotonine. On peut dire que *F. angustifolia* et *P. lentiscus* agissent en inhibant la libération et l'action de la sérotonine, médiateur connu de l'inflammation.

CONCLUSION & PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation à long terme. La substitution de ces traitements synthétiques est une priorité absolue de la communauté scientifique. Dans ce contexte, le recours aux principes bioactifs extraits de plantes médicinales tel que *F. angustifolia* et *P. lentiscus*, devient une voie alternative importante à explorer afin de concevoir de nouvelles molécules efficaces et à moindres effets secondaires. Récemment, le modèle d'œdème inflammatoire aigu de la patte chez la souris induit par un agent phlogistique est devenu un prototype de modèles de douleur inflammatoire localisée permettant de mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire des substances extraites de plantes médicinales.

Les extraits éthanoliques des feuilles et de l'écorce de *F. angustifolia* et des feuilles et fruits de *P. lentiscus*, administrés par voie orale aux doses de 100 et 200mg/kg réduisent de façon significative l'œdème inflammatoire aigu induit par l'injection subplantaire de la carragénine et présentent un effet inhibiteur dose-dépendant. Les extraits ont exhibé un effet anti-inflammatoire puissant, avec une inhibition maximale observée à la sixième heure pour tous les extraits. Les extraits éthanoliques des feuilles et de l'écorce de *F. angustifolia* et des feuilles et des fruits de *P. lentiscus*, à la dose de 200mg/kg, ont inhibé l'effet inflammatoire de l'histamine et de la sérotonine (médiateurs de la première phase de l'inflammation) en prévenant de façon significative l'évolution de l'œdème induit par ces derniers.

Ces résultats montrent une efficacité comparable à celle du traitement par un AINS, ce qui confirme la validité de l'indication de ces deux plantes en médecine traditionnelle pour prévenir les processus inflammatoires. Les résultats obtenus à l'issue des tests anti-inflammatoires montrent que les extraits testés agissent en inhibant la synthèse et/ou l'action de l'histamine et la sérotonine, aussi leur action sur la synthèse des prostaglandines ne doit pas être négligée. La richesse des extraits éthanoliques des deux plantes en composés phénoliques dont l'activité anti-inflammatoire a été prouvée par plusieurs études peut justifier cette activité.

D'autres études complémentaires sont à envisager dans le but de fractionner et d'identifier les substances actives aux potentiels anti-inflammatoires. En effet, il serait intéressant de fractionner les extraits afin d'identifier les molécules responsable de l'effet anti-inflammatoire observé et d'en déterminer le mode d'action dans le but d'une application pharmaceutique.

A decorative horizontal border resembling a scroll, with a vertical line on the left side that curves at the top and bottom, and a small circular detail at the top right corner.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

References bibliographiques

- Abdelwahed, A.; Bouhleb, I.; Skandrani, I.; Valenti, K.; Kadri, M.; Guiraud, P. and Chekir-Ghedira, L. (2007). Study of antimutagenic and antioxidant activities of Gallic acid and 1, 2, 3, 4, 6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*: Confirmation by microarray expression profiling. *Chemico-biological interactions*, 165(1): 1-13.
- Ait Said. S.; Fernandez, C.; Greff, S.; Torre, F.; Derridj, A.; Gauquelin, T. and Mevy, J.P. (2011). Inter-Population Variability of Terpenoid Composition in Leaves of *Pistacia lentiscus* L. from Algeria: A Chemoecological Approach. *Molecules*, 16: 2646-2657.
- Alam K.; Pathak D. and Ansari S. H. (2011). Evaluation of Anti-inflammatory Activity of *Ammomum subulatum* Fruit Extract. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 3: 35-37.
- Amhamdi, H.; Aouinti, F.; Wathelet, J.P. and Elbachiri, A. (2009). Chemical Composition of the Essential Oil of *Pistacia lentiscus* L. from Eastern Morocco. *Rec. Nat. Prod*, 3(2): 90- 95.
- Amezouar, F.; Badri, W.; Hsaine, M.; Bourhim, N. and Fougrach, H. (2013). Evaluation des activités antioxydante et anti-inflammatoire d'*Erica arborea* L. du Maroc. *Pathologie Biologie*, 61: 254–258.
- Ananthi S.; Raghavendran H. R. B.; Sunil A. G.; Gayathri V.; Ramakrishnan G. and 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: 187–192.
- Ara, A.; Arifuzzaman, M.; Ghosh, C. K.; Hashem, M. A.; Ahmad, M. U. Bachar, S. C. and Sarker, S. D. (2010). Anti-inflammatory activity of *Adenantha pavonina* L., Fabaceae, in experimental animals. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(6): 929-932.
- Asehnoune, K. and Édouard, A. (2006). Réponse inflammatoire et polytraumatisme: mise au point, Inflammatory response and polytrauma: an update. *Réanimation*, 15: 568–575.
- Atmani, D.; Chaher, N.; Barboucha, M.; Ayouni, K.; Lounis, H.; Boudaoud, H.; Debbache, N. and Atmani, D. (2009). Antioxydant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chemistry*, 112: 303-309.
- Azaizeh, H.; Halahleh F.; Abbas, N.; Markovics, A.; Muklada, H.; Ungar, E. D. and Landau, S. Y. (2013). Polyphenols from *Pistacia lentiscus* and *Phillyrea latifolia* impair the exsheathment of gastro-intestinal nematode larvae. *Veterinary Parasitology*, 191: 44– 50.

- Balan, K.V.; Prince, J.; Hana, Z.; Dimas, K.; Cladaras, M.; Wyche, J.H.; Sitaras, N. M. and Pantazis, P. (2007). Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated in vitro with constituents of a product derived from *Pistacia lentiscus* L. var. chia. *Phytomedicine*, 14: 263–272.
- Bannwarth, B. (2005). Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. Anti-inflammatory therapy. Place of conventional NSAIDs and coxibs. *EMC-Médecine*, 2: 524–531.
- Beloued, A. (2009). Les plantes médicinales d'Algérie, technicien supérieur, département de botanique à l'institut national agronomique d'El-Harrach-Alger, 5^{ème} édition, *Ed office des publications universitaires*, p: 100.
- Benhammou, N.; Bekkara, F.A. and Panovska, T.K. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2(2): 22-28.
- Bensettiti, F. and Barbéro, M. (2009). Les frênaies thermophiles à *Fraxinus angustifolia* un habitat d'intérêt communautaire (UE 91B0) du sud de la France. Présentation et synthèse à l'échelle du domaine méditerranéen. *Rapport SPN 2009*: 1-50.
- Berboucha, M.; Ayouni, K.; Atmani, D.; Atmani, D. and Benboubetra, M. (2010). Kinetic study on the inhibition of xanthine oxidase by extracts from two selected Algerian plants traditionally used for the treatment of inflammatory disease. *J. Med. Food*, 13 (4): 1-9.
- Bhourri, W.; Derbel, S.; Skandrani, I.; Boubaker, J.; Bouhlel, I.; B. Sghaier, M.; Kilani, S.; Mariotte, A. M.; Dijoux-Franca, M. G.; Ghedira, K. and Chekir-Ghedira, L. (2010). Study of genotoxic, antigenotoxic and antioxidant activities of the digallic acid isolated from *Pistacia lentiscus* fruits. *Toxicology in Vitro*, 24: 509–515.
- Bisht, K.; Wagner, K. H. and Bulmer, A. C. (2010). Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto- and DNA-protective dietary compounds. *Toxicology*, 278(1) : 88-100.
- Blain, H.; Jouzeau, J. Y.; Netter, P. and Jeandel C. (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *Rev Méd Interne*, 21: 978-988.
- Borthakur, A.; Bhattacharyya, S.; Pradeep, K.; Dudeja, H. and Tobacman, J. K. (2007). Carrageenan induces interleukin-8 production through distinct Bcl10 pathway in normal human colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 292: 829-838.

- Botturi, K. and Magnan, A. (2006). L'histamine, une nouvelle cytokine du lymphocyte T ? Histamine: a new T lymphocyte cytokine?. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 46 : 640–647.
- Boustia, D. and Ennabili, A. (2011). L'Institut national des plantes médicinales et aromatiques au service du développement de la phytothérapie au Maroc. *Pharmacognosie. Phytothérapie*, 9: 297-303.
- Bruneton, J. (2009). *Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales*. Edition Tec et Doc. Paris, p: 262-279.
- Calis, I.; Hosny, M.; Khalifa, T. and Nishibe, S. (1993). Secoiridoids from *Fraxinus angustifolia*. *Phytochemistry*, 33(6): 1453-1456.
- Calis, I.; Hosny, M. and Lahloub, M.F. (1996). A secoiridoid glucoside from *Fraxinus angustifolia*. *Phytochemistry*, 41(6): 1557.-1562
- Carey, M. W.; Rao, N. V.; Kumar, B. R. and Mohan, G. K. (2010). Anti-inflammatory and analgesic activities of methanolic extract of *Kigelia pinnata* DC flower. *Journal of Ethnopharmacology*, 130: 179–182.
- Castro-Diez, P.; Villar-Salvador, P.; Perez-Rontome, C.; Maestro-Martinez, M. and Montserrat-Marti, G. (1998). Leaf morphology, leaf chemical composition and stem xylem characteristics in two *Pistacia* (Anacardiaceae) species along a climatic gradient. *Flora*, 193: 195-202.
- Chao, J.; Lu, T. C.; Liao, J. W.; Huang, T. H.; Lee, M. S.; Cheng, H. Y.; Ho, L. K.; Kuo, C. L. and Peng, W. H. (2009). Analgesic and anti-inflammatory activities of ethanol root extract of *Mahonia oiwakensis* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 125: 297–303.
- Chevalier, X.; Flipo, R. ; Goupille, P. and Schaefferbeke, T. (2005). Précis de rhumatologie. COFER, Elsevier Masson, p: 340 -345.
- Chou, W.W.; Wang, Y. S.; Chen, K. C.; Wu, J. M.; Liang, C. L. and Juo, S.H. H. (2012). Tannic acid suppresses ultraviolet B-induced inflammatory signaling and complement factor B on human retinal pigment epithelial cells. *Cellular Immunology* 273: 79–84.
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agent. *Clinical Microbiology Reviews*. 12: 568-571.
- Crouzilles, C. and Siebert, C. (2010). Processus inflammatoires et infectieux. Italie: Elsevier Masson, p: 25-134.
- Das, S.; Sasmal, D. and Basu, S. P. (2008). Anti-inflammatory and antinociceptive activity of arbortrioside-A. *Journal of ethnopharmacology*, 116(1): 198-203.

- Dedoussis , G. V. Z.; Kaliora , A. C.; Psarras , S.; Chiou, N.; Mylona, N.; Papadopoulos, N. G. and Andrikopoulos, N. K. (2004). Antiatherogenic effect of *Pistacia lentiscus* via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression. *Atherosclerosis*, 174: 293–303.
- Dejean, C. and Richard, D. (2013). Mécanismes d’action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*, 34 : 264–268.
- Dellai, A.; Souissi, H.; Borgi, W.; Bouraoui,A. and Chouchane. N. (2013). Antiinflammatory and antiulcerogenic activities of *Pistacia lentiscus L.* leaves extracts. *Industrial Crops and Products*, 49: 879– 882.
- Delporte , C.; Backhouse, N.; Erazo, S.; Negrete, R.; Vidal, P.; Silva, X.; Lopez-Perez , J.L.; San Feliciano, A. and Munoz, O. (2005). Analgesic and anti-inflammatory properties of *Proustia pyrifolia*. *Journal of Ethnopharmacology*, 99: 119–124.
- Devillier, P. (2004). Effets additifs et synergiques entre les médicaments anti-inflammatoires de l’asthme. Synergic effects of anti-inflammatory drugs in asthma. *Archives de pédiatrie*, 11: 65-70.
- Diaz, A.; Abad, M.; Fernandez, L.; Recuero, C.; Villaescusa, L.; Silvan, A. and Bermejo, P. (2001). Lignan and phenylpropanoid glycosides from *Phillyrea latifolia* and their *in vitro* anti-inflammatory activity. *Planta Medica*, 67 (3): 219-223.
- Diebold, J.; Molina, T.; Bigorgne, C.; Audouin, J. and Le Tourneau, A. (1995). Les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire. *Revue Francaise des Laboratoires*, 1995(276): 21-26.
- Djerroumi, A. and Nacef, M. (2004). 100 plantes médicinales d’Algérie. *Palais de livre*, pp : 45-110.749.
- Dorward, D.A.; Lucas, C.D.; Rossi, A.G.; Haslett, C. and Dhaliwal, K. (2012). Imaging inflammation: Molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology & Therapeutics*, 135:182–199.
- Duru, M. E.; Cakir, A.; Kordali, S.; Zengin, H.; Harmandar, M.; Izumi, S. and Hirata, T. (2003). Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three *Pistacia* species. *Fitoterapia*, 74: 170–176.
- Eddouks, M.; Maghrani, M.; Zeggwagh, N. A.; Haloui, M. and Michel, J.B.(2005). *Fraxinus excelsior L.* evokes a hypotensive action in normal and spontaneously hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 99: 49–54.
- Elling, B.; Rothenberg, M. A.; Elling, K. M. and Pollak, A. N. (2006). Paramedic: Pathophysiology. *Jones & Bartlett Publishers, inc. USA*. P: 181.

- El-Ghazaly, M.; Khayyal, M. T.; Okpanyi, S. N. and Arens-Corell, M. (1992). Study of the anti-inflammatory activity of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior*. *Arzneimittel-forschung*, 42(3): 333-336.
- Franco, D.; Robertson, R. and Locksley, C. (2009). La repense immunitaire et les maladies infectieuses et inflammatoires. *Masson*, p: 80-85.
- Fraxigen (2005). Ash species in Europe: biological characteristics and practical guidelines for sustainable use. Oxford Forestry Institute, University of Oxford, UK. p: 128
- Funakoshi-Tago, M.; Nakamura, K.; Tago, K.; Mashino, T. and Kasahara, T. (2011). Anti-inflammatory activity of structurally related flavonoids, Apigenin, Luteolin and Fisetin. *International Immunopharmacology*, 11: 1150–1159.
- Goetz, P. (2011). Phytothérapie de l'inflammation (partie I). *Phytothérapie*, (9): 310-317.
- Goldman-Mottet, S. (2004). Utilisations, toxicité et effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Thèse de doctorat. École nationale vétérinaire d'alfort. P: 90.
- González-Gallego, J.; Sánchez-Campos, S.; and Tunon, M. J. (2006). Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutricion Hospitalaria*, 22(3): 287-293.
- Gorzalczany, S.; López, P.; Acevedo, C. and Ferraro, G. (2011). Anti-inflammatory effect of *Lithrea molleoides* extracts and isolated active compounds. *Journal of ethnopharmacology*, 133(3): 994-998.
- Ghedira, K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 3(4): 162-169.
- Guemouri, L.; Artur, Y.; Herbeth, B.; Jeandel, C.; Ceny, G. and Siest, G. (1991). Biological variability of superoxyde dismutase, glutathione peroxydase, and catalase in blood. *Clin Chem*, 37: 1932–7.
- Guilpain, P. and Le Jeune, C. (2012). Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes. *La Presse Médicale*, 41(4): 378-383.
- Gupta, M.; Mazumder, U. K.; Kumar, R. S.; Gomathi, P.; Rajeshwar, Y.; Kakoti, B. B. and Selven, V. (2005). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of methanol extract from *Bauhinia racemosa* stem bark in animal models. *Journal of ethnopharmacology*, 98(3): 267-273.
- Gupta, M.; Mazumder, UK.; Gomathi, P. and Thamil Selvan, V. (2006). Antiinflammatory evaluation of leaves of *Plumeria acuminata*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6 (36): 1-6.

- Haeffner- Cavaillon, N. (1998). La réponse inflammatoire. Première partie. *Rev Méd Interne*, 19 :585-588.
- Hagerman, A. E. and Butler, L. G. (1978). Protein precipitation method for the quantitative determination of tannins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 26(4): 809-812.
- Han, X.; Shen, T. and Lou, H. (2007). Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 8: 950-988.
- Hemamalini, K.; Prasad, B; Naik, K. and Ashok, P. (2010). Anti inflammatory and analgesic effect of methanolic extract of *Anogeissus acuminata* leaf. *Int J Pharm Biomed Res*, 1(3): 98-101.
- Iossifova, T.; Kostova, I. and Evstatiev, L. N. (1997). Secoiridoids and Hydroxycoumarins in Bulgarian *Fraxinus* Species. *Biochemical Systematics and Ecology*, 25(3): 271-274.
- Jacqz-Aigrain, E. and Guillonnet, M. (1998). Traitement de la fièvre par l'acide acétylsalicylique. *Journal de pédiatrie et de puericulture*, 10(3): 136-143.
- Jamet, A.; Botturi, K.; Diquet, B. and Mollimard, M. (2006). Histamine : le rôle du médiateur. The role of histamine as a mediator. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 46: 474–479.
- Janakat, S. and Al-Merie, H. (2002). Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*. *Journal of ethnopharmacology*, 83(1): 135-138.
- Jouzeau, J.Y.; Daouphars, M.; Benani, A. and Netter, P. (2004). Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenterol Clin Biol*, 28:7-17.
- Kahkonen, M, P.; Hopia, A.I.; Vuorela, H.J.; Rauha, J.P.; Pihlaja, K.; Kujala, T.S. and Heinonen, M. (1999).Antioxidant Activity of Plant Extracts Containing Phenolic Compounds. *J. Agric. Food Chem*, 47: 3954-3962.
- Kale, M.; Misar, A. V.; Dave, V.; Joshi, M. and Mujumdar A. M. (2007). Anti-inflammatory activity of *Dalbergia lanceolaria* bark ethanol extract in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 112(1): 300–304.
- Kang, H. S.; Lee, J. Y. and Kim, C. J. (2008). Anti-inflammatory activity of arctigenin from *Forsythiae Fructus*. *Journal of ethnopharmacology*, 116(2): 305-312.
- Khabbal, Y.; El Cadi, M. A.; Alaoui, K.; Faouzi, M. A. and Cherrah, Y. (2006). Activité anti-inflammatoire de *Zygophyllum gaetulum*. *Phytothérapie*, 4(5): 227-229.
- Kordali, S.; Cakir, A.; Zengin, H. and Duru, M. E. (2003). Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey. *Fitoterapia*, 74(1): 164-167.

- Kostova, I. and Iossifova, T. (2007). Chemical components of *Fraxinus* species. *Fitoterapia*, 78: 85–106.
- Kubera, M.; Obuchowicz, E.; Goehler, L.; Brzeszcz, J. and Maes, M. (2011). In animal models, psychosocial stress-induced (neuro) inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35: 744–759.
- Kundu, J. K. and Surh, Y. J. (2012). Emerging avenues linking inflammation and cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(9): 2013-2037.
- Lattanzio F.; Greco E.; Carretta D.; Cervellati R.; Govoni P. and Speroni E. (2011). In vivo anti-inflammatory effect of *Rosa canina* L. extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 137: 880–885.
- Le Bars, D. and Adam, F. (2002). Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation, Elsevier Masson*, 21(4): 315-335.
- Levoine, N.; Chrétien, F.; Lapique, F. and Chapleur, Y. (2002). Synthesis and Biological Testing of Acyl-CoA–Ketoprofen Conjugates as Selective Irreversible Inhibitors of COX-2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10: 753–757.
- Liao, J. C.; Deng, J. S.; Lin, Y. C.; Lee, C. Y.; Lee, M. M.; Hou, W. C. and Huang, G. J. (2012). Antioxidant, Antinociceptive, and Anti-Inflammatory Activities from *Actinidia callosa* var. *callosa* In Vitro and In Vivo. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- Lingadurai, S.; Nath, L. K.; Kar, P. K.; Besra, S. E. and Joseph, R. V. (2008). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of methanolic extract of the leaves of *Fraxinus floribunda* Wallich. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 4(4): 411-416.
- Longo, L.; Scardino, A. and Vasapollo, G. (2007). Identification and quantification of anthocyanins in the berries of *Pistacia lentiscus* L., *Phillyrea latifolia* L. and *Rubia peregrina* L. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 8: 360–364.
- Lu, T. C.; Ko, Y. Z.; Huang, H. W.; Hung, Y. C.; Lin, Y. C. and Peng, W. H. (2007). Analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous extract from *Glycine tomentella* root in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 113(1): 142-148.
- Maksimovic, Z.; Malencic, N. and Kovacevic, N. (2005). Polyphenol contents and antioxidant activity of *Maydis stigma* extracts. *Bioresource technology*, 96(8): 873-877.
- Male, D., (2005). Immunologie aide-mémoire illustré. *Boek et Lacier*, 143p.

- Male, D.; Jonathan, B.; David, B.; Rott, D. and Ivan, R. (2007). Immunologie. Paris: Elsevier Masson. Dragos, B, p: 141-159.
- Mandal, S. C.; Maity, T. K.; Das, J.; Saba, B. P. and Pal, M. (2000). Anti-inflammatory evaluation of *Ficus racemosa* Linn. leaf extract. *Journal of ethnopharmacology*, 72(1): 87-92.
- Marret, E. and Bonnet, F. (2007). L'usage des anti-inflammatoires en périopératoire : quelle preuve de leur utilité et de leur innocuité ?. Perioperative anti-inflammatory drug use: which evidences for their utility and safety?. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 26: 535–539.
- Masresha, B.; Makonnen, E. and Debella, A. (2012). *In vivo* anti-inflammatory activities of *Ocimum suave* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 142: 201–205.
- Mequanint, W.; Makonnen, E. and Urga, K. (2011). *In vivo* anti-inflammatory activities of leaf extracts of *Ocimum lamiifolium* in mice model. *Journal of Ethnopharmacology*, 134: 32–36.
- Miossec, P. (2003). Physiopathologie de l'inflammation. *La Revue Du Praticien*, 5(3): 1–7.
- Modica, M.; Vanhems, P. and Tebib, J. (2005). Anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques et inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 : comparaison de deux populations de patients traités en ambulatoire, en juin 2002, dans le département de l'Ain. Comparison of conventional NSAIDs and cyclooxygenase-2 inhibitors in out patients. *Revue du Rhumatisme*, 72: 813–819.
- Morteau, O. (2000). Prostaglandins and Inflammation: the Cyclooxygenase Controversy. *Archivum Immunologiae & Therapiae Experimentalis*, 48: 473–480.
- Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1): 21-29.
- Naczki, M. and Shahidi, F. (2004). Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of Chromatography A*, 1054(1): 95-111.
- Naveau, B. (2005). Dual Inhibition of Cyclo-oxygenases and 5-Lipoxygenase: a Novel Neutrophils Therapeutic Approach to Inflammation?. *Joint Bone Spine*, 72: 199–201.
- Nahida, A. S. and Siddiqui, A. N. (2012). Pistacia lentiscus: a review on phytochemistry and pharmacological properties. *Int J Pharmacy and Pharmaceutical Sci*, 4.
- Ogawa, Y. and Calhoun, W. J. (2006). The role of leukotrienes in airway inflammation. *Journal of allergy and clinical immunology*, 118(4): 789-798.
- Ojewole, J. A. (2003). Evaluation of the analgesic, anti-inflammatory and anti-diabetic properties of *Sclerocarya birrea* (A. Rich.) Hochst. stem-bark aqueous extract in mice and rats. *Phytotherapy Research*, 18(8): 601-608.

- Ojewole, J. A. (2007). Analgesic, anti-inflammatory and hypoglycaemic effects of *Rhus chirindensis* (Baker F.) [Anacardiaceae] stem-bark aqueous extract in mice and rats. *Journal of ethnopharmacology*, 113(2): 338-345.
- Okpanyi, S. N.; Schirpke-von Paczensky, R. and Dickson, D. (1989). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect of various plant extracts and their combinations in an animal model. *Arzneimittel-Forschung*, 39(6): 698-703.
- Orhan, I.; Küpeli, E.; Aslan, M.; Kartal, M. and Yesilada, E. (2006). Bioassay-guided evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of pistachio, *Pistacia vera* L. *Journal of ethnopharmacology*, 105(1): 235-240.
- Oseni, L. A.; Amiteye, D.; Antwi, S.; Tandoh, M. and Aryitey, G.M. (2013). Preliminary in vivo evaluation of anti-inflammatory activities of aqueous and ethanolic whole plant extracts of *Phyllanthus fraternus* on Carrageenan-induced Paw Oedema in Sprague-Dawley Rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(03): 062-065.
- Owen, P. L. and Johns, T. (1999). Xanthine oxidase inhibitory activity of Northeastern North America plant remedies used for gout. *Journal of Ethnopharmacology*, 64: 149-160.
- Park, H. H.; Lee, S.; Son, H. Y.; Park, S. B.; Kim, M. S.; Choi, E. J. and Kim, S. H. (2008). Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. *Archives of pharmacal research*, 31(10): 1303-1311.
- Pasquier, C. (1995). Stress oxydatif et inflammation. *Revue Française des Laboratoires*, 276: 87- 92.
- Panthong, A.; Norkaew, P.; Kanjanapothi, D.; Taesotikul, T.; Anantachoke, N. and Reutrakul, V. (2007). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the extract of gamboge from *Garcinia hanburyi* Hook f. *Journal of ethnopharmacology*, 111(2): 335-340.
- Popper, H.; Picher, O. and Auer, H. (1982). Reduction of carrageenan, bradykinin and histamine-induced acute inflammation by experimental eosinophilia in rats. *Immunology*, 46(3), 589.
- Ratnasooriya, W. D.; Deraniyagala, S. A.; Bathige, S. D. N. K.; Goonasekara, C. L. and Jayakody, J. R. A. C. (2005). Antinociceptive action of aqueous extract of the leaves of *Ixora coccinea*. *Acta Biologica Hungarica*, 56(1): 21-34.
- Ravat, F.; Payre, J.; Peslages, P.; Fontaine, M. and Sens, N. (2011). La brûlure: une pathologie inflammatoire. Burn: An inflammatory process. *Pathologie Biologie*, 59: 63–72.
- Raymondjean, M. (2007). Les mécanismes de l'inflammation périphérique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007(389): 21-28.

- Rodríguez-Pérez, C.; Quirantes-Piné, R.; Amessis-Ouchemoukh, N.; Madani, K.; Segura-Carretero, A. and Fernández-Gutierrez, A. (2013). A metabolite-profiling approach allows the identification of new compounds from *Pistacia lentiscus* leaves. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 77:167–174.
- Rodrigues, J. G.; Edfranck, S. O.; Vanderlei, M. M.; Silva Ianna, W. F.; Araújo Ismael, N. L.; Queiroz Gabriela, A.; Paula Ticiana, M.; Abreu, N.; Ribeiro, A.; Mirna, M.; Helláda, V.; Chaves, V. L.; Roberta, J. B.; Helena, S. A. and Monteiro, S. (2012). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of a sulfated polysaccharide isolated from the green seaweed *Caulerpa cupressoides*. *Pharmacological Reports*, 64: 286-292.
- Romani, A.; Pinelli, P.; Galardi, C.; Mulinacci, N. and Tattini M. (2002). Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoids glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia lentiscus* L. *Phytochem. Anal.*, 13: 79-86.
- Rotelli, A. E.; Guardia, T.; Juárez, A. O.; De la Rocha, N. E. and Pelzer, L. E. (2003). Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological research*, 48(6): 601-606.
- Roumestan, C.; Gougat, C.; Jaffuel, D. and Mathieu, M. (2004). Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques Glucocorticoids and their receptor: mechanisms of action and clinical implications. *La revue de médecine interne*, 25: 636–647.
- Rousselet, M. C.; Vignaud, J. M.; Hofman P. and Chatelet, F. P. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire, (Chapitre 3). *Copyright AFECAP*, 1-75.
- Sharififar, F.; Khazaeli, P.; Alli, N.; Talebian, E.; Zarehshahi, R. and Amiri, S. (2012). Study of antinociceptive and anti-inflammatory activities of certain Iranian medicinal plants. *J Intercult Et hnopharmacol*, 1(1): 19-24.
- Sofidiya, M. O.; Odukoya, O. A.; Adedapo, A. A.; Mbagwu, H. O. C.; Afolayan, A. J. and Familoni, O. B. (2010). Investigation of the anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Hymenocardia acida* Tul. (Hymenocardiaceae). *African Journal of Biotechnology*, 9(49): 8454-8459.
- Solanki, H. K.; Shah, D. A.; Maheriya, P. M. and Patel, C. A. (2015). Evaluation of anti-inflammatory activity of probiotic on carrageenan-induced paw edema in Wistar rats. *International journal of biological macromolecules*, 72: 1277-1282.
- Soubrier, M.; Rosenbaum, D.; Tatar, Z.; Lahaye, C.; Dubost, J.J. and Mathieu, S. (2013). Anti-inflammatoires non stéroïdiens et vaisseaux. *Revue du Rhumatisme*, 80: 204–208.
- Stevens, A. and Lowe, J. S. (1997). Human histology. London: *Mosby*, p: 117-258.

- Tellier, A.; Mahboub, N.; Boudjeneh, S.; Siboukeur, K. and Moulti-Mati, F. (2010). Optimisation des conditions d'extraction des polyphénols de dattes lyophilisées (*Phoenix dactylifera*). *Annales des Sciences et Technologie*, 2 : 2-8.
- Thieffn, G. (2003). Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose: Complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 27(5): 498-510.
- Timour, Q. (2008). Les anti-inflammatoires: avantages et inconvénients des AINS versus corticoïdes. *Medecine buccale*, 10: 189-195.
- Triantafyllou, A.; Chaviaras, N.; Sergentanis, T.N.; Protopapa, E. and Tsaknis, B. (2007). Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 43–49.
- Vodovotz, Y.; Constantine, G.; Rubin, J.; Csete, M.; Voit, E.O. and An, G. (2009). Mechanistic simulations of inflammation: Current state and future prospects. *Mathematical Biosciences*, 217: 1–10.
- Wallander, E. (2008). Systematics of *Fraxinus* (Oleaceae) and evolution of dioecy. *Plant Syst Evol*, 273: 25–49.
- Weill B. and Batteux F. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. *De Boeck. France*. 312p.
- Wichtl, M. and Anton, R. (2003). Plantes thérapeutiques. *In Lavoisier*. TEC and DOC. Paris. p: 687.
- Yang, Y. I.; Shin, H. C.; Kim, S. H.; Park, W. Y.; Lee, K. T. and Choi, J. H. (2012). 6, 6'-Bieckol, isolated from marine alga *Ecklonia cava*, suppressed LPS-induced nitric oxide and PGE2 production and inflammatory cytokine expression in macrophages: The inhibition of NFκB. *International immunopharmacology*, 12(3): 510-517.
- Yonathan M.; Asres K.; Assefa A. and Bucar F. (2006). In vivo anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Cheilanthes farinose*. *Journal of Ethnopharmacology*, 108: 462–470.
- Zhang, F.; Liu, J. and Shi, J. S., (2010). Anti-inflammatory activities of resveratrol in the brain: Role of resveratrol in microglial activation. *European Journal of Pharmacology*, 636: 1–7.
- Zhou, L.; Kang, J.; Fan, L.; Ma, X. C.; Zhao, H. Y.; Han, H.; Wang, B. R. and Guo, D. A. (2008). Simultaneous analysis of coumarins and secoiridoids in Cortex Fraxini by high-performance liquid chromatography–diode array detection–electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 47: 39–46.



ANNEXES

Annexe N°1 : Courbes d'étalonnages

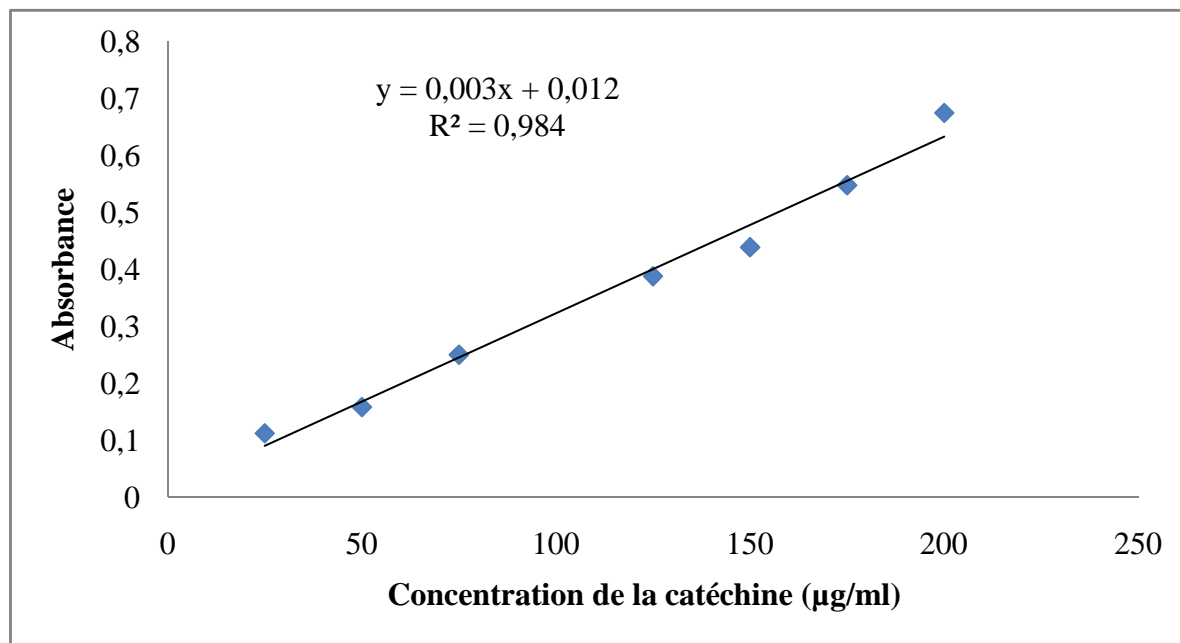


Figure N°29: Courbe d'étalonnage de la catéchine.

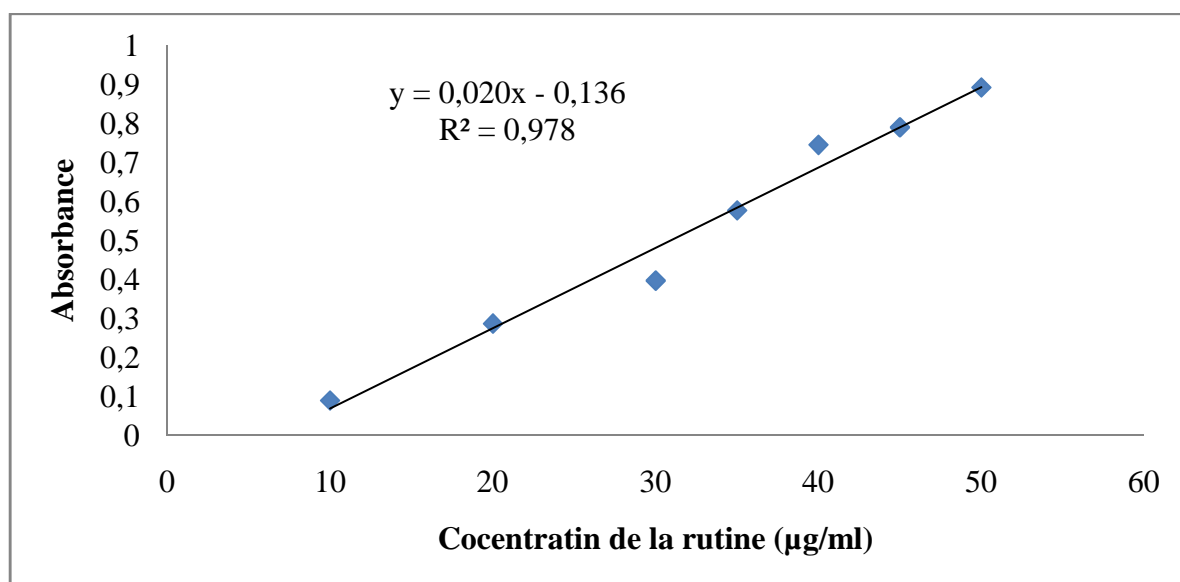


Figure N°30: Courbe d'étalonnage de rutine.

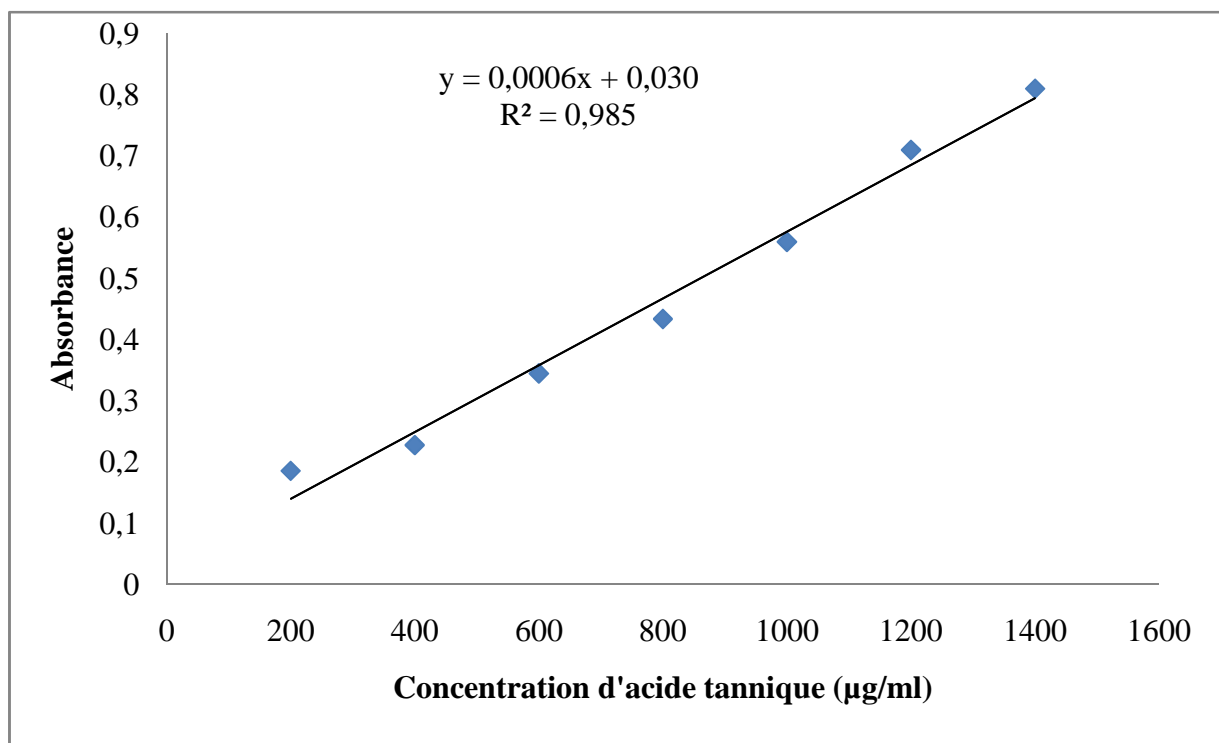


Figure N°31: Courbe d'étalonnage de l'acide tannique.

Résumé

Fraxinus angustifolia (Oleaceae) et *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae) sont deux plantes utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement des pathologies inflammatoires. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des feuilles et de l'écorce de *F. angustifolia* et des feuilles et des fruits de *P. lentiscus*. Les expériences ont été réalisées sur le modèle de l'œdème inflammatoire aigu de la patte chez la souris induit par des agents phlogistiques : la carragénine, l'histamine et la sérotonine.

L'extrait éthanolique des feuilles et de l'écorce de *F. angustifolia*, des feuilles et des fruits de *P. lentiscus* aux doses de 100 et 200mg/kg ont réduit de façon significative ($p < 0.001$) l'évolution de l'œdème inflammatoire tout au long du processus inflammatoire, avec une inhibition maximale de l'inflammation enregistrée à la cinquième heure avec une meilleure activité à la dose de 200mg/kg pour tous les extraits. Les mêmes extraits à la dose de 200mg/kg ont montré une activité anti-inflammatoire significative en inhibant de façon appréciable l'effet inflammatoire de l'histamine et de la sérotonine, comparé à celui du diclofénac.

Les composés phénoliques présents dans les extraits des plantes étudiées justifieraient l'activité anti-inflammatoire exhibée dans les trois tests anti-inflammatoires.

Mots clés : Activité anti-inflammatoire, carragénine, histamine, sérotonine, *Fraxinus angustifolia*, *Pistacia lentiscus*

Abstract

Fraxinus angustifolia (Oleaceae) and *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae) are two plants used in traditional medicine in the treatment of inflammatory diseases. This study aimed to evaluate the anti-inflammatory activity of the leaves and bark of *F. angustifolia* and leaves and fruits of *P. lentiscus*. The experiments were carried out using the model of acute inflammatory paw edema in mice induced by phlogistics agents: carrageenan, histamine and serotonin.

The ethanolic extract of the leaves and bark of *F. angustifolia*, leaves and fruits of *P. lentiscus* at doses of 100 and 200mg/kg significantly ($p < 0.001$) reduced the evolution of the inflammatory edema throughout the inflammatory process, a maximum inhibition of inflammation was recorded at the fifth hour with better activity at the dose of 200mg/kg for all samples. The same extracts at a dose of 200mg / kg showed a significant anti-inflammatory activity by inhibiting appreciably the inflammatory effect of histamine and serotonin, compared to that of diclofenac.

Phenolic compounds present in plant extracts would justify the anti-inflammatory activity exhibited in the anti-inflammatory tests.

Keywords: Anti-inflammatory activity, carrageenan, histamine, serotonin, *Fraxinus angustifolia*, *Pistacia lentiscus*

ملخص

فراكينوس انقوستفولية (الدارداريات) و بسطاشية لونتسكوس (الضروريات) هما نوعان من النباتات المستخدمة في الطب التقليدي لعلاج أمراض الالتهابات. دراستنا تهدف إلى تقييم النشاط المضاد للالتهابات لأوراق و لحاء فراكينوس انقوستفولية و أوراق و ثمار بسطاشية لونتسكوس. لإجراء الاختبارات تم اعتماد نموذج الالتهاب الحاد في مخالب الفئران الذي تحدثه العوامل المسببة للالتهاب: الكاراجينان، الهستامين و السيروتونين.

بعد تقديم جرعات 100 و 200 ملغ/كغ عن طريق الفم من المستخلصات الايثانوليكية لكل من أوراق و لحاء فراكينوس انقوستفولية و أوراق و ثمار بسطاشية لونتسكوس، أظهرت هذه الأخيرة قدرة كبيرة على تخفيض حجم الالتهابات منذ الساعات الأولى بعد حقن الكاراجينان، مع تثبيط أقصى للالتهاب بعد خمس ساعات من الحقن بالنسبة لكل المستخلصات.

نفس المستخلصات و بجرعة 200 ملغ/كغ أظهرت فعليتها في تخفيض حجم الالتهاب الذي سببه كل من الهستامين و السيروتونين في مخالب الفئران و بالتالي قدرة هذه المستخلصات على تثبيط نشاط هذين العاملين. النتائج المحصل عليها تمت مقارنتها مع نتائج الدواء المضاد للالتهابات الديكلوفيناك.

محتوى هذه المستخلصات من المكونات الفينوليكية يفسر النشاط المضاد للالتهابات الذي أظهرته هذه التجارب.

الكلمات الرئيسية: نشاط المضاد للالتهاب، الكاراجينان، الهستامين، السيروتونين، فراكينوس انقوستفولية، بسطاشية لونتسكوس.