

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**Université ABDRAHMANE MIRA- Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER II

Option : Biochimie Appliquée

THEME

*Evaluation in vivo de l'activité
anti-inflammatoire et analgésique d'une plante
médicinale*

Réalisée par :

M^{elle} DJELLAB Warda

M^{elle} HOCINI Faiza

Membre de Jury :

Présidente : M^{elle} AYOUNI. K (M.A.A)

Promotrice : M^{elle} TAHIRI. O (M.A.A)

Co-Promotrice : M^{elle} MOULAOUI. K (Doctorante)

Examinatrices : M^{me} OUAHMED. H (M.A.A)

M^{elle} CHERAFT. N (M.A.B)

Année d'étude 2012/1013

Remerciement



Nous tenons à remercier, tout d'abord, Dieu qui nous a donné la force, la volonte et le courage pour réaliser ce modeste travail ainsi pour pouvoir suivre nos études avec succès.

*On exprime d'abord nos profonds remerciements et nos vives reconnaissances à **M^{elle} TAHIRI O**, pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses encouragements et surtout sa gentillesse.*

*On tient à remercier aussi notre Co-promotrice **M^{elle} MOULAOUI K**, pour son aide et sa disponibilité et sa gentillesse.*

*On exprime nos remerciements à **M^{elle} AYOUNI K**, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury.*

*On tient à exprimer notre très grande considération et notre vive reconnaissance à **M^{me} OUAHMED H**, pour son soutien et ses encouragements pendant notre travail pratique et l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de juger ce travail.*

*Nos remerciements vont également à **M^{elle} CHERAFT N**, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de juger ce travail.*

Sans oublier les membres du laboratoire de Biochimie Appliquée, pour leur aide, leur soutien et leur sympathie.

Que ces lignes soient le témoignage de mes reconnaissances à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.



FAIZA ET WARDA

Dédicaces



Je Dédie Ce Modeste Travail

A tous ce qui me sont chers

A mes très chers parents, qu'ils trouvent ici ma plus profonde gratitude et tout mon amour. Je les remercie pour leur soutien et encouragement tout au long de mes études.

A ma binôme et ma meilleur amie Warda

A mes adorables sœurs : Niamet, Meriam et Sara

Mes dédicaces sont également adressées à toute la famille

A mon très cher oncle que j'aime énormément : Toufik

Et mon adorable cousine et amie : Kamelia

A mes grands parents

A tous mes amis plus particulièrement : Meriem

A toute l'équipe du laboratoire génétique



FAIZA.H

Dédicaces



Je Dédie Ce Modeste Travail

A tous ce qui me sont chers

Je tiens d'abord à dédier ce travail, à remercier et à exprimer ma profonde gratitude à mes très chers parents qui n'ont jamais cessé de me soutenir. Mon père, ma mère merci pour tous que vous avez fait pour moi, que dieu vous protège.

A ma binôme et ma meilleur amie Faiza

A mes très chères et adorables sœurs

A mes chers beaux frères

A mes chers neveux et nièces

A tous mes amis surtout Tamazight et Meriem

A tous ceux qui m'aiment et ceux que j'aime.



WARDA.D

LISTES DES :

ABREVIATIONS, FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

- ❖ AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- ❖ AIS : Anti-inflammatoire stéroïdiens
- ❖ C₃ : Complement 3
- ❖ C₅ : Complement 5
- ❖ COX-1 : Cyclo-oxygenase 1
- ❖ COX-2 : Cyclo-oxygenase 2
- ❖ H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
- ❖ IASP : Association internationale pour l'étude de la douleur
- ❖ iNOS : Oxyde nitrique synthase
- ❖ IgE : Immunoglobuline G
- ❖ IL-10 : Interleukine 10
- ❖ LOX: Lipo-oxygénase
- ❖ NO[•] : Oxyde nitrique
- ❖ NOS: Monxyde d'azote syntase
- ❖ O₂^{-•} : Anion superoxyde
- ❖ [•]OH : Radical hydroxyle
- ❖ PG2: Prostaglandine 2
- ❖ PLA₂: Phospholipase A₂
- ❖ RL : Radical libre
- ❖ SNC : Système nerveux central
- ❖ TNF-a: Tumor nicrose factor-a
- ❖ TGF-b1 : Transforming growth factor

LISTE DES FIGURES

Figure N°1 : Schéma montrant les différentes étapes de la réponse inflammatoire	4
Figure N°2 : Modulation pharmacologique des isoenzymes de la cyclo-oxygénase.....	6
Figure N°3 : Différents types de nocicepteurs au niveau de la peau.....	9
Figure N°4 : Voies de transmission des messages douloureux.....	10
Figure N°5 : Structure chimique de l'hydroxycinnamique.....	14
Figure N°6 : Structure chimique de l'hydroxybenzoïque	15
Figure N°7 : Structure chimique des coumarines.....	15
Figure N°8 : La structure basique des flavonoïdes.....	16
Figure N°9 : Structure de l'acide gallique et de l'acide ellagique.....	17
Figure N°10 : Structure des tanins condensés et leur monomère.....	17
Figure N°11 : Photographie montrant les feuilles de <i>CistusAlbidus</i>	19
Figure N°12 : Photographie montrant une souris albinos.....	20
Figure N°13 : Lieu d'élevage des souris au laboratoire d'expérimentation animal	21
Figure N°14 : Photographie d'une injection sb-plantaire de la carragénine au niveau de la patte arrière gauche de la souris	23
Figure N°15 : Photographie de pléthysmomètre.....	24
Figure N°16 : Photographie de mesure de l'œdème.....	24
Figure N°17 : Photographie d'une injection inta-péritoniale	25
Figure N°18 : Photographie montrant l'immersion et le retrait de la queue.....	27
Figure N°19 : Photographie de l'œdème formé après l'injection de la carragenine.....	28

Figure N°20: Le volume de l'œdème induit par la carragenine en fonction du temps.....	29
Figure N°21: Photographie d'une souris présentant une contorsion abdominale souris...	31
Figure N°22: Histogramme montrant le nombre des contorsions abdominales induites par l'acide acétique chez la souris.....	32

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°I: Classification de <i>Cistus Albidus</i>	19
Tableau N°II: Pourcentages d'inhibition de l'œdème induit par la carragenine lors du traitement par l'extrait des feuilles de <i>C. albidus</i> et le Diclofenac.....	30
Tableau N°III: Pourcentage d'inhibition des contorsions induites par l'acide acétique chez la souris.....	32
Tableau N°IV: Temps de latence du retrait de la queue chez la souris	33
Tableau N°V: Pourcentage d'effet maximal possible (% MPE) chez la souris.....	33

SOMMAIRE

Sommaire

Introduction	1
---------------------------	----------

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 Physiologie de l'inflammation	2
I.1.1 Définition de l'inflammation	2
I.1.2 Phases de la réaction inflammatoire.....	2
I.1.2.1 Phase vasculaire.....	2
I.1.2.2 Phase cellulaire.....	3
I.1.2.3 Phase de résolution et de réparation.....	3
I.1.3 Les médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoires.....	4
I.1.3.1 Les médiateurs préformés.....	4
I.1.3.2 Les médiateurs néoformés	5
I.1.4 Traitement de l'inflammation	6
I.1.4.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS).....	6
I.1.4.2 Les anti-inflammatoires stéroïdiens(AIN).....	7
I.2 Physiologie de la douleur	8
I.2.1 Définition de la douleur	8
I.2.2 Les différents mécanismes de la genèse de la douleur.....	8
I.2.2.1 La douleur par excès de nociception	8
I.2.2.2 La douleur neurogène.....	10
I.2.3 Traitement de la douleur nociceptive.....	11
I.2.3.1 Les analgésiques morphiniques.....	11
I.2.3.2 Les analgésiques non morphiniques.....	11

I.3 Les composés phénoliques	13
I.3.1 Définition.....	13
I.3.2 Biosynthèse des composés phénoliques	13
I.3.3 Classifications des composés phénoliques	14
I.3.3.1 Dérivés de la voie des chikimates.....	14
I.3.3.2 Dérivés de la voie des polyacétates (Flavonoïdes).....	16
I.3.3.3 Tanins.....	16
I.3.4 Propriétés biologiques	18

PARTIE PRATIQUE

II. Matériels et méthodes	19
II.1 Matériel biologique	19
II.1.1 Matériel végétal.....	19
II.1.2 Matériel animal.....	20
II.2 Méthodes	22
II.2.1 Préparation de l'extrait.....	22
II.2.2 Evaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	23
II.2.3 Evaluation de l'activité analgésique.....	25
II.2.3.1 Test de contorsion (acide acétique).....	25
II.2.3.2 Test de l'immersion de la queue.....	26
II.2.4 Analyse statistique	27
III.3 Résultat et discussion	28
III.3.1 Résultats.....	28
III.3.2 Discussion.....	35
Conclusion	38
Références bibliographiques	39

INTRODUCTION

Introduction

De l'antiquité à nos jours, l'Homme s'est toujours donné les moyens de combattre l'inflammation et la douleur ; ces moyens sont souvent fournis par son environnement naturel et sont essentiellement à base de plantes.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), les plantes médicinales peuvent être les meilleures sources pour obtenir une variété de médicaments. Près de 80% des populations dépendent de la médecine traditionnelle pour des soins de santé primaire (**Donatien, 2009**).

En effet, les métabolites secondaires font et restent l'objet de nombreuses recherches *in vivo* comme *in vitro*, notamment la recherche de nouveaux constituants naturels tels que les composés phénoliques. Ils sont connus pour leurs activités biologiques liées à leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes, anti-prolifératives, anti-vieillesse, anti-bactérienne, analgésique et autres (**Bahorun, 1997**).

De nos jours, l'inflammation et la douleur reflètent les maux de siècle, les traitements préconisés sont parfois lourds pour les patients, de part de leurs effets secondaires et leur côté onéreux. La recherche de composés d'origine végétale dotés de pouvoir analgésique et anti-inflammatoire pourrait être intéressante.

L'objectif de notre travail est axé sur l'évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire et analgésique de l'extrait de chloroforme des feuilles de *Cistus albidus*, une plante utilisée en médecine traditionnelle.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 *PHYSIOLOGIE DE L'INFLAMMATION*

I.2 *PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR*

I.3 *LES COMPOSES PHENOLIQUES*

I.1 Physiologie de l'inflammation

I.1.1 Définition de l'inflammation

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme à des agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique ou infectieuse (**Ndiaye et al., 2006**), ces agressions déclenchent l'activation de nombreuses cellules immunitaires tel que les macrophages, les monocytes, et les neutrophiles qui produisent de nombreux médiateurs chimiques lors des réponses cellulaires telles que la phagocytose (**Capelari et al., 2011**).

La réaction inflammatoire peut se traduire par des signes locaux spécifiques au niveau de la lésion initiale qui sont la douleur, la rougeur, la chaleur et l'œdème ou des signes généraux tels qu'un syndrome fébrile,... etc (**Fablet et Madec , 2009**).

I.1.2 Phases de la réaction inflammatoire

La réponse inflammatoire peut être divisée en trois phases :

- Une phase vasculaire qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires.
- Une phase cellulaire avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.
- Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé (**Russo-Marie et al., 1998**).

I.1.2.1 Phase vasculaire

Elle comporte trois phénomènes : Une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat) et une diapédèse leucocytaire (**Rousselet et al., 2005**).

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

- **L'œdème inflammatoire** : Il se traduit par l'infiltration du tissu conjonctif par un liquide riche en protéine 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, immunoglobuline. L'œdème est responsable d'un gonflement local (**Diebold et al., 1995**).
- **Diapédèse leucocytaire** : C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Les polynucléaires migrent dans les premières heures, puis un peu plus tard suivie par les monocytes et les lymphocytes, et les macrophages (**Rousselet et al., 2005**).

I.1.2.2 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 (**Raynaud, 2008**).

I.1.2.3 Phase de résolution et de réparation

Le rétablissement de l'homéostasie tissulaire après une agression nécessite d'abord l'arrêt de la réponse inflammatoire et ensuite la réparation des tissus lésés et cela fait intervenir plusieurs médiateurs tel que les cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- β 1), l'expression des récepteurs solubles comme TNF- α et l'apoptose des cellules inflammatoires (**Eming et al., 2007**). Les fibroblastes et les cellules endothéliales prolifèrent pour former un tissu caractéristique de la cicatrisation, jeune et hypervasculaire (**Abadjian, 2012**).

La figure N°1 résume les différentes étapes de la réponse inflammatoire.

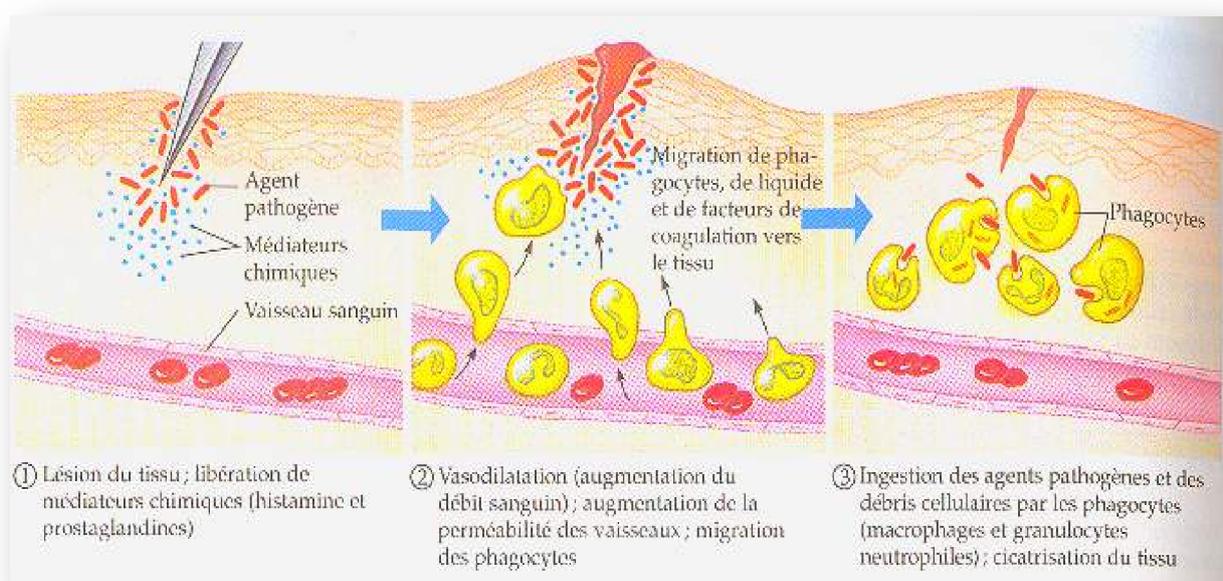


Figure N°1 : Schéma montrant les différentes étapes de la réponse inflammatoire (Bernier, 2005).

I.1.3 Les médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire

I.1.3.1 Médiateurs pré formés : Stockés dans les granules cytoplasmiques

I.1.3.1.1 Amines vasoactives

L'histamine et la sérotonine : libérée d'une part par les mastocytes sous l'action des IgE et d'autre part par les plaquettes stimulées par les polynucléaires basophiles, ils augmentent la vasodilatation et la perméabilité vasculaire (Zerbato, 2010).

I.1.3.1.2 Les polypeptides

Les polypeptides à action vasoactive formés à partir du kininogène plasmatique grâce à l'action d'enzymes : les kallitréines. Le membre le plus important de cette famille de polypeptides est les Chémokinines qui sont responsables de l'activation et accumulation des polynucléaires neutrophiles. Elles augmentent la perméabilité vasculaire et sont la principale cause de l'œdème lors des réactions inflammatoires. Leur action est puissante mais brève car leur durée de vie est courte (Zerbato, 2010).

I.1.3.2 Médiateurs néoformés

I.1.3.2.1 Eicosanoides

Les eicosanoides sont des médiateurs dérivés de l'acide arachidonique qui est libéré par des membranes cellulaires par la phospholipase A2. Leur synthèse est déclenchée lors de l'activation cellulaire et ils sont libérés avec un certain retard ; les prostanoïdes qui sont synthétisés dans la cellule inflammatoire par la COX-2 dont l'expression est importante dans les processus inflammatoires, elles ont des effets variables sur la contraction des muscles lisses et sur la perméabilité vasculaire ; les leucotriènes sont de puissants activateurs des polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages (**Laporte, 2008**).

I.1.3.2.2 Polypeptides

- **Les Cytokines pro inflammatoires (TNF et IL1) :** Sont des médiateurs libérés par les mastocytes et les macrophages, responsables de l'activation du processus inflammatoire, en stimulant la production des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques, des radicaux libres (NO^{\cdot} , $\text{O}_2^{\cdot-}$) qui sont directement responsable des signes de l'inflammation (**Jacqz-Aigrain et Guillonnet, 1998**).

- **Les chimiokines :** S'associent avec les sélectines et les intégrines pour produire des signaux directionnels permettant la migration dirigée des leucocytes effecteurs (**Vielhauer et al., 2002**).

- **Système des kinines**

La bradykinine : vasoactif très puissant qui induit la dilatation des veinules, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la contraction locale des muscles lisses, événements favorisant le recrutement de leucocytes (**Jacqz-aigrain et Guillonnet 1998**).

- **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 (C_3a et C_5a) sont de puissants activateurs du chimiotactisme des leucocytes, ils agissent directement sur les neutrophiles et provoquent la libération de radicaux libres et des protéases (**Ravat et al., 2011**).

I.1.3.2.3 Les radicaux libres (RL)

- La phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induit une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés : Superoxydes (O_2^-) et les radicaux hydroxyles ($\cdot OH$).
- Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes : les NO synthases ou NOS. L'activation de certaines NOS inductibles au cours de l'inflammation génère des quantités importantes de NO. Le NO possède des propriétés pro-inflammatoires : vasodilatation, œdème, érythème (**Jacqz-aigain et Guillonnet 1998**).

Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance ou du siège de l'inflammation (**Rousselet et al., 2005**). Pour cela les anti-inflammatoires sont utilisés pour traiter les pathologies à caractère inflammatoire (**Jouzeau et al., 2004**).

I.1.4 Traitement de l'inflammation

Les anti-inflammatoires sont une classe de médicament subdivisée en deux groupes :

I.1.4.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) forment un groupe hétérogène de molécules comportant une structure cyclique aromatique et un groupement ayant une fonction acide (**Derrier et Mercatello, 1997**). Ils sont parmi les médicaments les plus prescrits en raison de leurs propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, leurs actions est médiées par inhibition de la synthèse des prostaglandines par blocage des enzymes spécifiques les cyclo-oxygénase (COX-1et COX-2) (**Jouzeau et al., 2004**). Notant comme exemple le Diclofénac qui agit de manière équivalente sur la COX-1 et COX-2 (**Jacqz-aigain et guillonnet, 1998**). (Figure N°2)

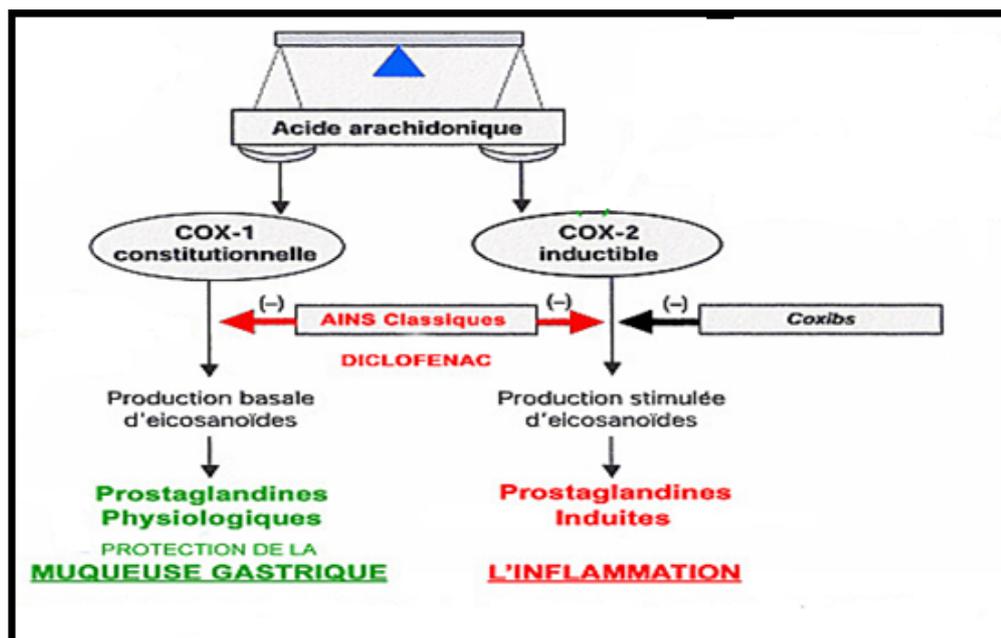


Figure N° 2 : Modulation pharmacologique des isoenzymes de la cyclo-oxygénase
(Jouseau et al., 2004).

I.1.4.2 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire (Bruno, 2007).

Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires qui agissent en réduisant la perméabilité capillaire et la production de facteurs chimiotactiques, ils réduisent aussi la phagocytose et bloc la libération de la sérotonine, de l'histamine et de la bradykinine.

Une partie des effets anti-inflammatoires des corticoïdes passe par l'inhibition de la production des prostaglandines et des leukotriènes par blocage de la phospholipase A₂ (PLA₂) (Monassier, 2006).

I.2 Physiologie de la douleur

I.2.1 Définition de la douleur

Depuis 1976, l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) définit la douleur comme « une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel ou décrite en terme d'un tel dommage » (**Mauray, 2000**).

La douleur permet de signaler un danger et incite à le fuir ou l'éviter. Donc elle a une fonction protectrice et représente une réponse adaptative à des stimuli nocifs ou potentiellement dommageables (**Vinuela-Fernandez et al., 2007**).

La nociception est le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur (**Cailloce, 2009**).

I.2.2 Les différents mécanismes de genèse de la douleur

Les douleurs surviennent à partir de systèmes complexes. Il existe deux grands mécanismes de genèse de la douleur physique (**Charrier et Wahl, 2007**).

I.2.2.1 La douleur par excès de nociception

Les douleurs par excès de nociception sont des douleurs localisées à l'endroit des lésions. Elles sont dues à une stimulation excessive des terminaisons libres ou des récepteurs de la douleur périphériques. Cette stimulation résulte d'une lésion tissulaire, qui peut être provoquée par des traumatismes, des infections, des agressions thermiques, chimiques ou inflammatoires (**Charrier et Wahl, 2007**).

➤ Les fibres nociceptives

Il existe deux grandes classes de nocicepteurs. La première comprend les fibres myélinisées A delta ($A\delta$) de petit diamètre (douleur initiale brève et bien localisée) et qui sont activés par des stimulations mécaniques de faible intensité (par exemple, toucher léger), La seconde classe comprend des fibres C amyéliniques de très petit diamètre (Figure N°3), à conduction très lente, qui transmettent la douleur de type brûlure, d'apparition plus tardive, cette sensation est aussi plus diffuse (**Basbaum et al., 2009**),

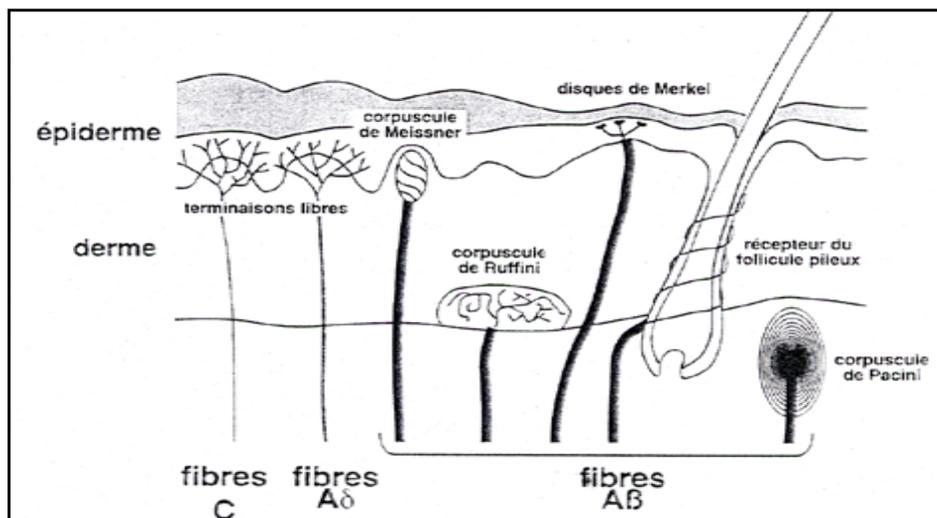


Figure N°3: Différents types de nocicepteurs au niveau de la peau (Le Bars et Willer, 2004).

➤ Les médiateurs périphériques

Les stimulations thermiques et mécaniques activent directement les nocicepteurs. Les lésions traumatiques, inflammatoires ou ischémiques vont provoquer la libération par les tissus lésés de substances chimiques algogènes, ces substances pourront soit activer directement les nocicepteurs soit sensibiliser les nocicepteurs à d'autres stimuli (Mann, 2007).

Parmi les substances algogènes on trouve ; la bradykinine, les prostaglandines, l'histamine, la sérotonine, les cytokines,... etc (Calvino, 2007).

Parmi les peptides impliqués dans la transmission du message douloureux, la substance P sécrétée par les fibres amyéliniques, elles jouent un rôle primordial dans la nociception (Mann, 2007).

Le circuit nociceptif de la douleur

Le message nociceptif naît à partir d'une lésion par stimulation des récepteurs nociceptifs se trouvant dans tous les tissus (peau, viscères, muscles...etc). Il est ensuite véhiculé le long des nerfs périphériques, puis passe par la moelle épinière avant de rejoindre le cerveau où il devient réellement une douleur. Ce message va pouvoir être modulé à

différents niveaux afin de pouvoir en diminuer ou en augmenter l'intensité (Guirimand, 2003). Le circuit nociceptif de la douleur est schématisé dans la figure N°4.

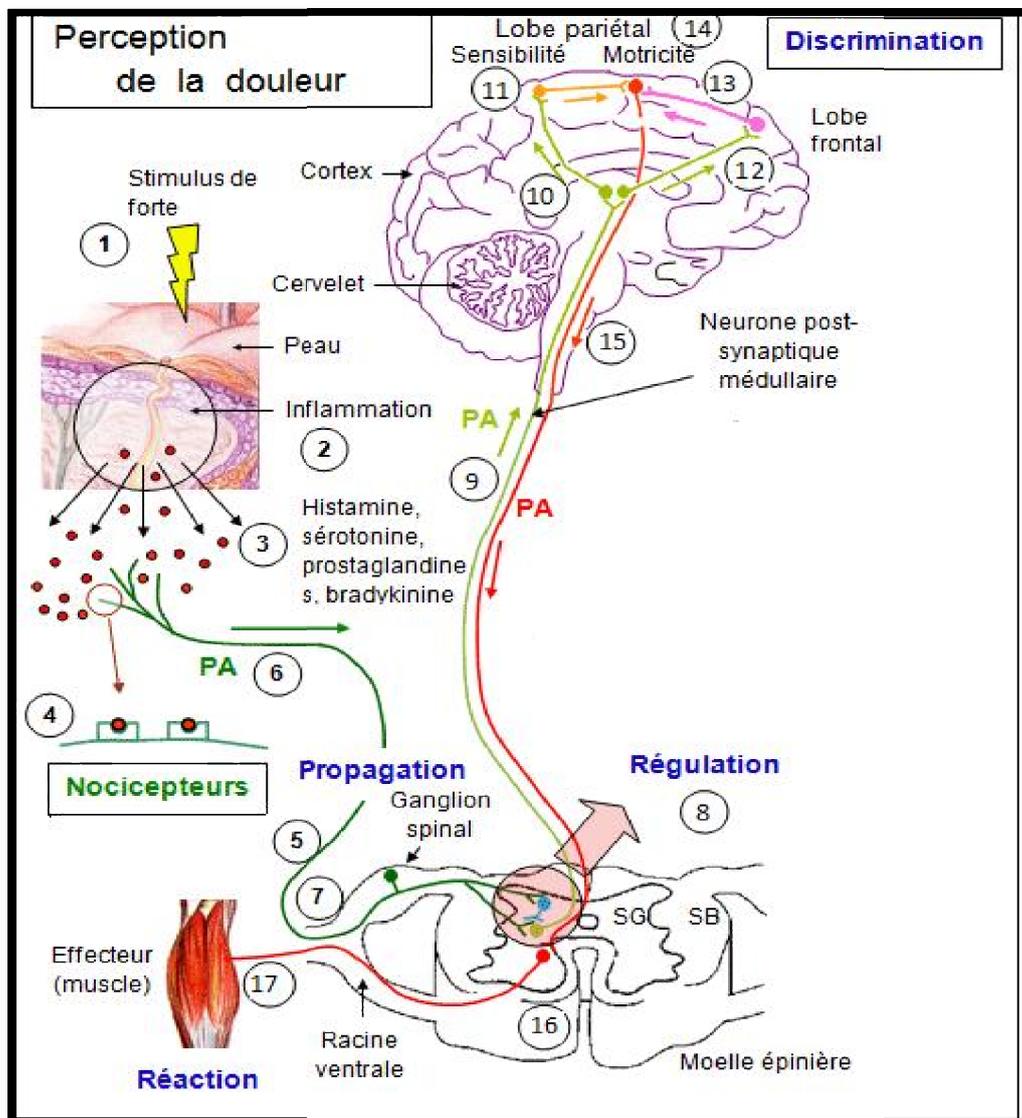


Figure N°4: Voies de transmission des messages douloureux (Dolisi, 2012).

I.2.2.2 La douleur neurogène

Les douleurs neurogènes résultent d'une lésion ou d'une maladie du système somatosensoriel (Bohren, 2011).

Ces douleurs sont habituellement peu sensibles aux analgésiques et fréquemment à l'origine de douleurs chroniques car la lésion neurologique est souvent définitive, causée par des infections, des troubles métaboliques (diabète, alcoolisme), toxiques, ou une compression nerveuse (Charrier et Wahl, 2007).

Elles surviennent de façon spontanée ou lors des mouvements minimes. Elles sont permanentes, persistant, sévères, accentuées par des paroxysmes sous forme de brûlure, picotement, décharge électrique (**Charrier et Wahl, 2007**).

Les douleurs neurogènes peuvent être classées, en deux grands types, périphériques ou centrales, selon la localisation de la lésion neurologique causale. Les premières sont caractérisées par l'existence d'une atteinte du système somatosensoriel périphérique. La distribution lésionnelle peut concerner un plexus, une racine, un tronc nerveux ou être plus diffuse (**Bohren, 2011**).

Dans le cas des douleurs neurogènes centrales, la lésion peut intéresser les voies sensibles intra-médullaire (les cornes dorsales, le faisceau spino-thalamique) ou les relais intracérébraux de la sensibilité (tronc cérébral, thalamus, cortex sensitif) (**Bohren, 2011**).

I.2.3 Traitement de la douleur nociceptive

Les analgésiques sont des médicaments de la douleur utilisés dans le but de diminuer les sensations douloureuses.

Les analgésiques sont généralement répartis en deux classes:

I.2.3.1 Les analgésiques morphiniques

Les analgésiques morphiniques ou narcotiques ou centraux suppriment les sensations douloureuses, elles augmentent le seuil de perception de tous les stimuli douloureux. La durée et l'intensité de l'analgésie sont en rapport direct avec la voie d'administration, la sensibilité individuelle et la dose (au-delà d'un seuil les effets toxiques sont majorés).

Les analgésiques morphiniques agissent sur récepteurs opiacés, qui sont impliqués dans le contrôle de la douleur (**Freysz et al., 2012**).

I.2.3.2 Les analgésiques non morphiniques

Les analgésiques non morphiniques sont soit seulement sédatifs de la douleur, on les appelle encore antalgiques purs; soit à la fois antalgiques et antipyrétique ou anti-inflammatoire. Ces médicaments ont une action analgésique beaucoup moins forte que celle des analgésiques centraux comme la morphine. Leurs effets analgésiques se manifestent dans les douleurs peu intenses (céphalées, névralgie, arthralgie, maux de dents...etc) (**Aouissa, 2002**).

L'acide acétylsalicylique (aspirine) est un analgésique le plus usuel, son action analgésique périphérique est due à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. L'action centrale de l'aspirine au niveau de l'hypothalamus permettrait d'expliquer l'effet lorsque le facteur algogène n'est pas en cause (**Aouissa, 2002**).

L'utilisation des anti-inflammatoires et les analgésiques est associée avec différents effets secondaires tel que l'ulcère gastrique, perturbation de la fonction rénale, ostéoporose ...etc, L'exploration du pouvoir guérissant des plantes est un concept très ancien. Pendant plusieurs centaines d'années, l'Homme a tenté de traiter ses maladies par les différents les plantes (**Ghedira, 2005**).

I.3 Les composés phénoliques

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

Ces métabolites secondaires font l'objet de nombreuses recherches basées sur les cultures *in vivo* et *in vitro* de tissus végétaux. Ceci est notamment le cas des polyphénols végétaux qui sont largement utilisés en thérapeutique comme vasculoprotecteurs, anti-inflammatoires, ... etc (Richter, 1993 et Haslam, 2007). Ils sont présent dans toutes les parties des végétaux supérieurs (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollens, fruits et graines) les plus représentés sont les flavonoïdes, les tanins et les anthocyanes (Falleh et al., 2008).

I.3.1 Définition

Ce sont des composés dont l'élément structural fondamental caractéristique est la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle libre ou engagé dans une autre fonction; éther, ester ou hétéroside (Bruneton, 1999).

I.3.2 Biosynthèse des composés phénoliques

Ils sont synthétisés à partir de deux voies bio-synthétiques.

la voie la plus courante est celle qui, *via* le shikimate (acide shikimique), conduit des oses aux acides aminés aromatiques (phénylalanine et tyrosine) puis, par désamination de ces derniers, aux acides cinnamiques et à leurs très nombreux dérivés : acides benzoïques, lignanes, lignines, coumarines, etc. l'autre voie part de l'acétate et conduit à des poly- β -cétosters de longueur variable; les polyacétates qui engendrent par cyclisation des composés polycycliques: isocoumarines, quinones, etc (Bruneton, 1999).

La pluralité structurale des composés phénoliques due à cette double origine biosynthétique est encore accrue par la possibilité, très fréquentes, d'une participation simultanée du shikimate et de l'acétate à l'élaboration de composés d'origine mixte (Bruneton, 1999).

I.3.3 Classifications des composés phénoliques

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

I.3.3.1 Dérivés de la voie des chikimates

I.3.3.1.1 Acides phénoliques

Les composés phénoliques sont des composés en sept atomes de carbones organisés en C₆C₁ provenant de l'acide cinnamique ou de l'acide benzoïque (dérivé de la cinnamate) (Richter, 1993).

➤ Acides hydroxybenzoïques

Présentent une structure en C₆-C₁, composé e d'un noyau benzénique sur lequel vient s'attacher une chaîne aliphatique a un carbone (Chira et *al.*, 2008). (Figure N°5)

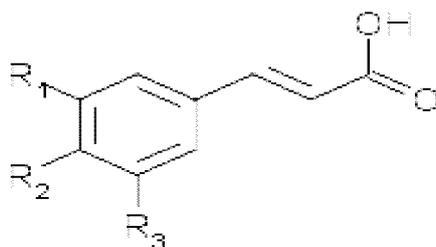


Figure N°5: Structure chimique de l'hydroxycinnamique : R₁= H et R₂=OH : acide *p*-coumarique, R₁= OH et R₂=OH : cafeïque (Negrao et Faria, 2009).

➤ Acides hydroxycinnamiques

Leurs squelette de base est un noyau benzénique avec une chaîne aliphatique a 3 carbones, avec un ou plusieurs groupements hydroxyles souvent estérifié's en ester d'alcool aliphatique (Chira K *et al.*, 2008). (Figure N°6)

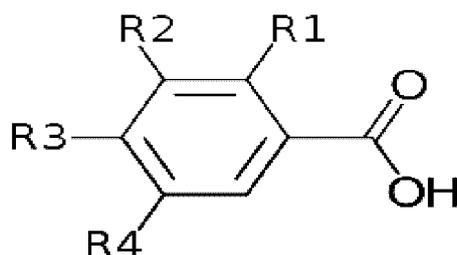


Figure N°6 : Structure chimique de l'hydroxybenzoïque : R1=OH, R2=OH et R3=OH : acide gallique (Negrao et Faria, 2009).

I.3.3.1.2 Coumarines

Les coumarines sont issues du métabolisme de la phénylalanine via l'acide shikimique par estérification et cyclisation, se formant par une substitution sur un cycle aromatique analogue à celle des dérivés de l'acide cinnamique. Presque toutes les coumarines sont substituées on position C7 par un hydroxyl (Richter, 1993; Bruneton, 1999 ; Guignard, 2000). (Figure N°7)

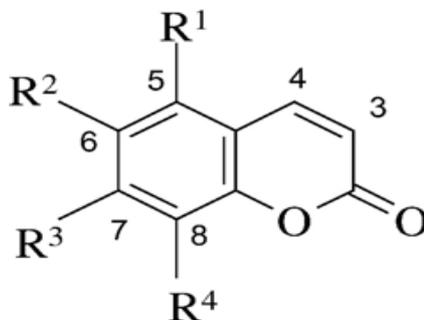


Figure N°7: Structure chimique des coumarines (R1, R2, R3 et R4= OH) (Kostova et Iossifova, 2007)

I.3.3.2 Dérivés de la voie de polyacétate (Flavonoïdes)

Les flavonoïdes sont les métabolites les plus distribués dans le règne végétal, formés à partir des acides aminés aromatiques phénylalanines et tyrosine et malonate (**Pietta, 2000 et Ghedira, 2005**). Ces composés ont une structure fondamentale (le noyau flavan), qui se compose de 15 atomes de carbone, arrangés en deux noyaux aromatiques A et B liés par un autre noyau hétérocyclique C sous la forme C₆-C₃-C₆ (**Pietta, 2000**). (Figure N°8)

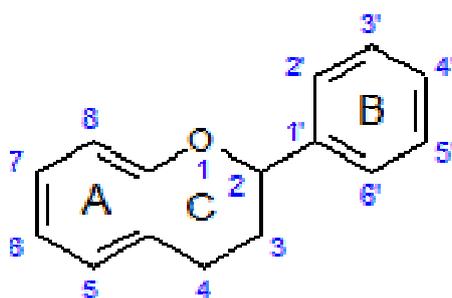


Figure N°8: La structure basique des flavonoïdes (**Irfan et Paul, 2006**).

I.3.3.3 Tanins

Les tanins (polymères ou oligomères) sont divisés en deux groupes (**Atefeibu, 2002**) : Les tanins hydrolysables et les tanins condensés (**Bruneton, 1999**).

➤ Tanins hydrolysables

Ces métabolites issus du métabolisme de l'acide shikimique (**Bruneton, 2008**). Sont des oligo- ou des polyesters d'oses (ou d'un polyol apparenté) et d'acides phénols, le sucre est très généralement le glucose (**Atefeibu, 2002**) ou d'un alcool polyhydrique, pouvant être l'acide gallique dans le cas des tanins galliques, ou l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) et ses dérivés d'oxydation dans le cas des tanins éllagiques (**Bruneton, 1999; Derbel et Ghedira, 2005**). (Figure N°9)

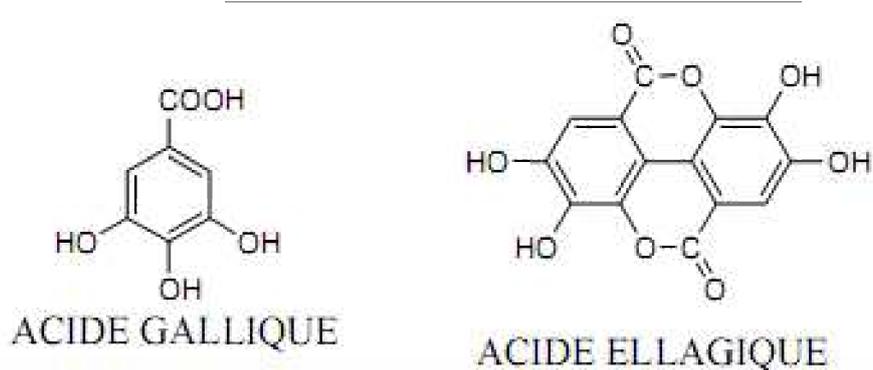


Figure N°9 : Structure de l'acide gallique et de l'acide ellagique (Derbel et Ghedira 2005).

➤ Tanins condensés

Les tanins condensés sont des polymères flavaniques (Bruneton, 1999; Derbel et Ghedira, 2005). Formés par des unités monomériques (flavan-3-ol) reliées par des liaisons interfavanique carbone-carbone (Bennick, 2002). (Figure N°10)

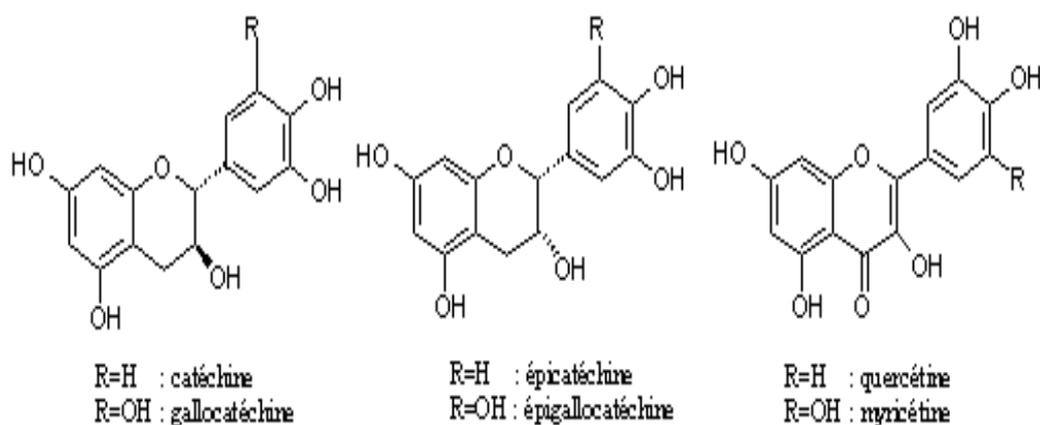


Figure N°10: Structure des tanins condensés et leur monomère (Derbel et Ghedira, 2005).

I.3.4 Propriétés biologiques

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

Les polyphénols sont en effet capables d'abaisser la pression artérielle chez le rat **(Yoon et Baek, 2005)**, de stabiliser les cellules immunitaires. Il ont été décrits comme des anti-allergènes **(Shohaib et al., 2001)**, des anti-thrombotiques et des anti-tumoraux **(Martin et Andrantsitohaina, 2002)**.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

II.1 *MATÉRIEL BIOLOGIQUE*

II.2 *MÉTHODES*

III.3 *RESULTATS ET DISCUSSION*

II. Matériels et méthodes

II.1 Matériel biologique

II.1.1 Matériel végétal

La plante sélectionnée pour cette étude est *Cistus Albidus* communément appelée le Ciste cotonneux ou le Ciste blanc est une plante utilisée en médecine traditionnelle, la partie choisie est les feuilles (Figure N°11).



Figure N°11: Photographie montrant les feuilles de *Cistus Albidus* (Courty, 2012).

➤ Classification

Le tableau suivant représente la classification de *Cistus albidus* (Jeanmonod et Gamisans, 2007).

Tableaux N°1 : Classification de *Cistus Albidus*.

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracteobionta
Division	Mgnoliophya
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Delleniidae
Ordre	Malvales
Famille	Cisatceae
Genre	<i>Cistus</i>
Espèce	<i>Cistus albidus</i>

➤ **Description botanique**

Cistus Albidus est un arbrisseau de taille moyenne (entre 0,5 et 1,2 m. de hauteur). Son feuillage persistant gris clair est composé de feuilles simples, sessiles, opposées et couvertes de poils étoilés. Des fleurs de 6 cm de diamètre, à 5 pétales roses entourant de nombreuses étamines jaunes. Le fruit se présente sous forme de capsule ovoïde à 5 loges (Paolini, 2005).

➤ **Habitat**

Il est parfaitement adapté aux zones calcaires, chaudes et arides, on le trouve dans le pourtour méditerranéen, en Afrique du nord et le Sud-Ouest de l'Europe (Courty, 2012).

➤ **Propriétés thérapeutiques**

Le *Cistus Albidus* possède des propriétés thérapeutiques, anti-inflammatoires et antiviral (Gonçalves et al., 2012), les feuilles en décoction ou en infusion dans du thé, sont utilisées contre les douleurs gastriques, digestif et comme hypoglycémiant. En cataplasme, on les emploie contre les abcès (Lahsissene et al., 2009).

II.1.2 Matériel animal

Des souris albinos (Figure N°12) (mâle et femelle) pesant entre 18 et 25g ont été utilisées lors de cette étude. Ces animaux ont été fournis par le centre d'élevage de l'institut pasteur d'Alger et l'expérimentation a été réalisée au niveau de l'animalerie de l'université de Bejaia.



Figure N°12: Photographie montrant une souris albinos (originale).

➤ **Conditions d'élevage**

La température de l'animalerie est comprise entre 20 et 25 °C avec un taux d'humidité de 75 % et une photopériode de 12 heures/24 heures. L'aliment et l'eau sont fournis à volonté. L'éthique de l'utilisation et l'élevage (Figure N°13) des souris en recherche biomédicale a été considérablement respecté.



Figure N°13: Photographie du lieu de l'élevage des souris (originale).

II.2 Méthodes

II.2.1 Préparation de l'extrait

- **Récolte** : Les feuilles de *Cistus albidus* ont été collectées dans la région de Bejaia pendant le mois d'Aout 2012.

- **Séchage** : Les feuilles de *C. albidus* ont été séchées à température ambiante dans un endroit aéré et ombragé.

- **Broyage** : Les feuilles de *C. albidus* ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique, afin d'obtenir une poudre fine.

- **Tamissage** : La poudre obtenue a été tamisée pour récupérer une poudre très fine d'un diamètre inférieur à 63 μm .

- **Extraction** : Nous avons adopté la méthodologie d'extraction des polyphénols décrite par Atmani et ses collaborateurs (2009) c'est une extraction sélective avec plusieurs solvants.
 - 200 g de poudre a été macéré dans de l'éthanol avec un rapport de 1:4 (m/v).
 - Le mélange a été laissé sous agitation à l'abri de la lumière pendant 18H.
 - Puis transféré dans des éprouvettes et laisser décanter pendant 24H. le surnageant a été récupéré et laissé sécher jusqu'à obtention d'un résidu sec.
 - L'extrait éthanolique obtenu a été remis dans un mélange eau/acétate d'éthyle avec un rapport de 1 :3 (v/v).
 - Après séparation et séchage, la phase organique de l'éthyle acétate subit une extraction avec un mélange chloroforme/eau avec un rapport de 1:3(v/v).
 - Récupération de l'extrait de chloroforme de *C. albidus* et laissé sécher jusqu'à obtention d'un résidu sec, utilisé par la suite pour notre étude.

II.2.2 Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'étude de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait du chloroforme de *Cistus albidus* a été réalisée selon la méthode décrite par Winter et ses collaborateurs, 1962 (**Ouédraogo et al., 2012**), selon laquelle l'inflammation aiguë est induite par injection de la carragénine.

Les souris utilisées (mâle et femelle de 18 à 25g) sont privées de nourriture pendant les 12 h avant l'expérience et privés d'eau pendant la période expérimentale pour réduire la variabilité dans la réponse œdémateuse.

Des œdèmes au niveau de la patte arrière gauche de des souris sont induits après injection sub-plantaire (intra-articulaire) (Figure N°14) d'une solution de carragénine fraîchement préparée, une heure après l'administration intra-gastrique des différents traitements.



Figure N°14: Photographie d'une injection sub-plantaire de la carragénine au niveau de la patte arrière gauche de la souris (originale).

Un effectif de 40 souris a été réparti en 05 lots (08 souris par lot) comme suit :

- ✓ **Le groupe témoin :** Reçoit une solution à 5% de tween-20 dans de Na Cl (0,9%).
- ✓ **Le groupe contrôle :** Reçoit un anti-inflammatoire de référence le Diclofénac à 50mg/Kg, il est dissous dans du Na Cl (0,9%).
- ✓ **Le groupe traité :** Reçoit la solution test (extrait à 50,100 et 200mg/Kg) dissous dans 5% de tween 20.

L'œdème est évalué par la mesure du volume de la patte (ml) en utilisant le pléthysmomètre (**II TC Life Science**) (Figure N°15) et (Figure N°16) avant et à des intervalles d'une heure, pendant 6 heures après injection de la carragénine.



Figure N°15: Photographie du pléthysmomètre. **Figure N°16:** Photographie de mesure de l'œdème (originale).

Le pourcentage d'inhibition de l'œdème est calculé suivant la formule (**Daud et al., 2006**):

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

V_o: Volume moyen mesuré avant l'injection de la carragénine.

V_n: Volume moyen mesuré aux heures de relevé n=1 à 6 heures après l'injection de la Carragénine.

II.2.3 Evaluation de l'activité analgésique

II.2.3.1 Test de contorsion (acide acétique)

Le test de contorsion (acide acétique) permet d'évaluer l'activité analgésique périphérique. L'effet analgésique des extraits a été déterminé en mesurant le nombre de contorsions abdominales induites par l'injection intra-péritonéale (IP) (Figure N°17) de l'acide acétique (0,6 %) suivant la méthode décrite par (Mohsin *et al.*, 2012).

Une heure après administration intra-gastrique des extraits et de l'aspirine, les animaux ont reçu par voie intra-péritonéale l'acide acétique 0,6 % à la dose de 10 ml/kg. Cinq minutes après l'injection de l'acide acétique, le nombre de contorsion a été compté chez chaque souris durant 30 min.



Figure N°17: Photographie d'une injection intra-péritonéale (originale).

Des souris mâle de 18 à 25g ont été réparties en 05 lots de 6 souris chacun :

- ✓ **Le groupe témoin :** Les souris de ce lot reçoivent la solution véhicule (eau physiologique) + 5% de tween-20.
- ✓ **Le groupe contrôle :** Reçoit un analgésique de référence l'aspirine à 200 mg/Kg, dissous dans du Na Cl (0,9%).
- ✓ **Le groupe traité :** Reçoit la solution test (extrait de plante) (50,100 et 200mg/Kg) dissous dans 5% de tween-20 par voie inta-gastrique.

L'effet analgésique périphérique a été évalué selon la formule suivante (**Sanogo et al., 2006**):

$$\% \text{ D'inhibition de contorsion} = \frac{[(\text{Moyenne du nombre de contorsions groupe témoin}) - (\text{Moyenne du nombre de contorsions groupe traité}) / (\text{Moyenne du nombre de contorsions groupe témoin})] \times 100}{1}$$

II.2.3.2 Test de l'immersion de la queue

Pour évaluer le mécanisme central d'activité analgésique la méthode d'immersion de queue sera utilisée. Les réactions de douleur seront produites par des stimulus thermiques, en plongeant le bout de la queue de l'animal dans un bain d'eau chauffé à $54 \pm 1^\circ \text{C}$ (**Mohsin et al., 2012**).

Des souris mâle de 18 à 25g ont été réparties au hasard en 05 lots de 08 souris chacun :

- ✓ **Lot témoin:** Les souris de ce lot reçoivent la solution véhicule (eau physiologique) + 5% de tween-20 par voie intra-gastrique.
- ✓ **Lot référence :** Les souris de ce lot ont été traitées par voie intra-gastrique avec un analgésique utilisé en thérapeutique (l'aspirine à 200 mg/kg).
- ✓ **Lot traité :** Les souris reçoivent par voie intra-gastrique l'extrait (à 50,100 et 200 mg/kg) dissous dans 5% de tween-20.

Le temps de retrait de la queue de l'eau chaude (en second) sera noté comme le temps de la réaction et il sera mesuré à 30, 60, 90, 120 et 180 min après le traitement. Le temps limite maximal pour le retrait de la queue de la de l'eau chaude était de 15 s pour éviter la blessure cutanée de la queue.

La figure N°18 représente le moment d'immersion et du retrait de la queue de la souris dans l'eau chaude à $54\pm 1^\circ\text{C}$.



Figure N°18: Photographie montrant l'immersion (*gauche*) et le retrait (*droite*) de la queue (originale).

L'activité analgésique centrale est évaluée par la détermination du pourcentage d'effet possible maximal (%MPE) relativement au contrôle. Selon la formule suivante (**Ramabadranm, 1989**) :

$$\% \text{ MPE} = [(T_n - T_o) / (15s - T_o)] \times 100$$

T_o: Le temps de latence à 0 min (avant les différents traitements).

T_n: Le temps de latence aux heures de relevé n= 30min à 3 heures après les différents traitements.

II.2.4 Analyse statistique

L'analyse des résultats a été réalisée sur la base du traitement statistique en utilisant le logiciel Graph Prism version 5. One way Anova, suivi du Dunnett's test ou tucky's test. Les différences sont considérées comme significatives si p (p-value) est inférieur à 0,05 comparativement au témoin.

III.3 Résultats et discussions

III.3.1 Résultats

III.3.1.1 Résultats de l'activité anti-inflammatoire

Cistus albidus est une plante utilisée dans la médecine traditionnelle pour traiter les pathologies à caractères inflammatoires. Cette étude a pour but d'évaluer au laboratoire l'activité anti-inflammatoire des feuilles de *C. albidus*, en réalisant le modèle de l'inflammation aigüe de la patte de souris induite par la carragénine, et pour cela nous avons testé sur ce modèle l'extrait de chloroforme du *C. albidus* à des doses de 50,100 et 200 mg/kg administrés par voie intra-gastrique, et les résultats obtenus ont été comparés à ceux du Diclofenac utilisé comme référence.

L'injection d'un volume de carragénine préparé dans une solution saline isotonique (NaCl, 0,9%) sous l'aponévrose postérieure gauche des souris albinos, induit la formation d'un œdème visible à l'œil nu (Figure N°19).



Figure N°19: Photographie de l'œdème formé après l'injection de la carragénine (originale).

Les résultats obtenus sont représentés sous forme de courbes montrant l'évolution du volume de l'œdème en fonction du temps (Figures N°20), les pourcentages de l'inhibition de l'œdème sont rapportés dans le tableau N°II.

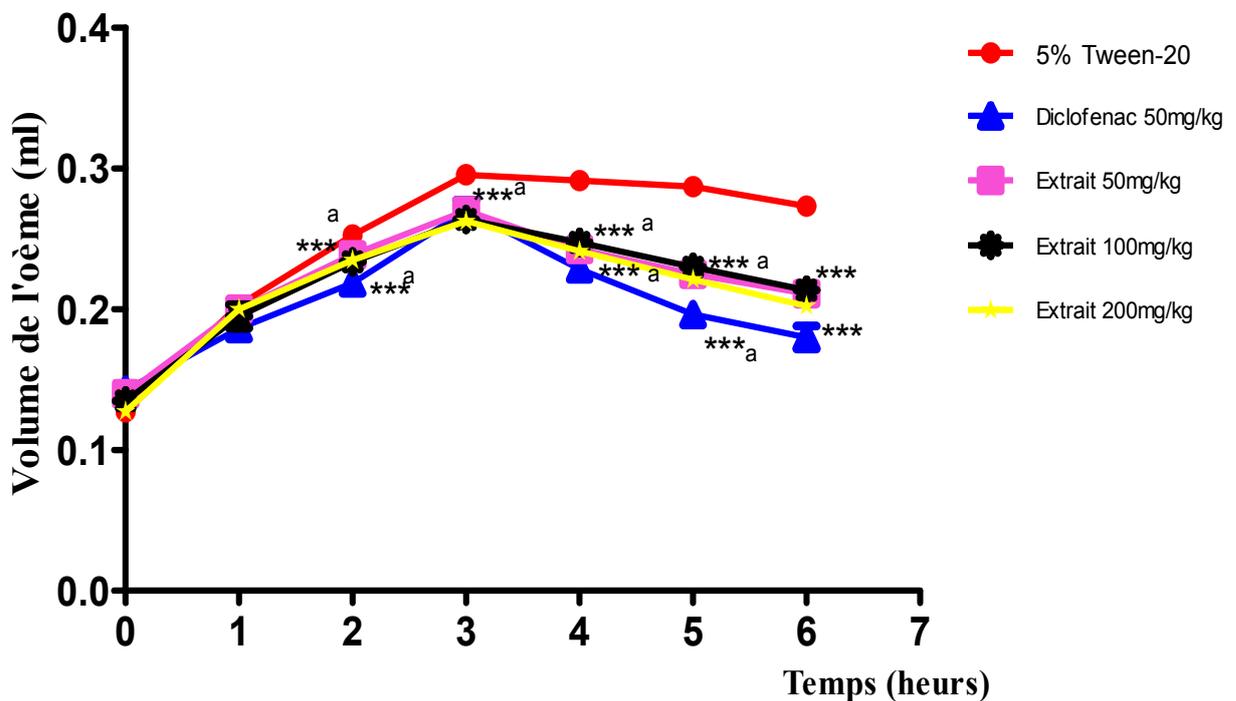


Figure N°20: Le volume de l'œdème induit par la carragenine en fonction du temps.

Chaque valeur représente la moyenne \pm SEM, n=8.

*** représente des différences très significatives par rapport au témoin $p < 0,001$.

^a : représente les valeurs qui ne sont pas différentes significativement.

Tableau N°II : Pourcentages d'inhibition de l'œdème induit par la carragenine lors du traitement par l'extrait des feuilles de *C. albidus* et le Diclofenac.

Pourcentage de l'inhibition de l'œdème						
Groupes	1h	2h	3h	4h	5h	6h
Témoin Tween-20 à 5%	-	-	-	-	-	-
Standard Diclofenac 50mg/kg	42,21	39,34	24,36	47,50	66,40	74,34
Extrait de <i>C.abidus</i>						
50 mg/kg	20,75	21,44	22,88	37,60	46,87	51,26
100mg/kg	20,75	21,44	23,62	31,52	40,62	46,13
200 mg/kg	4,24	14,48	19,91	30,76	41,40	48,69

Un œdème se développe chez tout les groupes immédiatement après injection de la carragenine, et continu d'augmenter et atteint son maximum à la troisième heure, puis diminue.

D'après la figure N°20 nous constatons que dès la deuxième heure il ya une réduction très significative ($p < 0,001$) du volume de l'œdème chez le groupe traité avec le médicament de référence a savoir le Diclofenac de sodium à 50 mg/kg de poids de souris, nous constatons aussi chez les groupes ayant reçus différentes doses (50 ,100 et 200 mg/kg) de l'extrait de *C. albidus*, une réduction significative du volume de l'œdème par rapport au groupe servant de témoins négatif ayant reçu uniquement une solution saline de tween-20 à 5%.

Nous remarquons également qu'à partir de la troisième heure, l'effet des différentes doses d'extraits est similaire à l'effet du Diclofenac de sodium, dont le pourcentage d'inhibition calculé été de 24,36%, cependant il n'y a pas de différence significative entre l'effet des différentes dose de l'extrait testées.

III.3.1.2 Résultats de l'activité analgésique

III.3.2.2.1 Résultats du test de contorsion (acide acétique)

L'injection intra-péritonéale d'un volume d'acide acétique préparé dans une solution saline isotonique (NaCl, 0,9%), induit des contorsions abdominales (Figure N°21).



Figure N°21: Photographie d'une souris présentant une contorsion abdominale (originale) .

Le nombre des contorsions abdominales induites par l'acide acétique chez les souris des différents groupes sont représenté par l'histogramme de la figure N°22 et les pourcentages d'inhibition des contorsions figurent sur le tableau N°III.

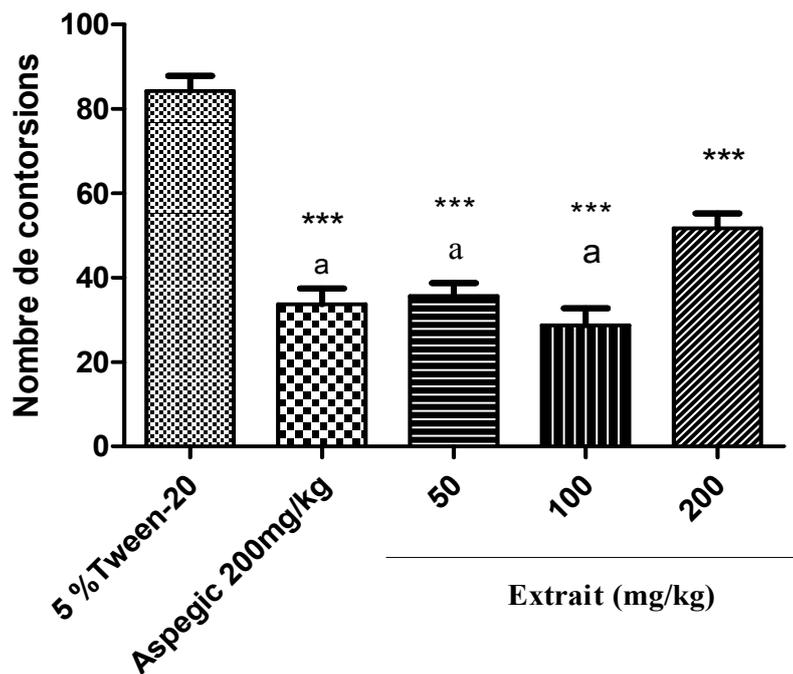


Figure N°22: Nombre des contorsions abdominales induites par l'acide acétique chez la souris.

Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM; n =6 pour chaque groupe.

*** : représente des différences significatives par rapport au témoin $p < 0,001$.

^a : représente les valeurs qui ne sont pas différentes significativement.

Tableau III: Pourcentage d'inhibition des contorsions induites par l'acide acétique chez la souris.

Groupes	Inhibition des contorsions abdominales (%)
Témoin Tween-20 à 5%	—
Standard Aspirine 200mg/kg	60,03
Extrait <i>C. albidus</i>	
50 mg/kg	57,66
100 mg/kg	65,97
200mg/kg	38,67

D'après les résultats de la Figure N°22 nous constatons que 84.25 contorsions ont été enregistrées après l'injection de l'acide acétique au groupe témoin, ce nombre est significativement réduit chez le groupe ayant reçu l'acide salicylique à 50 mg/kg, et ceux ayant reçu l'extrait de plante à 50 mg/kg, 100 mg/kg et 200mg/kg, le nombre des contorsions abdominales observées été de 33.67, 35.66, 28.67 et 51.67 respectivement.

L'effet analgésique observé avec l'extrait de plante à 50 mg/kg et a 100 mg/kg été similaire a celui observé avec l'acide salicylique à 200 mg/kg, les pourcentages d'inhibitions des contorsions abdominales sont de 57,66% ; 65,97% et 60,03% respectivement.

III.3.2.2.1 Résultats du test d'immersion de la queue

Les temps de latence du retrait de la queue enregistré à différent moment chez les souris des différents groupes sont rapportés dans le tableau N°IV, les valeurs de l'effet possible maximal (% MPE) figurent sur le tableau N°V.

Tableau N°IV: Temps de latence du retrait de la queue chez la souris.

Groupe	Le temps de latence de la réponse (en second)				
	0min	30min	60min	120min	180min
Témoin					
Tween-20 à 5%	2,78±0,24	3,015±0,28	2,81±0,21	2,22 ±0,24	2,22±0,24
Standard					
Aspegic 200mg/kg	2,43±0,18	4,71±0,48*	5,99±1,29*	5,48±1,36*	4,80±1,54
Extrait <i>C. albidus</i>					
50 mg/kg	2,15±0,0,8	3,03±0,13	3,67±0,25	3,79±0,31	3,88±0,40
100 mg/kg	2,36±0,28	3,73±0,18	4,41±0,31	9,89±1,24***	9,31±1,06***
200 mg/kg	1,94±0,13	3,48±0,33	4,85±0,62	4,76 ±0,34	4,25±0,56

Les valeurs représentent la moyenne ± SEM; n = 8 pour chaque groupe. * p < 0, 05 ; *** p < 0,001 par rapport au groupe témoin.

Tableau N°V: Pourcentage d'effet maximal possible (% MPE) chez la souris.

Groupe	% MPE			
	30min	60min	120min	180min
Témoin Tween-20 à 5%	1,90±0,28	0,27±0,21	- 4,56±0,24	- 4,56±0,24
Standard Aspegic 200mg/kg	18,14±0,48	28,32±1,29	24,25±1,36	18,82±1,54
Extrait <i>C. albidus</i>				
50 mg/kg	6,83±0,13	11,87±0,25	12,79±0,31	13,51±0,40
100 mg/kg	10,85±0,20	16,21±0,34	59,63±1,13	54,99±1,24
200 mg/kg	11,79±0,12	22,26±0,28	18,81±0,36	17,73±0,5

D'après le tableau N°IV nous constatons que le temps de latence du retrait de la queue initial ne diffère pas significativement entre les souris des différents groupes.

Nous constatons également qu'une réduction significative de la sensation douloureuse due à l'immersion de la queue dans de l'eau chaude à $54 \pm 1^\circ\text{C}$ a été observée après administration par voie orale de l'acide salicylique à 200 mg/kg ou l'extrait de plante à 50, 100, 200 mg/kg, l'effet de l'extrait devient hautement significatif ($p < 0,001$) 120 minutes après son administration à la dose de 100 mg/kg, on a enregistré un temps de latence de 9,89 secondes correspondant à %MPE de 59,53%, un effet nettement supérieur à l'effet obtenu avec l'acide salicylique à la même période (120 minutes) et à la concentration de 200mg/kg, pour qui on a enregistré %MPE de 24,25% (temps de latence de 5,43 secondes) .

III.3.1 Discussion

L'œdème à la carragénine, est l'une des méthodes les plus utilisées pour l'étude des potentialités anti-inflammatoires des substances actives (**Okokon et al., 2006 ; Akindele et Adeyemi 2006 ; Amol et kallangouda 2011**). C'est un prototype de phase exsudative d'inflammation aiguë dont les mécanismes et les médiateurs impliqués sont communs à ceux déclenchés par les microbes, les stimulus inflammatoires comme les produits chimiques et les cellules nécrosées (**Mule et al., 2007**).

La réponse inflammatoire induite par la carragénine est une réaction en deux phases. Une phase précoce qui s'étend du moment de l'injection de la carragénine à environ 2,5 h après (**Yu et al., 2011 ; Muheet et Ishrat 2013**) dans cette phase des médiateurs chimiques comme l'histamine et la sérotonine sont impliqués ce qui favorise la vasodilatation, la transsudation plasmatique et la formation de l'œdème (**Sonogo et al., 2008**). Une phase tardive qu'on observe à partir de la troisième heure de l'injection (**Kumar Saini et Singha 2012; Muheet et Ishrat 2013**) c'est une phase caractérisée par la libération des prostaglandines et production des cyclo-oxygénases d'où le pic à la troisième heure (**Mula et al., 2010; Anbarasu et al., 2011**) et fait intervenir les bradykinines, les leucotriènes (**Ravi et al., 2009**), ainsi que la libération des radicaux libres (**Mula et al., 2010**).

Les résultats obtenus montrent que l'extrait du chloroforme de *Cistus albidus* inhibe les deux phases de l'inflammation induite par la carragénine, ces résultats sont proches de ceux obtenus avec l'anti inflammatoire non stéroïdien utilisé comme molécule de référence ; Le Diclofenac de sodium (50mg/kg) qui inhibe la formation des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) (**Alam et al., 2011 ; Chouhan et al., 2012**), il est donc probable que l'extrait exerce une action anti-inflammatoire via l'inhibition des cyclo-oxygénases.

Les contorsions abdominales induites par l'injection intra-péritonéale de l'acide acétique est une méthode utilisée pour évaluer l'effet analgésique périphérique d'une substance (**Mohsin, 2012**), les douleurs provoquées se manifestent par des contorsions de l'abdomen avec étirement des pattes postérieures (crampes), qui peuvent être réduites par un produit analgésique. Ces douleurs sont dues à la libération de la sérotonine, de l'histamine, de la bradykinine, de la substance P et des prostaglandines (PGE₂, PGF₂α). Ces médiateurs

stimulent les neurones nociceptifs périphériques et induisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire (Ouédraogo et al., 2012).

Sachant que l'acide salicylique est un analgésique capable de réduire la douleur induite par l'acide acétique, par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) dans les tissus périphériques (Trongsakul et al., 2002). De ce fait, on pourrait assimiler l'effet analgésique de l'extrait du chloroforme de *C. albidus* à l'aspirine il se peut donc que les effets de l'extrait soit lié à l'inhibition de la cyclo-oxygénase, cette inhibitions entraîne une diminution de la douleur périphérique selon Mylari et al., 1990; Griswold et al., 1999 ; Rioja et al., 2002 ; Ojewole, 2007 (Soro, 2009).

Le test d'immersion de la queue a été utilisé pour évaluer l'effet analgésique central de l'extrait de chloroforme de *C. albidus*. Ce test est considéré comme sélectif pour examiner les composés qui agissent sur les récepteurs d'opioïde au niveau de système nerveux central (SNC) (Mohsin et al., 2012).

La réponse par le retrait de la queue de l'eau chaude semble être un reflex spinal, qui est modulé par un mécanisme inhibiteur supra spinal (Trongsakul et al., 2002 et Kang et al., 2007). L'aspirine que nous avons utilisé comme substance analgésique de référence, a présenté un léger effet analgésique centrale, cela concorde avec les résultats obtenus par (Owoyele et al., 2009 et Zhu et al., 2011) qui ont montré que l'acide salicylique est un analgésique central peu puissant.

Les différentes doses de l'extrait du chloroforme de *C. albidus* ont montré un effet analgésique central, cependant la meilleure activité a été obtenu avec 100mg/kg, ceci pourrait s'expliquer par une inhibition des récepteurs opioïde spécifiques au niveau de SNC (Zhu, 2010).

Plusieurs études ont rapporté l'action anti inflammatoire et analgésique des extraits de plantes (Ouédraogo et al., 2012 ; Kumar et al., 2012 ; Habib et al., 2013), ces propriétés sont généralement attribuées a la présence des composées phénoliques dans ces extraits, en effet beaucoup de composés phénoliques sont de puissants antioxydants piègeurs direct des espèces réactives de l'oxygène (ERO), et du radical Oxyde nitrique (NO[•]) impliqués dans l'inflammation et la douleur (Ghedira, 2005; Halmja et al., 2009).

Des études récentes ont montré que les flavonoïdes peuvent modifier l'expression des protéines pro-inflammatoires (**Gonzalez-Gallego et al., 2007**). **Tapas et ses collaborateurs (2008)** rapportent l'inhibition par la quercétine de la libération de l'histamine à partir des mastocytes et l'inhibition des cyclo-oxygénase et lipo-oxygénases.

La présence des catéchines dans les extraits peut augmenter l'effet analgésique par inhibition des COXs et LOX. Cette propriété a été observée aussi avec la quercétine, la lutéoline, kaempferol et bioflavonoïdes (**Ahmad et al., 2010**), Baicalin, réduit la production d'eicosanoïdes par l'inhibition des enzymes la COX-1, COX-2 et la 5-LOX et diminue également l'expression de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) inducible (**Yimam et al., 2012**).

Récemment **Goncalves et ses collaborateurs (2013)** ont rapportés la richesse de *C. albidus* en composés phénoliques. Ils ont également démontrés son fort pouvoir antioxydant, l'action analgésique et anti-inflammatoire observé avec l'extrait de *C.albidus* pourrait être due à la présence des composés phénoliques.

CONCLUSION

Conclusion

Au cours de cette étude l'activité anti-inflammatoire et analgésique de l'extrait des feuilles de *C. albidus* a été confirmée.

Une réduction significative de l'œdème induit par la carragénine dans la patte des souris a été observée durant les deux phases de l'inflammation.

Une inhibition significative du nombre des contorsions causées par l'injection intrapéritonéale de l'acide acétique, et une réduction significative de la sensation de douleur induite par l'immersion de la queue des souris dans de l'eau chaude à $54 \pm 1^\circ\text{C}$ ont été observés, indiquant une action analgésique périphérique et centrale.

L'activité analgésique et anti-inflammatoire de l'extrait pourrait être expliquée par la présence de molécules bioactives avec des mécanismes d'action différents, l'extrait pourrait être un substituant intéressant des AINS; surtout si d'autres travaux démontrent l'absence des effets secondaires de cette plante.

Il serait donc intéressant d'entamer une étude phytochimique en vue d'isoler la ou les substance(s) active(s) responsable(s) de l'effet analgésique et/ou anti-inflammatoire et d'élucider leur(s) structure(s). Cette étude pourrait être approfondie par une étude pharmacologique qui nous aidera à cibler le niveau d'action des molécules actives.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Référence bibliographiques

A

- ❖ **Abadjian A G. (2012).** Pathologie Générale : Inflammation et Cicatrisation. Faculté de médecine –France.1-37p.
- ❖ **Ahmad N S. Waheed A. Farmanc M. Qayyum A. (2010).** Analgesic and anti-inflammatory effects of Pistacia integerrima extracts in mice. *Journal of Ethnopharmacology* **129**: 250–253.
- ❖ **Akindele A et Adeyemi O. (2006).** Anti-inflammatory activity of Ammomum subulatum fruit extract. *Inter J Pharm Sci and Drug res* **3**: 35-37
- ❖ **Alam K. Pathak D. Ansari S H. (2011).** Evaluation of anti-inflammatory activity of *Ammomum subulatum* fruit extract. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* **3(1)**: 35-37.
- ❖ **Amol S et Kallangouda AR. (2011).** Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties of Thespesia populnea Soland ex. Correa seed extracts and its fractions in animal models. *Journal of Ethnopharmacology* **137**:1504– 1509.
- ❖ **Anbarasu K. Manisenthil Kumar K T. Ramachandran S. (2011).** Antipyretic, anti-inflammatory and analgesic properties of nilavembu kudineer choornam: a classical preparation used in the treatment of chikungunya fever. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*: 819-823.
- ❖ **Atefeibu E S I (.2002).** Contribution a l'étude des tannins et des activités antibactériennes d'Acacia nilotica var adansonii. *Thèse doctorat en pharmacie.* Université Cheikh anta diop-Dakar. 33p.
- ❖ **Aouissa I W R. (2002).** Etude des activités biologique et de la toxicité aigüe de l'extrait aqueux des feuilles se *Mangifera indica*l. (Anacardiaséae) .Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Bamaco.128p.

B

- ❖ **Basbaum A I. Bautista D M. Scherrer G. Julius D. (2009).** Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* **139**:267-284.

- ❖ **Bahorun T. (1997).** Substances naturels actives: flore mauricienne une source d'approvisionnement potentielle. Université de Maurice. *Food and agricultural.research council, réduit, mauritius*.83p.
- ❖ **Bennick A. (2002).** Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *Crit Rev Oral Biol Med* 13(2):184-196.
- ❖ **BernierG.(2005).**http://www3.sympatico.ca/alexandre.blanchette/inflammation_g.jpg.
- ❖ **Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie, phytochimie plantes médicinales. 2^{ème} édition: *Lavoisier*, Paris: 1269.
- ❖ **Bruno L. (2007).** Les anti-inflammatoires stéroïdiens. Service de Pharmacologie Centre d'Investigation Clinique .Université de Rennes.pp.1-3.
- ❖ **Bohren Y. (2011).** Mecanisme d'action d'un antidépresseur tricyclique dans un modele murinde douleur neuropathique. *Thèse doctorat en neuroscience*. Université de strasbourg : 5-6 p.

C

- ❖ **Cailloce P. (2009).** Les voies de la douleur. 1-5p.
- ❖ **Calvino B. (2007).** Les mécanismes de la douleur. *Psycho-Oncologie* 2: 81–87. Springer.
- ❖ **Capelari OP. Paula C A. Rezende S A .Campos F T. Grabe-Guimarae A. Chira K. Suh J-H. Saucier C. Teissèdre P-L. (2011).** Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie* 6: 75–82. Springer.
- ❖ **Charrier S et Wahl K. (2007).** Différents mécanismes de douleur. *Comité de Lutte contre la Douleur*.pp.1-9.
- ❖ **Chiang H S. Juilo Y et Lu F J. (1994).** Xantine oxydase inhibitors from the leaves of alsophila spinulosa. *Journal of enzyme inhibition* 8: 1-71.
- ❖ **Chira K. Suh J-H. Saucier C. Teissèdre P-L. (2008).** Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie* 6: 75–82. Springer.
- ❖ **Chouhan H S. Sridevi K. Narendra KS et Sushil KS. (2012).** Anti-inflammatory activity of ethanol extract of *Vitex glabrata* leaves. *Pak. J. Pharm. Sci.*1:131-134.
- ❖ **Courtry L. (2012).** Etude de l'émission et des propriétés de combustion des composés organiques volatils potentiellement impliqués dans les feux de forêts accélérés. Thèse de doctorat. Ecole nationale supérieure de mécanique et d'aérotechnique. 251p.

D

- ❖ **Daud A. Habib N. Sánchez Riera A. (2006).** Anti-inflammatory, anti-nociceptive and antipyretic effects of extracts of *Phrygilanthus acutifolius* flowers. *Journal of Ethnopharmacology* **108**:198–203.
- ❖ **Danila AO. Gatea F. et Radu GL. (2011).** Polyphenols composition and antioxydant activity of selected medicinal herbs. *Chem of N C.* 47(1). 22-25.
- ❖ **Derbel S et Ghedira K. (2005).** Les phytonutriments et leur impact sur la santé. *Phytothérapie* **1**: 28-34.Springer.
- ❖ **Derrier M. Mercatello A. (1997).** Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens période périopératoire. Intérêt et limites. *Ann Fr Anesth Rlanim* **16**:498-520.
- ❖ **Diebold J. MolinaT. Bigorgn C. Audouin .Le Tourneau A. (1995).** Les expressions morphologiques de la r action inflammatoire. *Revue française des laboratoires* **276** :21-26.
- ❖ **Djeridane A. Yousfi M. Nadjemi B. Boutassouna D. Stocker P et Vidal N (2006).** Antioxydant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Foud chemistry* **97**: 654-660.
- ❖ **Dolisi G. (2001).** <http://georges.dolisi.free.fr/La%20douleur/Douleur.htm>.
- ❖ **Donatien K. (2009).**Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes-extraction, identification d'alcaloïdes- caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydante. Thèse de doctorat en chimie organique. Université de Bamako.157p.
- ❖ **Dutta S. Mariappan G. Sarkar D. Sarkar P. (2010).** Anti-inflammatory effect of chloroformand aqueous extract of *Acalypha indica linn.* Against carrageenan inced paw edema in wistar albino rats. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology* **4 (1)** 153-156.

E

- ❖ **Eming A S. Krieg T. Davidson J M. (2007).** Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology* **127**: 514-525.

F

- ❖ **Fablet C et Madec F. (2009).** Protéines de la phase aiguë de l'inflammation chez le porc : Intérêt en santé animale et en santé publique vétérinaire. *Revue Méd. Vét* **160** (1) : 28-43.
- ❖ **Falleh H . Ksouri R. Chaieb K. Karray-Bouraoui N Trabelsi. Boulaaba M et Abdelly C. (2008).** Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes rendus biologie* **331**: 372-379.
- ❖ **Freysz M. Orliaguet G. groupe d'experts Sfar-SFMU. (2012).** Sédation et analgésie en structure d'urgence. Quels sont les propriétés et les inconvénients des produits utilisés. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **31** :283–294.

G

- ❖ **Ghedira K. (2005).** Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie* **4**: 162-169.Springer.
- ❖ **Guignard J L. (2000).** Biochimie végétal. *Edit Dunod*, Paris: 212-217.
- ❖ **Guirimand F. (2003).** Physiologie de la douleur: données récentes. *Néphrologie* **7** :401-407.
- ❖ **Gonçálve S. Alves. Gomes D.Costa P. Romano A. (2013).** The phenolic content and antioxidant activity of infusions from Mediterranean medicinal plants; *Industrial Crops and Products* **43**: 465– 471.

H

- ❖ **Habib M. Waheed I. (2013).** Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antipyrétique activities of *Scoparia* hydromethanolic extract. *Journal of Ethnopharmacology* **145**: 18–24.
- ❖ **Halmja K. Vaher M. Pussa T et Kaljurand M. (2009).** Analysis of the stable free radical scavenging capability of artificial polyphenol mixtures and plant extract by capillary electrophoresis and liquid chromatography-diode array detection- tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography* **1216**: 2417-2423.
- ❖ **Haslam E. (2007).** Vegetable tannins: lesson of a phytochemical lifetime. *Phytochemistry* **68**: 213-272.

I

- ❖ **Irfan R. Saibal K et Paul A. (2006).** Regulation -of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochimical pharmacologie* **72**: 1439-1452.

J

- ❖ **Jacqz-aigain E et Guillonneau. (1998).**Anti-inflammatoire *Encyc / MédChir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine* 8(1010) :4p.
- ❖ **Jeanmonod D et Gamisans J. (2007).** Flora Corsica. (ISBN 978-2-7449-0662-6).
- ❖ **Jouzeau J-Y. Daoupnars M. Alexandre Benani A. Netter P. (2004).** Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenterol Clin Biol* **28**:7-17.

K

- ❖ **Kang JY. Khan MNA. Park NH. Cho JY. Lee MC. Fujii H et Hong YK. (2007).** Antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory activities of the seaweed *Sargassum fulvellum* and *Sargassum thunbergii* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 116 : 187–190.
- ❖ **Kostova I et Iossifova T. (2007).** Chemical components of *Fraxinus* species. *Fitoterapia* **78**: 85–106.
- ❖ **Kumar Saini N et gu Singha M. (2012).** Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of metabolic *Tecomaria capensis* leaves extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*: 870-874.

L

- ❖ **Lahsissene H. Kahouadji A. Tijane M .Hseini S.(2009).** Catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de Zae (Maroc occidental). *Revue de botanique* **186** : 0457-4184.
- ❖ **Laporte F (2008).** Ecosanoides.pp. 1-15.
- ❖ **Le Bars D et Willer J-C. (2004).** Physiologie de la douleur. *EMC-Anesthésie Réanimation* **1** :227–266.

M

- ❖ **Mann C. (2007).** Neuro-physiologie de la douleur. *Soins Palliatifs Item.* **65** :1-5.
- ❖ **Martin S et Andriantristohaina R. (2002).** Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* **51** : 304-315p.
- ❖ **Mauray J C. (2000).** Bases physiologiques de la douleur.6p.
- ❖ **Mohsin Ali . Mele Jesmin . Abul Kalam Azad . Khairul Islam . Ronok Zahan .(2012).** Anti-inflammatory and analgesic activities of acetophenone semicarbazone and benzophenone semicarbazone. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* : 1036-1039.
- ❖ **Monassier. (2006).**Les anti-inflammatoires stéroïdiens. Module de Pharmacologie Générale. Faculté de Médecine de Strasbourg.10p.
- ❖ **Muheet H et Ishrat W. (2013).** Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities of Artemisia scoparia hydromethanolic extract. *Journal of Ethnopharmacology* **145**:18–24.
- ❖ **Mule S N. Ghadge R V. Chopade A R. Bagul B A. Patil S B. Naikwade N S. (2008).** Evaluation of anticeptive and anti-inflammatory activity of leaves *Gynandropsis pentaphylla*. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology* **2(1)**: 41-44.
- ❖ **Mula W. Kuchekar S. Thorat V. Chapode A et Kuchekar B. (2010).** Anti-oxydant, anti-noceptive and anti-inflammatory activity of ethanolic extract of leaves of *Alocasiaindia* (scott). *J Young Pharm.* **2**: 137-143.

N

- ❖ **Ndiaye M. S Y Gy. Dièye AM. Touré M T. Faye B. (2006).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*Annona reticulata* (annonaceae) sur l'œdème aigue de la patte de rat induit par la carragenine. *Pharm. Méd.* **17**: 179-186.
- ❖ **Negrao R et Faria A.(2009).** Natural polyphenols and anti-oxydant, anti-inflammatory and anti-angiogenic agents in the metabolic syndrome. *Science Business Media BV.* Pp. 147-180. Springer.

O

- ❖ **Okokon. Antia E J. Ita B S. Basil N. (2006).** Anti-Inflammatory and anti-nociceptive effects of ethanolic extract of *Setaria megaphylla* leaves in rodents. *African Journal of Biomedical Research* **9**: 229 – 233.
- ❖ **Olayinka A . Aiyegoro et Anthony I. Okoh. (2009).** Phytochemical screening and polyphenolic antioxydant activity of aqueous crude extract of helichrysum pedunculatum. *Inter J of Mol Sci.* **10**: 4990-5001.
- ❖ **Ouédraogo N. Lompo M. Sawadogo RW. Tibiri A. Hay A E. Koudou J. Dijoux M G. Guissou I P. (2012).** Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Phytothérapie* **10**:286–292 .Springer.
- ❖ **Owoyele B V. Abdulrazaq B.Nafiu A B. Oyewole I A Oyewole L A. Soladoye A O.(2009).** Studies on the analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of *Parquetina nigrescens* leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology* **122** :86–90.

P

- ❖ **Paolini J. (2005).** Caractérisation des huiles essentielles par CPG/Ir, CPG/SM-(IE et IC) et RMN du carbon-13 de *Cistus albidus* et de deux *Astéraceae* endemiques de corse : *Eupatorium cannabinum* subsp. *Corsicumet doricum* ; Thèse de doctorat en Chimie Organique et Analytique. Université de Corse Pascal Paoli. 319p.
- ❖ **Pietta P G. (2000).** Flavonoids as antioxydants of naturals products. **63**:1035-1042.

R

- ❖ **Radhika P. Prasad Rajendra Y. Sastry B.S. Rajya Lakshmi K.(2009).** Anti-inflammatory Activity of Chloroform Extract of *Andrographis Paniculata* Nees Stem. *Research Journal Of BioTechnology* **2**:35-38.
- ❖ **Ramabadran K. Bansinath M. Turndorf H. Puig M M. (1989).** Tail Immersion Test for the Evaluation of a Nociceptive Reaction in Mice. *Journal of pharmacological methods* **21**: 21-31.

- ❖ **Ravat F. Payre J. Peslages P. Fontaine M. Sens N. (2011).** La brûlure: une pathologie inflammatoire. *Pathologie Biologie* **59** : 63–72.
- ❖ **Richter G (1993).** Les composés phénoliques des végétaux. *Edit Dunod*, Paris : 205p.
- ❖ **Raynaud P. (2008).** Anatomie pathologique et inflammation conception d'ensemble. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. 5p
- ❖ **Richter G. (1993).** Les composés phénoliques métabolismes des végétaux (physiologie et biochimie). *Edition Dunod*. 255p.
- ❖ **Rousselet M C. Vignaud J M Hofman P et Chatelet F P. (2005).** Inflammation et pathologie inflammatoire. 1-57p.
- ❖ **Russo-marie F. Peltier A P. Barbara S. Polla. (1998).** L'inflammation. Amazon. John libbey Eurotext(Eds). 554p.

S

- ❖ **Sanogo R. Maiga A. Aiga. Diallo D. (2006).** Activités analgésiques et anti-inflammatoires des extraits de *Maytenus senegalensis*, *Stereospermum kunthianum* et *Trichilia emetica* utilisées dans le traitement traditionnel des dysménorrhées au Mali. *Pharm. Méd. Trad. Afr.* **XIV**: 123-136.
- ❖ **Shohaib MT. Shafique ND et Divakar MC (2001).** Importance of flavonoides in therapeutics hygeia. *JD Med.* **3**: 1-18.
- ❖ **Soro T Y Traore F .Sakande J. (2009).** Activité analgésique de l'extrait aqueux de *Ximenia americana* (Linné) (Olacaceae). *C. R. Biologies* **332**: 371–377.
- ❖ **Springob k et kutchan T M. (2009).** Introduction to the Different Classes of Natural Products. *Springer* (Osbourn AE, Lanzotti V (Eds). *Plant-derived Natural Products* 3-50 p.
- ❖ **Subhashini T. Krishnaveni B et Reddy CS. (2010).** Anti-inflammatory activity of leaf extracts of *alternanthera sessilis* Hygeia. *JD Med.* **2**: 54-57.

T

- ❖ **Trongsakul S. Panthong A. Kanjanapothi D. Taesotikul T. (2003).** The analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activity of *Diospyros variegata* Kruz. *Journal of Ethnopharmacology* **85**: 221–225.

V

- ❖ **Vielhauer V. Anders H-J. Schlondorff D. (2002).** Le rôle des chimiokines et de leurs réceptions dans l'initiation et la progression des maladies rénales. *Flammarion médecine. Sciences* : 159-178.
- ❖ **Vinuela-Fernández I. Jones E .Welsh E M. Fleetwood-Walker S M. (2007).** Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *The Veterinary Journal* **174**: 227–239.

Y

- ❖ **Yoon JH et Baek SG. (2005).** Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Younsi Med J.* **46**: 585-596.
- ❖ **Yu CH. Tang WZ. Peng C. Sun T. Liu B. Li M. Xie XF et Zhang H. (2012).** Diuretic, anti-inflammatory, and analgesic activities of the ethanol extract from *Cynoglossum lanceolatum*. *Journal of Ethnopharmacology* **139**:149– 154.
- ❖ **Yimam M. Brownell L. Hodges M et Jia Q (2012).** Analgesic Effects of a Standardized Bioflavonoid Composition from *Scutellaria baicalensis* and *Acacia catechu*. *Journal of Dietary Supplements* **9**: 155–165.

Z

- ❖ **Zerbato M. (2010).** Intérêt du dosage par micro méthode de la protéine C réactive au cabinet de pédiatrie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université d'Henri Poincaré – Nancy 173p.
- ❖ **Zhu Z-Z. Ma K-J.Ran X. Zhang H. Zheng C-J. Han T Zhang Q-Y. Qin L-P. (2011).** Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities of the petroleum ether fraction from the ethanol extract of *Desmodium podocarpum*. *Journal of Ethnopharmacology* **133** : 1126–1131.

Annexes

Produits chimiques

- La carragénine (Sigma).
- Diclofénac (Diclofénac sodique) Biopharm Inde.
- L'acide acétique (Sigma).
- Acide acétyle salicylique (Aspégic) Sanofi Aventis France.

Appareillages

- Une balance électronique.
- Sonde de gavage.
- Seringue de 1ml.
- Un pléthysmomètre.
- Un thermomètre.
- Une plaque chauffante.

Résumé

Cette étude a pour objectif l'évaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire et analgésique de l'extrait du chloroforme des feuilles d'une plante médicinale. L'œdème à la carragénine a été choisi pour l'étude de l'activité anti inflammatoire, le test de l'immersion de la queue et le test de contorsions induites par l'acide acétique, ont été les modèles choisis pour l'étude du pouvoir analgésique.

Les résultats ont montré que l'extrait a réduit significativement les deux phases de l'œdème induit par la carragénine. Le test de l'immersion de la queue et le test de contorsions induites par l'acide acétique révèlent que l'extrait possède un pouvoir analgésique central et périphérique.

Mots clés : Anti-inflammatoire, analgésique, carragénine.

Abstract

Aim of this study was to evaluate the *in vivo* anti-inflammatory and analgesic activity of the chloroform extract of medicinal plant leaves. Carrageenan induce paw edema was chosen for the evaluation of the anti inflammatory activity, the tail immersion, and acid acetic induced writhing were selected models for the study the analgesic potency.

The results showed that the extract significantly reduced both phases of edema induced by carrageenan. The tail immersion and acid acetic induced writhing reveal that the extract has a central and peripheral analgesic activity.

Keywords: Anti-inflammatory, analgesic, carrageenan.