

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : science biologie

Spécialité /Option : immunologie appliquée

**Évaluation de la toxicité et de l'effet analgésique et anti-inflammatoire d'une plante médicinale Algérienne
« *Deverra Chloranthus* ».**

Présenté par :

-MEZOUNI Ferial

-BOUSSAID Nouha

-AISSANI Ibtissem

Devant le jury composé de :

Présidente:	BEN DJEDOU D.	Pr.	Université 8 Mai 1945 Guelma
Examineur:	BOUDEN I.	M.C.B	Université 8 Mai 1945 Guelma
Encadrante:	BOUKEMARA H.	M.C.B	Université 8 Mai 1945 Guelma

Juin 2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

Nous remercions avant tout, le Dieu, le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a donnée pour terminer notre travail.

*Nous tenons à remercier tout d'abord notre encadrante **Mme Boukemmara H.**, de nous avoir confié ce thème et de nous avoir orienté et conseillé afin de réaliser ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent à **Mme Bendjedou D.**, pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.*

*Nous remercions également **Mr Bouden I.**, d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce présent travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers les membres du personnel du laboratoire d'immunologie, en particulier **Mme Ghania, Mr Mehdi, Mme Hanane et Mme Ratiba** Leur assistance précieuse tout au long de notre partie expérimentale a grandement contribué à la réussite de notre recherche...*

Nous remercier également tous le corps enseignant de département de la biologie qui n'ont encadré durant toutes les années d'études. Nous remercier encore tous ceux qui n'ont aidé de près ou de loin dans l'élaboration de ce modeste travail.

Merci à tous.

Boussaid, N

Aissani, I

Mezouni, F



Dédicace

Avant tout, Je rends grâce à Allah de m'avoir donné la foi, la patience et l'abnégation pour accomplir ce travail.

À mon cher père au monde « Hamdi », a celui qui m'a tout donné sans compter, qui m'a appris le sens du travail et de responsabilité, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai, Toute l'encre du monde ne suffit pas pour t'exprimer mes sentiments cher père 'Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir j'espère que tu sois fier de moi comme j'ai toujours été fière d'être ta fille.

À ma très chère mère au monde « Mimiya », ma raison de vivre, la femme qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse dans cette vie, ma source d'énergie qui me poussait toujours vers le haut pour atteindre mes objectifs, Vous m'avez encouragé dans tous les petits et grands, et elle n'a jamais cessé de prier pour moi, la cause de chaque belle étape de ma vie.

À mes gâtés frères « abd el malek » et « yahya » pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

À mon cher oncle « Ahmed cherif », Merci d'être un pilier de force et un exemple de bonté.

À tous les membres de ma famille, petits et grands. Spécialement mes cousines

« Selma, Mouna, Chyma, sarah, Arije et Loudjayne ».

À mes chers amis « chaima, fatma, rayene, Sarah, souhyla » en souvenir des bons moments passés ensemble et pour l'amitié inconditionnelle qui nous réunit, et à mes binômes

« Ibtissem et Nouha »

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

Feriel.



Dédicace

Alhamdulillah amour, remerciement et gratitude, me voilà aujourd'hui devant un rêve tant attendu qui est devenu une réalité dont je suis fière.

À mon compagnon de première année scolaire mon chère grand-père "Kadir" comme j'aimerais que tu puisses vivre ce moment avec moi, que Dieu ait pitié de vous.

À mon père qui m'a appris l'importance du travail acharné, de la persévérance, je suis reconnaissante pour tes conseils avisés et ton soutien sans faille. Tu m'as inspiré à viser plus haut et à poursuivre mes rêves. reposez votre cœur papa, votre rêve est devenu réalité, enfin votre petite fille est devenue diplômée comme que tu as tant imaginé et désiré.

*À mon ange pur, ma force après Dieu, mon premier et éternel soutien, je te dédie cette réalisation, sans tes sacrifices elle n'existerait pas, reconnaissante que Dieu t'ait choisie une mère pour moi parmi les êtres humains. Je vous remercie pour tous le soutien et ta confiance en moi et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours **Maman***

À meilleur frère du monde "Attef" pour l'amour qu'il me réserve ainsi qu'à ma jolie sœur "Nihed" merci pour votre soutien constant, votre humour contagieux et votre présence réconfortante. Vous êtes ma source de joie et de bonheur, et je suis fière de vous avoir dans ma vie.

À toute ma famille et ma chère tante "Nabila" et les personnes que j'aime et ceux qui m'aiment.

*À mes amis "Nour, Aya, Manel, Sabra, Imen" et mes binômes "Ibtissem et Ferirf."
Sans oublier ceux avec qui j'ai eu la plus belle des coïncidences, ils sont devenus l'un de mes biens les plus chers, que Dieu te garde pour moi.*

NOUHA



Dédicace

*A mon chère Père « **Ali** » 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 ma très chère mère « **Saida** » 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 mon adorable sœur «**Bouchra**» pour ta bonne humeur et ton soutien sans faille , et sa petite famille en particulier son fils **YAHYA** et son mari **Abd El Kader** .*

*A mon seul frère adoré **Chouaib** pour leur soutien moral . Je souhaite dédicier ces mots. à mes chères amies **Nour,Chourouk,Ahlem ,Sawsen et Bouthaina** ... chacune de vous apportées une couleur unique à notre cercle d'amitié .*

*A mes binômes **Nouha** et **feriel** qui sont partagées avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail .*

A toutes les personnes qui me respectent et qui m'aiment ,Merci d'être toujours là pour moi .

Ibtissem

Tables des matières

Liste des figures		
Liste des tableaux		
Liste des abréviations		
Introduction		1
<i>Partie Bibliographie</i>		
I. L'inflammation et les anti-inflammatoires		
1.	L'inflammation	4
1.1.	Inflammation aiguë	4
1.1.1.	La phase vasculaire	4
1.1.2.	La phase cellulaire	5
1.1.3.	La phase de résolution	6
1.2.	Inflammation chronique	6
1.3.	Médiateurs de l'inflammation	7
1.3.1.	Composante cellulaire	7
1.3.2.	Les Médiateurs solubles de l'inflammation	8
1.4.	Pathologies de l'inflammation	10
2.	Les anti-inflammatoires	11
2.1.	Les anti-inflammatoires stéroïdiens	11
2.2.	Les anti-inflammatoires Non stéroïdiens	12
2.3.	Les anti-inflammatoires d'origine végétales	13
II. La plante médicinale « <i>Deverra Chlorantus</i> ».		
1.	Généralité sue famille des Apiacées	15
2.	Le genre <i>Pituranthos</i>	17
2.1.	Description botanique de l'espèce <i>Deverra Chloranthus</i>	17
2.2.	Ecologie de <i>Deverra Chlorantus</i>	17

2.3.	Position Systématique	18
2.4.	Nom Vernaculaire	18
2.5.	Utilisation Traditionnelle et connaissance locale	19
2.6.	Toxicité de <i>Deverra Chlorantus</i>	19
<i>Partie Expérimentale</i>		
I. Matériel et Méthodes		
1.	Matériel	21
1.1.	Matériel biologique	21
1.1.1.	Matériel végétale	21
1.1.2.	Matériel animale	21
1.2.	Produit chimique	22
2.	Méthodes	22
2.1.	Préparation de l'extrait	22
2.2.	Analyse qualitative des composés phytochimique	24
2.3.	Etude de la toxicité d'extrait méthanolique de <i>Deverra chloranthus</i>	25
2.4.	Etude de L'activité analgésique (test de torsion)	26
2.5.	Etude de L'activité anti inflammatoire <i>in vivo</i>	26
2.6.	Analyses statistiques	30
II. Résultats et discussion		
1.	Préparation de L'extrait méthanolique de <i>Deverra chloranthus</i>	31
2.	Étude phytochimique	31
3.	Étude de la toxicité de <i>Deverra Chlorantus</i>	33
4.	Étude de l'activité analgésique (teste de torsion)	33
5.	Étude de l'activité anti inflammatoires <i>in vivo</i>	35
Conclusion et perspective		
Résumé		
Références Bibliographiques		

Listes des figures

Figure 1	Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins	5
Figure 2	Mécanisme d'actions des AINS	12
Figure 3	<i>Deverra chloranthus</i>	14
Figure 4	Aspect morphologique de <i>Deverra chloranthus</i>	15
Figure 5	La partie aérienne de la plante médicinale <i>Deverra chloranthus</i>	19
Figure 6	Souris Swiss Albinos	20
Figure 7	Rats Albinos <i>Wistar</i>	20
Figure 8	Les étapes suivies dans la préparation de l'extrait méthanolique de la <i>Deverra Chloranthus</i>	21
Figure 9	Injection intra-péritonéale	23
Figure 10	Injection par voie intrapéritonéale (A), anesthésie sous chloroforme (B) Injection de 1 ml de PBS dans la cavité thoracique (C).	25
Figure 11	Etapes suivies dans la détermination de l'activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de <i>Deverra Chloranthus</i>	26
Figure 12	Les pourcentages d'inhibition des contorsions chez les rats par le paracétamol et l'extrait méthanolique de la partie aérienne de <i>Deverra chloranthus</i> . Les résultats sont exprimés en moyennes \pm SEM (n=3).	32
Figure 13	Effet de l'extrait méthanolique de <i>Deverra chloranthus</i> sur le nombre des PMN recrutés à la cavité pleurale des rats 4h après injection de la λ -carraghénine	33
Figure 14	Pourcentage d'inhibition du nombre des PMN recrutés à la cavité pleurale des rats 4h après injection de la λ -carraghénine par l'indométacine et l'extrait méthanolique de <i>Deverra chloranthus</i>	34

Listes des tableaux

Tableau 1	Exemples de maladies liées à l'inflammation	09
Tableau 2	Diverses catégories d'anti-inflammatoires stéroïdiens	10
Tableau 3	Les différentes familles chimiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que leurs noms communs internationaux (DCI)	11
Tableau 4	Exemples de plantes à effet anti-inflammatoire	12
Tableau 5	Classification de la <i>Deverra Chloranthus</i> .	16
Tableau 6	Screening phyto-chimique.	22
Tableau 7	L'aspect, la couleur et le rendement de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de <i>Deverra chloranthus</i> .	29
Tableau 8	Analyse phyto-chimique préliminaire de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de <i>Deverra Chluranthus</i>	29

Listes d'abréviation

AA: Acide Aminé.

AIS: Anti_inflmmatoire stéroïdien.

AINS: Anti_inflmmatoire non stéroïdiens.

C2H5OH: Ethanol.

C°: Degrès Celsius.

CD4: Cluster de différenciation 4.

CD8: Cluster de différenciation 8.

COX: Cycloxygénase.

Cox1: Cycloxygénase 1.

Cox2: Cycloxygénase 2.

C: nombre des cellules/ml.

DIC: Dénomination Commune International.

EMDC: Éxtrait méthanolique de Deverra Chluranthus

_FeCl3: Chlorure ferrique.

HCl: Acide chlorhydrique.

H2SO4: Acide sulfurique.

HgCl2: Chlorure de mercure.

Ip: Injection intra péritonéale.

IP: Intra-Péritonéale.

IL 8: Interleukines 8.

IL_1 β: Interleukines 1 Betta.

IL6: Interleukine 6.

IL12: Interleukines 12.

IL8: Interleukines 8.

IL2: Interleukines 2.

IFN_γ: Interféron gamma.

IL_{1α}: Interleukines 1 alpha.

IL1: interleukine 1

IFN_β: interféron Beta.

LT: Lymphocytes T.

LTB4: Leucotriène B4.

Lps: lipopolysaccharide.

M1, M2: Macrophages.

NH₄OH: Ammoniaque.

NaCl: Chlorure de sodium.

NCte: Nombre moyen des Cortontions du lot témoin.

NCtr: Nombre moyen des Cortontions du lot traité.

NC: Nombre de Contorsions.

N': nombre des cellules / volume d'exsudat.

N: nombre de cellules comptés dans les 25 carreaux.

NC: nombre des neutrophiles récupérés dans la cavité pleurale des rats contrôles non traiter.

NT: nombre des neutrophiles récupérés dans la cavité pleurale des rats tests.

PMN: Polynucléaires Neutrophiles.

PG: Prostaglandine.

PGE₂: Prostaglandine E2.

PLA₂: Phospholipase A2.

PAMP: Pathigen Assosiated Molécular Patterns.

SEM: L'écart Moyen.

TNf_α: Tumor Necrosis Factor.

Th1: Lymphocytes T helper 1.

Th2: Lymphocytes T helper 2.

TX: Thromboxane.

V: volume d'exsudat.

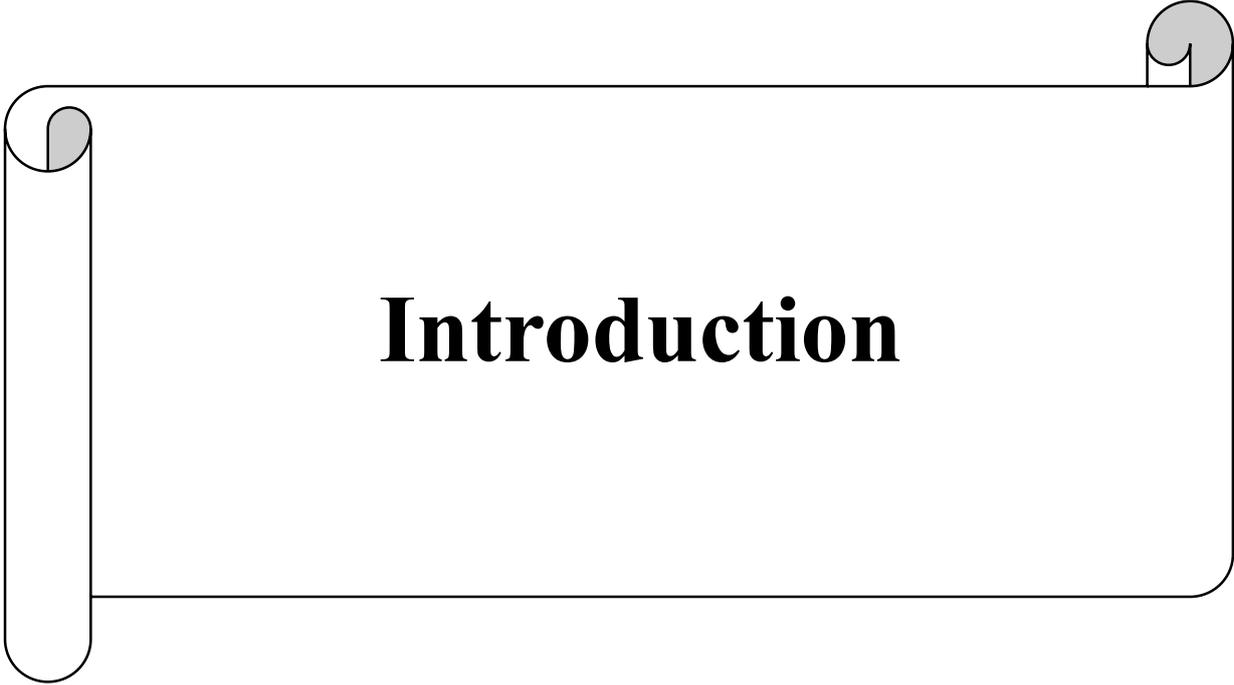
α : Alpha.

β : Beta.

λ : Lambda.

100: le facteur de dilution.

10⁴: facteur spécifique de Malassez, utilisé pour obtenir le nombre de cellules dans un volume égale à un millilitre.



Introduction

Introduction

La réaction inflammatoire est une réponse de défense non spécifique de l'organisme face à une agression bactérienne ou virale, un traumatisme, une brûlure, une irradiation ou une réaction immunitaire. Elle vise à éliminer l'agent agresseur, réparer les tissus endommagés et à garder l'homéostasie. La tuméfaction, l'hyperhémie, l'hyperthermie et la douleur sont les symptômes cliniques principaux de l'inflammation. On peut relier ces réactions locales à des réactions systémiques (comme la synthèse de protéines de la phase aiguë) provoquées par des facteurs humoraux. Les réponses sont déclenchées et régulées par divers médiateurs biochimiques.

Quand la réaction inflammatoire s'achève en éliminant les stimuli nocifs et suite à la réparation du tissu lésé, il s'agit de l'inflammation aiguë, considérée comme physiologique. Par contre, si la réaction persiste ou n'arrive pas à éliminer l'agent agresseur, elle s'évolue la chronicité qui est la base pathologique de différentes maladies inflammatoires telle que l'arthrite rhumatoïde ou la maladie de crohn.

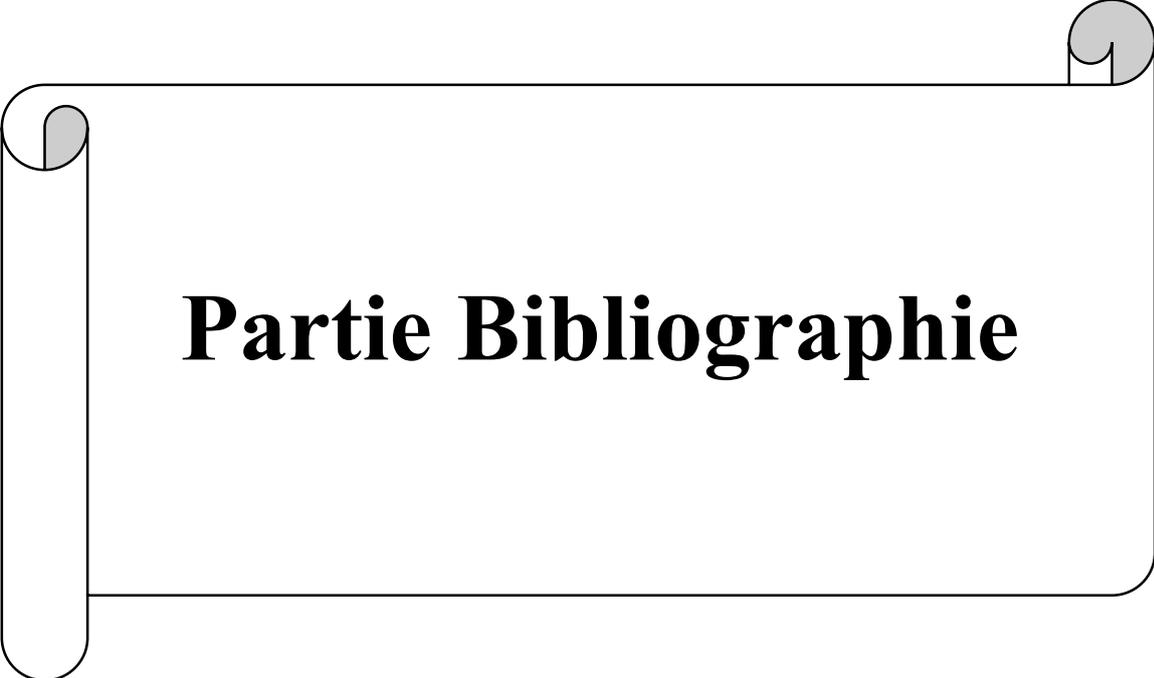
Les médicaments anti-inflammatoires disponibles à nos jours et surtout les anti_inflammatoire non stéroïdiens (AINS) et les anti_inflmmatoire stéroïdien (AIS) sont généralement des molécules de synthèse qui provoquent plusieurs effets secondaires indésirables (**Thomas, 2017**). Alors que La nature a offert une multitude de remèdes très efficaces et moins dangereux pour soigner différentes maladies chez les êtres humains. Généralement, les plantes riches en phénols, stérols et terpènes sont doté d'un pouvoir anti-inflammatoire très important et peuvent être exploités en pharmacologie (**Touil et al.,2006**).

L'Algérie est un véritable réservoir phylogénétique, car sa flore est riche et diversifiée, ce qui lui confère une position privilégiée parmi les pays méditerranéens qui possèdent une longue tradition médicale et un savoir-faire traditionnel en matière de plantes médicinales pour différentes affections.

Parmi les plantes médicinales Algérienne on trouve *Deverra chloranthus* qui est plante vivace, elle représente le plus grand genre de la famille des Apiacées qui comprend environ 2 500 espèces. *D. chloranthus* (*Deverra chloranthus*) est une plante endémique d'Afrique du Nord, nommé localement *Guezzah*. Elle est employée dans la médecine traditionnelle Algérienne pour soigner diverses affections telles que la fièvre, l'hépatite, l'asthme, le diabète, les problèmes digestifs et les infections des voies urinaires. Toutefois, il est important de souligner que peu d'études se sont penchées sur cette plante.

Nous avons alors orienté le présent travail dans ce sens, et nous avons choisi de travailler sur *Deverra chloranthus* pour essayer de confirmer et évaluer son effet analgésique et anti-inflammatoire. Pour cela, nous avons utilisé comme modèle d'inflammation la péritonite induite par la λ -carrageennane chez le rat, l'étude de l'activité analgésique a été étudiée via le test de torsion chez souris. Mais avant tout, il était nécessaire de mener une étude photochimique pour analyser la composition chimique de la plante une étude qui peut permettre de mieux comprendre l'effet thérapeutique.

Notre travail est donc divisé en deux parties distinctes. La première partie se focalise sur une synthèse bibliographique axée sur deux chapitres différents. Le chapitre initial se concentre sur l'activité anti-inflammatoire. Le second chapitre traite des recherches botaniques sur l'espèce végétale étudiée. La stratégie d'étude des propriétés biologiques de l'extrait méthanolique de la plante est développée dans la deuxième partie.



Partie Bibliographie

I. L'inflammation et les anti-inflammatoire

1. L'inflammation

L'inflammation est un mécanisme biologique de défense de l'organisme face à une agression qui provoque une dégradation des tissus, elle joue un rôle essentiel dans l'immunité non spécifique. La réponse inflammatoire a pour principale fonction d'éliminer ou de séparer l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de favoriser, le plus rapidement possible, la réparation des tissus. L'inflammation aiguë, qui est une réponse bénéfique pour l'organisme, permet de retrouver son intégrité physiologique. La réponse inflammatoire présente un aspect négatif lorsque celle-ci se prolonge et devient chronique. Dans cette situation, la réponse inflammatoire devient défavorable et néfaste pour l'hôte et entraîner différentes maladies chroniques, telles que l'arthrite rhumatoïde, les inflammations du tube digestif et le cancer, l'inflammation chronique nécessite donc un traitement médicamenteux (Boeck et Larcier, 2003; Lin et Karine, 2007).

1.1. L'inflammation aiguë:

L'inflammation aiguë est caractérisée par 4 phénomènes typiques, douleur, chaleur, couleur, signes cardinaux de Celsius, qui sont le gonflement (œdème), la douleur, la chaleur et l'érythème. Cette réaction peut s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression. L'inflammation aiguë se déroule en trois phases : la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de résolution (Weill B *et al.*, 2003).

1.1.1. La phase vasculaire :

Elle débute lorsque l'organisme fait face à un agresseur, qu'il s'agisse d'une brèche vasculaire, de la poussière, d'un allergène, d'une toxine ou de tout autre élément qui entraîne une perturbation de l'homéostasie (Lonjon, 2015). Elle implique une dilatation vasculaire accompagnée d'une augmentation de Le volume sanguin associé à une diminution de la vitesse du sang entraîne une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins [1]. Les polynucléaire neutrophiles (PMN) sont les premières cellules qui se trouvent sur le site de l'inflammation par chimiotactisme et jouent un rôle essentiel dans la réponse innée de l'organisme. Ils constituent la première ligne de défense de l'organisme (Marcello *et al.*, 2013). Les cellules endothéliales subissent une émargination et une agrégation grâce aux selectines et intégrines qui y sont présentes sur leurs surfaces (Carman, 2009).

Ensuite, une diapédèse facilitée grâce à une augmentation de la perméabilité vasculaire causée par l'inflammation (**Lonjon, 2015**).

1.1.2. La phase cellulaire

Les premiers phénomènes vasculo-exsudatifs favorisent l'entrée des leucocytes dans le foyer inflammatoire. Les polynucléaires sont les premiers sur place (environ 6 heures). La plupart du temps, les polynucléaires sont progressivement remplacés par les monocytes sur le site inflammatoire. Les macrophages, parmi celles-ci, sont responsables de la détertion par leur capacité de phagocytose. Les lymphocytes et les plasmocytes sont impliqués dans la réponse immunitaire spécifique de l'antigène (**Nathan, 2002**) (**Figure 1**).

En raison du nombre croissant de cellules, celles-ci seront d'abord marginalisées sur le lieu de l'agression en environ 30 minutes. C'est alors que la présence de polynucléaires neutrophiles sera observée « *in situ* », placés le long des cellules endothéliales de l'endroit concerné. Ces cellules seront capables de franchir la paroi grâce à divers facteurs attractifs tels que l'IL8 (**Figure 1**). En réalité, ces cellules vont absorber les éléments endommagés. Cette tâche n'est pas facile. Son fonctionnement repose sur la fragmentation des éléments internes de la cellule. Cela entraîne la production de protéases (élastase et collagénase), ainsi que la libération de radicaux libres. Les PMNs vont jouer un rôle dans l'élimination des corps étrangers (s'il y a lieu) ou des tissus endommagés (par exemple en cas de traumatisme). Dans cette situation, la réaction s'arrêtera, mais cela ne se produit pas toujours et les macrophages, qui possèdent un pouvoir phagocytaire important, vont intervenir. Il s'agit du passage de la réaction inflammatoire en elle-même à la réaction immunitaire et de l'établissement des processus intrinsèques (**Charles et al., 2010**).

1.1.3. La phase de résolution

En réponse aux médiateurs pro-inflammatoire et anti-inflammatoire, les processus de résolution sont initiés en limitant ou en arrêtant l'infiltration des neutrophiles et en provoquant la mort cellulaire programmée par l'apoptose. Ensuite, les neutrophiles apoptotiques enlevés par les macrophages entraînent l'élimination et la libération de cytokines anti-inflammatoires et réparatrices (**Porth, 2011**).

Partie Bibliographique

La réparation est efficace en fonction de la gravité, du type de blessure et du type de tissu. Lorsqu'il s'agit de tissus régénératifs, les macrophages activent la cellule pro-génératrice en stimulant l'angiogenèse afin de nutritionnel les tissus nécessaires à leur croissance. Pour les tissus moins régénératifs, les lymphocytes sont responsables de la coordonner avec les macrophages l'activation des fibroblastes afin de produire la matrice dérivée et de de créer cicatrices à base de collagène (Frangogiannis, 2017).

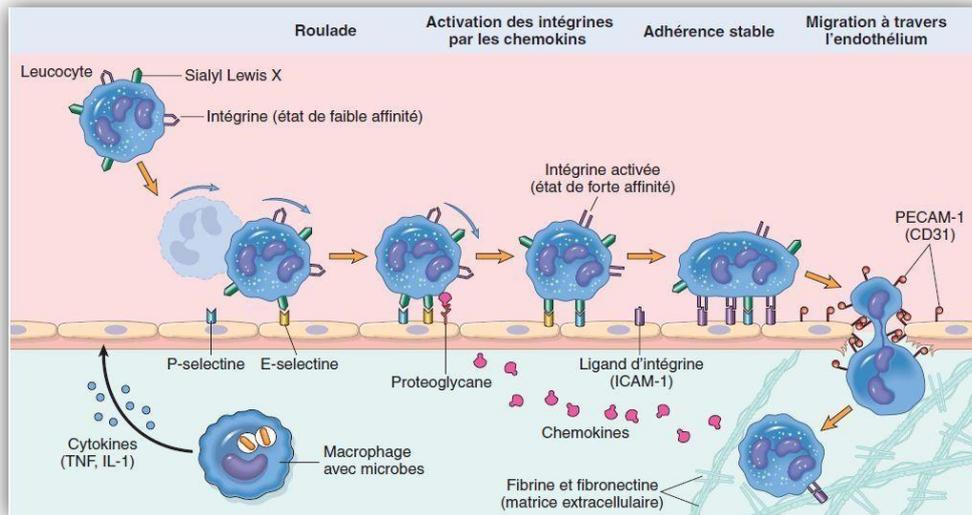


Figure 1: Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins (Kumar *et al.*, 2007).

1.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique se caractérise morphologiquement par la présence de lymphocytes, de macrophages et de plasmocytes dans les tissus. Dans la plupart des cas, la réponse inflammatoire chronique peut durer longtemps (plusieurs mois ou années). On estime qu'elle est due à l'implication continue des réponses de l'immunité innée et acquise, comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde. Il a été démontré que dans ces lésions, les macrophages génèrent une série de médiateurs pro-inflammatoires qui stimulent les fibroblastes pour fixer le collagène et stimuler les autres macrophages et lymphocytes pour libérer des médiateurs responsables des réponses inflammatoires propres. Les réponses vasculaires déclenchent d'abord l'inflammation chronique, avec l'émergence de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales, qui vont entraîner l'adhésion des lymphocytes et des monocytes (Charles *et al.*, 2010).

Partie Bibliographie

Comme dans la réponse inflammatoire aiguë, les lymphocytes et les monocytes sont activés et adhèrent et migrent dans le compartiment extravasculaire par adhérence et transmigration. Dans tous les types de réponses inflammatoires, les variations des types de molécules d'adhésion exprimées sur les cellules endothéliales détermineront le type de leucocytes migrants (**Nourshargh *et al.*, 2006**).

1.3. Médiateurs de l'inflammation

1.3.1. Composante cellulaire

Toutes les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire et immunitaire proviennent des cellules souches de la moelle épinière, à l'exception des cellules endothéliales. Les cytokines et les facteurs de croissance spécifiques les différencient au niveau médullaire avant d'être libérées dans la circulation générale (**Russo-Marie *et al.*, 1998**).

Les cellules les plus abondantes du sang périphérique sont les granulocytes. Les PNN, les éosinophiles et les basophiles sont regroupés dans ce groupe. Les PPN sont principalement responsables de deux fonctions : la consommation des éléments étrangers et la dégradation. Ils ont aussi la capacité de produire de nombreux médiateurs inflammatoires lipidiques tels que les leucotriènes (LT) et les prostaglandines (PG) ainsi que des cytokines telles que les interleukines IL-1 β et IL-6 ou le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) (**Russo *et al.*, 1998**).

Les monocytes, qui représentent 2 à 10 % des leucocytes, sont des cellules jeunes qui possèdent toutes les fonctions migratoires, chimiotactiques, phagocytaires et sécrétoires indispensables à leur fonction. À l'avenir, ils se déplacent vers les tissus où ils se divisent en macrophages tissulaires polyvalents. Les cellules phagocytaires sont les monocytes et les macrophages. Les cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12), les facteurs chimiotactiques (IL-8), les prostaglandines ou les leucotriènes (principalement PGE2 et LTB4) jouent un rôle essentiel dans l'amplification de l'inflammation en recrutant et en activant d'autres cellules immunitaires. Les macrophages sont des cellules qui se sont différenciées des monocytes, qui sont eux-mêmes des cellules de la moelle osseuse (**Gordon, 2003 ; Russell, 2007**).

Les macrophages M1 et M2 sont divisés en deux catégories. On définit généralement les macrophages M1 comme étant sensibles à deux types de signaux : les cytokines de type Th1 de l'inflammation (IL-1, IL-2, TNF- α , IL-12) et des composés microbiens. Ils provoquent une réaction de type cellulaire, qui est pro-inflammatoire et bactéricide (**Ma *et al.*, 2003**). De leur côté, les macrophages M2 ont un rôle crucial dans l'inflammation et génèrent des médiateurs

Partie Bibliographie

anti-inflammatoires qui jouent un rôle d'immuno-modulateur. Contrairement au type M1, ils ont un faible pouvoir bactéricide et sont activés par les cytokines de type Th2 (**Ma et al., 2003**).

On distingue deux catégories de lymphocytes : les lymphocytes B et T, qui jouent des rôles fondamentalement distincts. Les lymphocytes B jouent un rôle principal dans la production d'anticorps et l'immunité spécifique. Les lymphocytes CD4 (régulateurs) et CD8 (cytotoxiques ou suppresseurs) sont des précurseurs des lymphocytes T. Les cellules cytotoxiques des lymphocytes CD8 sont responsables de l'élimination des cellules infectées par les pathogènes intracellulaires. Ils produisent principalement l'IFN- γ et le TNF- α . Il est peu connu de leur rôle dans les maladies inflammatoires et semble a priori faible. En contraste, les lymphocytes CD4 jouent un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire en libérant des cytokines spécifiques (**Gordon, 2003 ; Russell, 2007**).

1.3.2. Les médiateurs solubles de l'inflammation

Tous les produits de l'acide arachidonique, en particulier les prostaglandines et les leucotriènes, sont regroupés sous ce nom. Le catalyseur principal de cette voie métabolique est la phospholipase A2 (PLA2) de type IV, une enzyme qui libère l'acide arachidonique des lipides membranaires. Par la suite, deux voies enzymatiques principales différentes conduisent à la production de médiateurs lipidiques de l'inflammation biologiquement actifs à partir de l'acide arachidonique : la voie des cyclooxygénase (COX) et celle des lipooxygénase. La présence de la COX entraîne la synthèse de prostaglandine (PG) et de thromboxane (TX). Les cellules endothéliales, les macrophages, les mastocytes, les plaquettes et les fibroblastes sont principalement responsables de la libération de ces médiateurs, à des niveaux variables en fonction de l'appareil enzymatique disponible. Les leucotriènes (LT) sont produits par la synthèse (**Russo et al., 1998**).

Selon sa forme moléculaire α ou β , l'interleukine 1 est une cytokine composée de 159 acides aminés (AA) ou 153 AA (17 kDa) (forme mature). La concordance entre ces deux formes en ce qui concerne leur séquence d'AA est relativement faible (26 %). Mais même si cette faible homologie de séquence est présente, l'IL-1 α et l'IL-1 β sont liés aux mêmes récepteurs. Les macrophages, ainsi que les neutrophiles, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes T et B, produisent de l'IL-1. Différents stimuli sont responsables de sa sécrétion, tels que TNF- α , IFN- α , IFN- β , IFN- γ , LPS (Lipopolysaccharides), les virus et tout autre antigène (**Dinarello, 1994; 1996; 2002**).

Partie Bibliographie

Le TNF- α est une cytokine de 157 AA (17 kDa) qui agit comme un facteur nécrosant des tumeurs α . Le TNF- α est principalement produit par les cellules leucocytes et lymphocytes T activés, mais également dans une moindre mesure par les cellules endo- et épithéliales. Il a différentes propriétés pro inflammatoires sur différents organes et systèmes, habituellement en association avec l'IL-1 et l'IL-6 : sur le foie, stimulation de la phase aiguë de l'inflammation qui entraîne notamment une augmentation de la concentration en protéine C réactive. Les protéines sont essentiellement responsables de l'opsonisation des antigènes en vue de leur phagocytose, ce qui permet de recruter les neutrophiles sur les macrophages en stimulant la phagocytose. L'une des principales fonctions biologiques du TNF consiste à entraîner la lyse des cellules tumorales par nécrose ou apoptose (**Barbara *et al.*, 1996; Tracey *et al.*, 2008**).

Une cytokine de 185 AA (21,5 à 28 kDa) est l'interleukine 6. Malgré sa sécrétion par diverses cellules, l'IL-6 est principalement produite par les monocytes, les fibroblastes et les cellules épithéliales stimulées. Après stimulation, les macrophages, les lymphocytes B et les lymphocytes T peuvent également produire de l'IL-6. De la même manière que l'IL-1, elle participe à la phase aiguë de l'inflammation en stimulant la synthèse de protéines par les hépatocytes. Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont composées d'une trentaine de protéines ayant différentes fonctions : des protéines inhibitrices de protéases (alpha-1 antitrypsine), des protéines régulières de la coagulation (antithrombine-3), des protéines du complément (C2, C4, C9, Facteur B) et des protéines de l'activation des macrophages (LPS Binding Protein) (**Ruminy *et al.*, 2001**).

Deux catégories de protéines de la phase aiguë existent : le type I, qui pour être produit en quantité, dépend de l'interaction synergique entre l'IL-1 et l'IL-6. Le type II, qui requiert uniquement l'action de l'IL-6 pour une induction optimale. L'IL-6 joue un rôle crucial dans la phase aiguë de l'inflammation en raison de ses multiples fonctions (comme la fièvre notamment). Dans la réponse immunitaire innée, cette cytokine est produite par les macrophages en réponse à un PAMP. Elle joue également un rôle régulateur en stimulant la différenciation des lymphocytes B et en activant/différenciant les lymphocytes T en cellules cytotoxiques (**Gruys *et al.*, 2005**).

1.4. Physiopathologie de l'inflammation

Les maladies auto-immunes et inflammatoires sont un ensemble de maladies très diverses qui peuvent affecter différents tissus et organes du corps (peau, articulations, muscles, tendons et nerfs, organes internes). Elles se distinguent par le fait qu'elles résultent d'une

Partie Bibliographie

suractivité du système immunitaire, qui provoque de l'inflammation ou attaque les cellules et les tissus du corps même de l'individu. La cause de la maladie inflammatoire ou auto-immune n'est pas connue dans la plupart des cas. Fréquemment, la personne touchée est susceptible génétiquement d'être affectée par un dysfonctionnement du système immunitaire, à laquelle s'ajoutent différents facteurs environnementaux [2].

La réponse non spécifique à l'inflammation implique des interactions entre des cellules et des substances solubles. La particularité de la réponse reflète l'emplacement anatomique de la maladie (**tableau 1**). Les cytokines pro-inflammatoires tumeur necrosis factor α (TNF α) et interleukine-I jouent un rôle prépondérant parmi les facteurs solubles, ce qui justifie leur contrôle thérapeutique par des inhibiteurs spécifiques (**Miossec, 2003**).

Tableau 1 : Exemples de maladies liées à l'inflammation (**Nathan, 2002**).

Origine	Types de maladie
Les troubles dans lesquels l'inflammation joue un rôle pathogène principal.	<ul style="list-style-type: none">• Artériosclérose• Arthrose• Asthme• Polyarthrite rhumatoïde• Eczéma• Maladie de Crohn (MC)• Goutte• Thyroïdite d'Hashimoto• Maladie d'Alzheimer• Lupus érythémateux disséminé
Les maladies d'origine infectieuse où l'inflammation joue un rôle dans la maladie.	<ul style="list-style-type: none">• Hépatite C• Tuberculose• Dysenterie bactérienne
Les maladies d'origines variées sont principalement causées par la fibrose poste inflammatoire.	<ul style="list-style-type: none">• Cirrhose hépatique poste virale ou alcoolique• Fibrose pulmonaire idiopathique• Bilharziose

Partie Bibliographie

2. Les anti-inflammatoires

Les médicaments anti-inflammatoires se concentrent sur les symptômes, sans agir sur la cause de l'inflammation. Ils sont recommandés lorsque l'inflammation, une méthode normale de défense contre les agressions, devient inconfortable, en particulier en raison de la douleur qu'elle engendre (**Thomas, 2017**).

2.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les corticoïdes, également connus sous le nom d'anti-inflammatoires stéroïdiens (**AIS**) (**tableau 02**), sont des stéroïdes similaires à la cortisone qui est produite par les glandes surrénales (**Carole et Hubert, 1998**).

Leur rôle est de réguler le métabolisme, de renforcer la résistance au stress et de réduire la réaction inflammatoire (**Philippe, 2008**). Ils sont plus puissants et plus spécifiques que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), leur utilisation réside dans la manière de les manipuler, correctement employés, ils contribuent à sauver des vies, mais une méconnaissance de leur pharmacologie peut conduire à des erreurs thérapeutiques graves. -Les AIS synthétiques ont un effet anti-inflammatoire ; immuno supprimeurs et anti allergique. Les corticoïdes ont une action directe sur les vaisseaux, ils diminuent les phénomènes vasculaires de l'inflammation. Par leur effet antiprolifératif sur les histiocytes- monocytes-macrophages de tous les types, les lymphocytes, les plasmocytes, les fibroblastes et les polynucléaires neutrophiles, ils inhibent les phénomènes cellulaires précoces et tardifs de l'inflammation. Les AIS ont des mécanismes d'action originaux qui sont essentiellement génomiques (**transcriptionnels**) caractérisés par l'activation (**transactivation**) ou l'inhibition (**transrépression**) de nombreux gènes ciblés. L'expression de nombreux gènes impliqués dans la réaction inflammatoire (cytokines, enzymes, récepteurs, adhésion des molécules ...) est inhibée par les corticoïdes. Les cytokines modulent l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, en les inhibant les corticoïdes inhibent également leur activité modulatrice sur l'expression des molécules d'adhésion cellulaire (**Muster, 2005**).

Partie Bibliographie

Tableau 02 : Diverses catégories d'anti-inflammatoires stéroïdiens (Sika, 2020).

Nature	Denomination commune internationale (DCI)
Glucocorticoïdes naturels	Cortisol
	Cortisone
Glucocorticoïdes de synthèses	Prednisone
	Prednisolone
	Methylprednisolone
	Triamcinolone
	Dexamethasone

2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une catégorie de médicaments largement utilisés à travers le monde en raison de leurs effets anti-inflammatoires (**tableau 03**), antipyrétiques et analgésiques (**Annick,2018 ; Dahmani, 2019**).

Les AINS s'opposent à la production des prostaglandines en inhibant l'activité de la cyclo-oxygénase (COX), une protéine qui participe à une cascade de réactions qui conduit à la production de prostaglandines impliquées dans les réactions infectieuses [3].

L'inhibition de l'activité de COX montre que les AINS interviennent que sur la phase précoce de l'inflammation. Jusqu'à présent, la totalité des anti-inflammatoires inhibaient simultanément la COX1 + La COX 2 provoquant d'un côté une diminution de l'inflammation, mais de l'autre côté, on aura des répercussions gastriques. Tous les AINS, quelles que soient leur voie d'administration, leur forme galénique orale ou leur classe chimique, exposent aux risques de toxicité gastro-intestinale. Ils présentent aussi des risques sérieux d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, et de détérioration cardio-vasculaires [4].

Partie Bibliographie

Tableau 03 : Les différentes familles chimiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que leurs noms communs internationaux (DCI) [5].

Les familles chimiques des AINS	Dénomination Commune Internationale (DCI)
Les AINS indoliques	Indométacine
Les AINS arylcarboxyliques	acéclofénac, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, nabumétone, naproxène sodique, kétorolac, acide tiaprofénique
Les AINS oxicams	piroxicam, méloxicam, ténoxiam
Les AINS fénamates	acide niflumique
Pyrazolés	Phénylbutazone
Sulfonalidine	Nimésulide
Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 Coxibs	Célécoxib, Parécoxib,

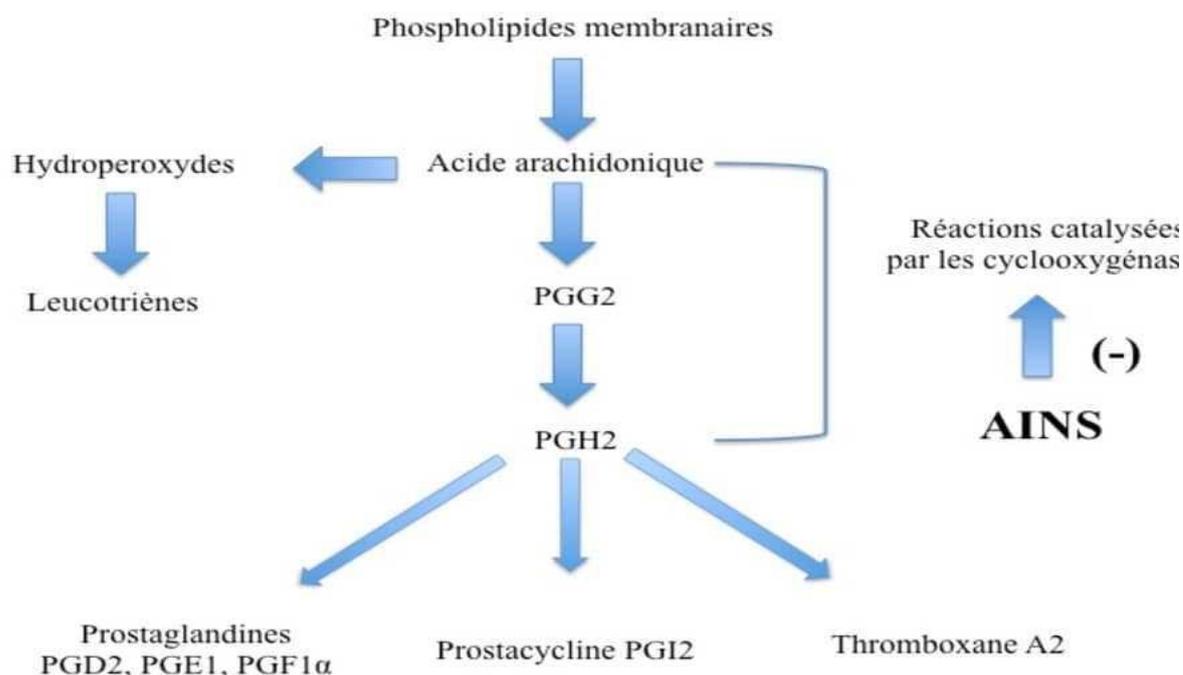


Figure 2 : Mécanisme d'actions des AINS (Nicolas *et al.*, 2001)

2.3. Les anti-inflammatoires d'origine végétale

En médecine traditionnelle, les plantes médicinales sont largement employées dans le monde entier pour soulager les affections inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde,

Partie Bibliographie

l'asthme, la bronchite, l'eczéma, l'arthrose, la goutte, la rhinite allergique, les ulcères gastriques et duodénaux (Setty et Sigal, 2005 ; Wiart, 2006).

Les plantes ont une activité anti-inflammatoire grâce à leur contenu en métabolites secondaires qui possèdent des activités biologiques (**tableau 4**) telles que les polyphénols, les stérols, les alcaloïdes, les saponines, les coumarines, les terpènes et les polysaccharides. Le métabolisme de l'acide arachidonique, les mécanismes de transduction du signal impliqués dans l'activation des cellules inflammatoires, la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, l'expression des molécules d'adhésion, l'activation du facteur nucléaire kappa-B et la production des espèces oxygénées réactives sont des niveaux d'action des substances actives des plantes (Duwiejua et Zeitlin, 1993).

Tableau 4 : Exemples de plantes à effet anti-inflammatoire (Barnes, 1998).

Nom scientifique	Famille	Partie utilisée	Nom Commun	Utilisation
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Rhizome	Gingembre	Arthrose, migraine, douleurs rhumatismales
<i>Helleborus orientalis</i>	ranunculaceae	Racines	Lenten-rose	Œdèmes, douleurs rhumatismales
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Feuilles, Racines	Ortie	Rhinite allergique, eczéma goutte, douleurs rhumatismales
<i>Laurocerasus officinalis R</i>	Rosaceae	Feuilles	Laurier	Fièvre, pharyngite, douleurs d'estomac, hémorroïdes

II. *Deverra chloranthus* (Coss et Dur)

Deverra chloranthus est une plante vivace qui représente le plus grand genre de la famille des Apiacées, et comprend environ 2 500 espèces, telles que *D. chloranthus* est une plante endémique d'Afrique du Nord, nommé localement *Guezzah*. (**figure 3**) Elle est traditionnellement utilisée au Maghreb en cuisine pour son arôme ou comme paille pour faire sécher les raisins. Elle est reconnue comme désinfectant, antioxydant, hépato-protecteur, anti-allergique. Elle aide à lutter contre certains ulcères gastriques et inflammations intestinales, grâce à sa capacité d'inhiber certaines bactéries (*E. coli* ou staphylocoques dorés) (**Touil et al.,2006**).



Figure 3 : *Deverra chloranthus* (Coss et Dur) (**Quezel et Santa, 1963**)

1. Généralité sur famille des Apiacées

La famille des Apiacées joue un rôle crucial dans la flore algérienne, avec 55 genres représentés. Il est difficile de déterminer les espèces de cette famille en utilisant des échantillons complets, avec des fruits mûrs en particulier (**Couplan, 2009**). Arbustes, plantes herbacées ou sous-frutescentes, très variées, à feuilles généralement très divisées. On trouve des inflorescences ombelliformes avec des bractées souvent très caduques (involucre), simples ou le plus souvent composées d'ombellules munies (**Quezel et Santa, 1963**).

Partie Bibliographie

- **Appareil végétatif:** ce sont essentiellement des herbes annuelles comme le cerfeuil (**figure 4.**) , bisannuelles comme la carotte ou le plus souvent vivaces (**Guinard, 1980**).
- **Fleurs de couleur blanche:** plus rarement jaunâtre, verdâtre ou rosée (**figure 4**). Les Apiaceae se distinguent par leur simplicité et leur régularité, de sorte que la fleur présente toujours la même composition florale : Le calice comprend cinq sépales (5S), tandis que la corolle comprend cinq pétales libres (5P), qui sont de type actinomorphe. Cinq étamines constituent l'androcée, tandis que le gynécée ou pistil est constitué de deux carpelles (2C) antéropostérieurs qui sont soudés à la coupe florale et forment un ovaire infère. L'ovaire infère devient un diakène ou double méricarpe après la fécondation (**Deysson, 1979**).
- **Les feuilles:** sont généralement très fragmentées (**Quezel et Santa, 1963**).
- **L'ovaire:** est composé de deux styles (chaque loge contient un ovule), qui sont reliés à la base (**De Wit, 1965**).
- **Les fruits:** généralement cannelés, renferment des composés oléagineux et parfumés, composés de diakène et se décomposant en deux parties (méricarpe) (**Quezel et Santa, 1963 ; De Wit, 1965**).



A : La partie végétative de *Deverra chloranthus*



B : La fleur de *Deverra chloranthus*

Figure 4: Aspect morphologique de *Deverra chloranthus* (Coss et Dur) (**Quezel et Santa, 1963**)

Partie Bibliographie

1. Le genre *Pituranthos*

Le genre *Pituranthos*, également connu sous le nom de *Deverra*, comprend plus de 20 espèces (Négre, 1962). Le potentiel floristique algérien de ce genre (connu sous le nom de « *Guezzah* ») comprend quatre espèces qui présentent une grande similitude morphologique, ce qui rend difficile de les différencier (Ozenda, 1958; Sanchez, 2002). Elles ne se différencient en effet que par la couleur des fleurs et la taille de leur pédoncule (Marc, 2004).

Les espèces suivantes représentent le potentiel floristique algérien de ce genre (Antolovich, 2002):

- *Pituranthos chloranthus* (Coss et Dur) Benth et Hook : espèce particulièrement moins présente au Sahara.
- *Pituranthos scoparius* (Coss et Dur) Benth et Hook : espèce abondante dans les Aurès .
- *Pituranthos battandieri* (Coss et Dur) Benth et Hook : endémique au Sahara et l'Oranie .
- *Pituranthos reboudii* (Coss et Dur) Benth et Hook. : localisé dans les pâturages arides .

2.1. Description botanique de l'espèce *Deverra chloranthus* (Coss et Dur)

Particulièrement vivaces, d'un vert jaunâtre. Stalagmites d'un jaune verdâtre. Rocailles, zones de pâturage désertique aphyllées, éphédroïdes, avec des tiges souvent très abondantes, décomposées et rigides, avec des branches divariquées longues de 10 à 20 cm. Méricarpes ovoïdes composées de 6 bandes. Souche ligneuse ramifiée qui produit de nombreuses rosettes de feuilles tissées à 1 à 2 fois, mesurant de 1 à 3 cm de long. Les feuilles caulinaires supérieures et basales linéaires se dégradent rapidement, les feuilles caulinaires sont nulles. Les ombelles polyphyllées avec des involucre et des involucelles. Les ombelles terminales et latérales présentent un court pédoncule, mesurant de 2-3 cm de long et avec 2-7 rayons (Quezel et Santa, 1963 ; Ozenda, 1977). La diversité floristique de ce genre en Algérie comprend les espèces suivantes :

Deverra scoparius Coss. & Dur. Ou *Pituranthos scoparius* Benth. & Hook ; *Deverra chlorantha* Coss. & Dur. Ou *Pituranthos chloranthus* Benth. & Hook ; *Pituranthos battandieri* Maire (Ozenda, 1977).

2.2. Ecologie de *Deverra chloranthus*

Cette espèce se rencontre dans le Sahara septentrional et central d'Afrique du Nord. Les plantes *Deverra chlorantha* se développent dans des zones désertiques où les précipitations ne

Partie Bibliographie

dépassent pas 120 mm par an. La plante se développe sur des sols pierreux, des cours d'eau non salins, des lits d'oueds (Oued Metlili), des hamadas (**Chehma et al., 2005 ; Iucn., 2005 ; Touil et al., 2006 ; Dahia, 2009**). Plantes à long terme broutées par le dromadaire au sud-ouest Algérien (plantes appréciées de manière occasionnelle) (**Bouallala et al., 2011**).

2.3. Position systématique

Tableau 5 : Classification de la *Deverra Chloranthus* (El Rhaffari, 2008)

Règne	Plantae
Embranchement	Spermatophytae
Sous-embranchement	Angiospermae
Classe	Dicotylédones
Sous-classe	Cornidae
Ordre	Araliales
Famille	Apiaceae (Umbelliferae)
Genre	Deverra
Espèce	Deverra chloranthus (Bent. & Hook.)

2.4. Nom vernaculaire (IUCN., 2005 ; SBF, 2011)

- **En français:** *Deverra* à balai

- **En arabe:** Guezzah

- **En berbère:** Tattayt

2.6 Utilisation traditionnelle et connaissance locale

Deverra chloranthus est employé dans la médecine traditionnelle algérienne pour soigner diverses affections telles que la fièvre, l'hépatite, l'asthme, le diabète, les problèmes digestifs et les infections des voies urinaires (**Mighri et al., 2015; Boussoufe et Mena 2020**). La plante est aussi employée dans le traitement des piqûres de scorpion, et elle a la capacité de ralentir la croissance des cellules cancéreuses de la peau humaine, elle peut également être

Partie Bibliographie

employée en médecine vétérinaire pour traiter l'infection cutanée des moutons (**Boussouf et Mena, 2020**).

Après les avoir épluchées, les Tawaraqs consomment ses jeunes tiges et racines, tandis que les rameaux fleuris sont trempés dans l'eau pour obtenir une solution sucrée qu'ils utilisent comme tonique (**Antolovich et al., 2002**).

En Tunisie, on cultive les tiges de *Deverra chloranthus* en tant que paille pour le séchage des figues, soit comme insecticide, soit pour la désinfection des sols (**Sabouni, 2015 ; Mighri et al., 2015 ; Ben Nasr et al., 2020**).

Les Berbères, au Maroc, consomment crus les jeunes pousses et l'intérieur des racines, en mélangeant les parties aériennes de cette plante avec de la cendre, afin de servir à la viande rôtie et aux tourtes [6]. Elle a également été employée en tant que conservateur alimentaire, et il joue un rôle essentiel dans l'hygiène en réduisant la prolifération des micro-organismes pathogènes (**Dahia et al., 2007**).

La présence de différents composés chimiques à activités biologiques, tels que les métabolites secondaires tels que les alcaloïdes, les flavonoïdes, les polyphénols, les polyterpènes, les saponosides, les stérols, les tanins, explique ces effets thérapeutiques (**Guessan et al., 2009**).

2.7 Toxicité de *Deverra chloranthus*

Le pouvoir allergisant élevé des plantes du genre *Deverra* pour les animaux est connu des nomades pendant la période de leur floraison. Effectivement, le pollen de *D. chloranthus* provoque des ophtalmies sévères lorsqu'il entre dans les yeux des animaux. Le dromadaire est particulièrement sensible à cela. Très irritant, ce pollen provoque l'aveuglement des animaux pendant plusieurs jours. Ces ophtalmies sont soignées par les nomades qui insèrent du jus de tabac dans les yeux du dromadaire ou du sel sous les paupières (**Bellakhdar, 1997**).



Partie Expérimentale

Partie Expérimentale

I. Matériel et Méthodes

1. Matériel

1.1. Matériel biologique

1.1.1. Matériel végétal

La plante médicinale « *Deverra chloranthus* » a été récoltée pendant le mois de Février 2024 de la wilaya de Tebssa. La partie aérienne a été choisie pour réaliser la présente étude car c'est la partie qui contient la majorité des substances actives, c'est-à-dire qu'elle est le lieu de synthèse et de la mise en réserve temporaire des principaux composés (**figure 5**). Le matériel végétal collecté a été séché à l'aire libre, à l'ombre, et à température ambiante, puis broyé au moulin électrique avant d'être immédiatement utilisé.



Figure 5: La partie aérienne de la plante médicinale *Deverra chloranthus*

1.1.2. Matériel animale

L'évaluation de la toxicité et de l'effet analgésique et anti-inflammatoire ont été réalisées sur des souris de la souche *Swiss Albinos* pesant entre 23 et 32 g (**figure 6**), fournies par l'animalerie de la faculté de SNV/STU de l'université de Guelma, et des rats de la souche *Albinos Wister*, pesant entre 150 et 200 g, fournies par l'Institut Pasteur d'Alger (**figure 7**). Ces animaux ont été élevés au niveau de l'animalerie de la faculté de SNV/STU de l'université de Guelma. Les animaux ont été hébergés dans des cages de polypropylène à une température

Partie Expérimentale

ambiante, avec accès libres à l'eau et à l'alimentation. Après une période d'adaptation de 15 jours, les souris ont été pesées, marquées avant leur utilisation.



Figure 6: Souris *Swiss Albinos*



Figure 7: Rats *Albinos Wister*

1.2. Produits chimiques

Chlorure ferrique (FeCl_3), chloroforme, magnésium, acide chlorhydrique (HCl), ammoniacque (NH_4OH), éthanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), acide acétique, acide sulfurique (H_2SO_4)2%, méthanol, λ -carrageennane, indometacine 25 mg/ml (anti- inflammatoire de référence) provient de Al Harrache-Algérie, le paracétamol 500 mg/kg (analgésique de référence), NaCl 0,9%.

2. Méthodes

2.1. Préparation de l'extrait

L'extrait méthanolique a été préparé selon la méthode suivante : 170 g de matériel végétal broyé a été mis à macérer dans 1700 mL de méthanol absolu sous agitation magnétique pendant 30 minutes. Le mélange a été conservé à $+4^\circ\text{C}$ pendant 24 heures, filtré et évaporé sous pression réduite à 40°C au Rotavapor (R-3 Buchi). Le résidu sec est pesé puis conservé à $+4^\circ\text{C}$ jusqu'à utilisation (**figure 8**).

Partie Expérimentale

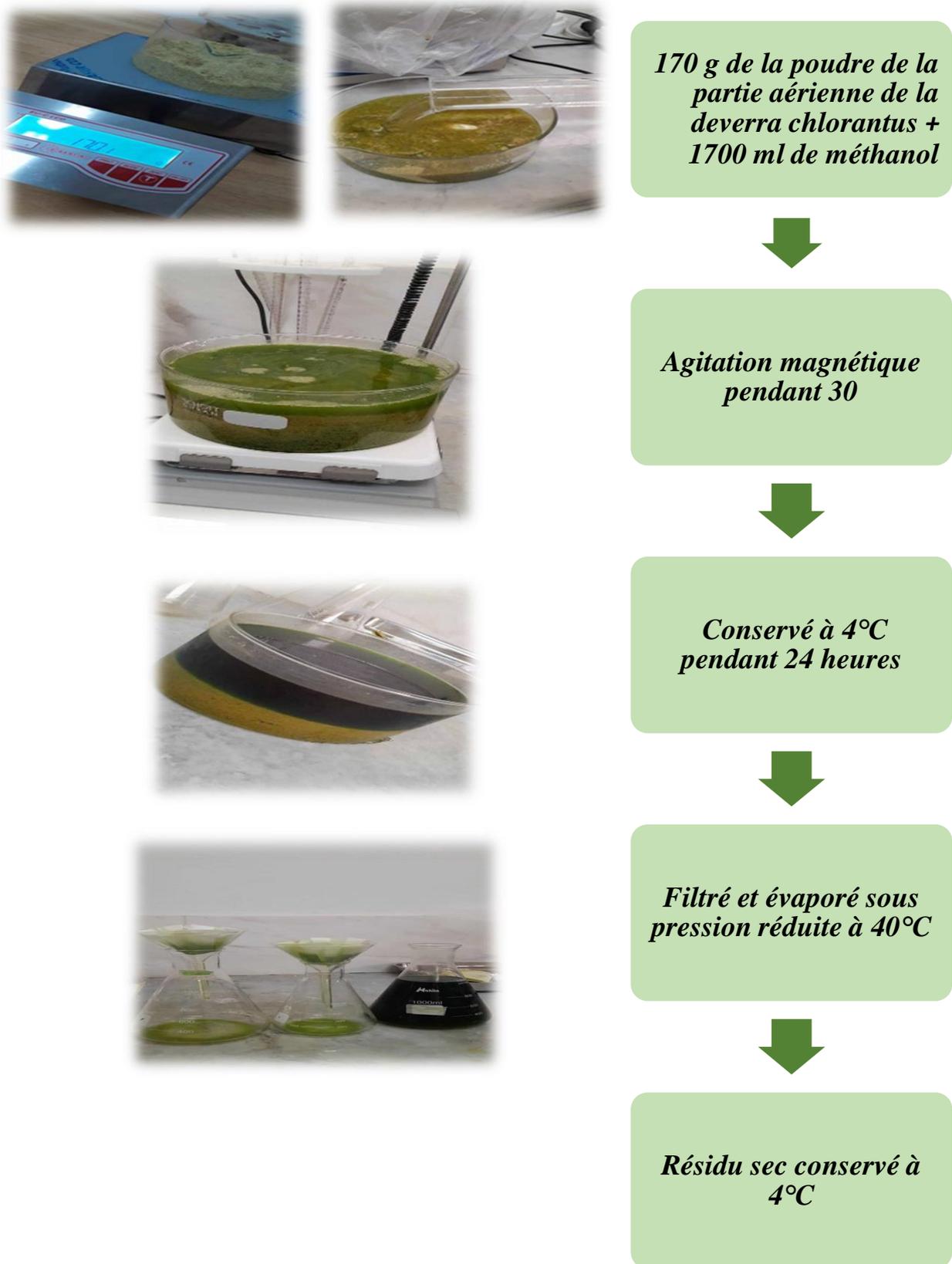


Figure 8 : Les étapes suivies dans la préparation de l'extrait méthanolique de la *Deverra Chlorantus*

Partie Expérimentale

Le rendement exprimé en % (R%) de l'extraction est calculé comme suite :

$$R\% = \frac{\text{Masse en gramme de l'extrait sec obtenu (M)}}{\text{Masse en gramme de matériel végétale (M0)}} \times 100$$

2.2. Analyse qualitative des composés phytochimique (screening phytochimique)

Le screening phytochimique (**tableau 6**) consiste à effectuer une analyse qualitative afin de déterminer la composition chimique globale des extraits. Élaboré à partir de réactions de coloration et/ou de pluie.

Tableau 6 : screening phyto-chimique (**Benzahi et al., 2001**).

Métabolites secondaires	Méthodes	Résultats
Tanins	Quelques gouttes d'une solution de FeCl ₃ à 2% ont été ajoutés à 2ml de l'extrait méthanolique de <i>Deverra Chloranthus</i>	(+) coloration bleue noir (-) pas de coloration
Saponines	5ml de l'extrait sont dilués dans 10 ml d'eau distillée et bien agitée	(+) formation d'une mousse (-) pas de mousse
Flavonoïdes	Traiter 5 ml de l'extrait avec quelques gouttes d'HCl concentré. Ajouter une quantité de tournures de magnésium (laisser agir).	(+) coloration rouge ou rose (-) pas de coloration
Alcaloïdes	5g de la poudre d'ail sont mélangés avec 15 ml de H ₂ SO ₄ à 2% dans un récipient et après une dilution demi-heure de macération, le mélange est filtré sur un papier filtre. Au filtrat obtenu, on additionne quelques gouttes. 100 ml d'eau distillée) de réactif de Mayer	(+) blanc jaunâtre (-) pas de coloration
Mucilage	5ml d'éthanol absolu ont été ajoutés à 1ml de l'extrait	(+) précipité floconneux (-) pas de précipitation
Glucosides	2g de poudre végétale, quelques gouttes d'acide sulfurique ont été ajoutés	(+) rouge brique vire ensuite au violet (-) pas de coloration

Partie Expérimentale

2.3. Etude de la toxicité

La toxicité aigüe de *Deverra chloranthus* a été évaluée en injectant, par voies intra-péritonéale (**figure 9**), le véhicule (NaCl 0.9 %) ou les différentes doses (**50, 250 ou 500 mg/kg**) de la substance a testé aux souris saines, une injection de rappelle est effectuée **3 jours** après. Puis l'observation intensive des souris a été effectuée durant les quatre premières heures après l'administration de l'extrait et pendant **07 jours**, afin d'apprécier les changements de comportement, les symptômes toxiques et les décès.

Les souris ont été réparties sur 4 lots de 3 souris chacun:

- **Lot I** (lot témoin ou véhicule): les souris ont reçu uniquement du Na Cl (0,9 %).
- **Lot II**: souris traitées avec la dose 50 mg/kg.
- **Lot III**: souris traitées avec la dose 250 mg.
- **Lot IV**: souris traitées avec la dose 500 mg/kg.



Figure 9 : Injection intra-péritonéale

2.4. Etude de l'activité analgésique (test de torsion)

Les expériences ont été réalisées sur un modèle de douleur induit par l'acide acétique chez des souris mises à jeun 16 heures avant l'expérimentation. L'injection intra-péritonéale (ip) (**figure 9**) d'acide acétique à 1 % chez les souris provoque un syndrome douloureux qui se manifeste par des contorsions caractéristiques avec étirement des pattes postérieures et de la

Partie Expérimentale

musculature dorso-ventrale. Le nombre d'étirement est comptabilisé 20 minutes après injection de l'acide acétique (Sy *et al*, 2009).

Les souris ont été réparties sur 6 lots de 3 souris chacun:

- **Lot 1 (lot témoin-):** les souris ont reçu 1ml de l'eau physiologique 0.9 % par voie ip.
- **Lot 2 (lot témoin+):** les souris ont reçu 1ml de l'acide acétique 1%.
- **Lot 3 (lot essai):** les souris de ce lot ont reçu 1 ml d'un analgésique de référence le paracétamol (250 mg/kg) 30 minutes avant l'injection ip de l'acide acétique 1%.
- **Lot 4 (lot traité 50 mg / kg) :** les souris de ce lot ont reçu 1ml de l'extrait à raison de 50 mg/kg 30 minutes avant l'injection ip de l'acide acétique 1%.
- **Lot 5 (lot traité 250mg/kg):** les souris de ce lot ont reçu 1ml de l'extrait à raison de 250 mg/kg 30 minutes avant l'injection ip de l'acide acétique 1%.
- **Lot 6 (lot traité 500mg/kg):** les souris de ce lot ont reçu 1ml de l'extrait à raison de 500 mg/kg 30 minutes avant l'injection ip de l'acide acétique 1%.

Le pourcentage d'inhibition des crampes est calculé selon la formule suivante:
% d'inhibition des crampes = $[(NCTe - NCTr) / NCTe] \times 100$.

Où: **NCTe** : nombre moyen des contorsions dans le lot témoin.

NCTr : nombre moyen des contorsions dans le lot traité.

2.5. Etude de l'activité anti-inflammatoire *in vivo*

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique La partie aérienne de *Deverra Chlorantus*, est évaluée dans un modèle de pleurésie induite par la λ -carraghénine chez le rat selon la méthode décrite par **Cuzzocrea et ses collaborateurs (2000)**. 6 groupes de 3 rats *Albinos Wistar* sont formés.

Une heure avant l'induction de l'inflammation, les rats constituant les deux groupes tests sont traités par voie intrapéritonéale (i.p.) (**figure 10**) par des doses différents (50 mg/kg , 250 mg/kg et 500 mg /kg) de l'extrait méthanolique de La partie aérienne de la plante. Les rats du groupe contrôlent sont traités (voie i.p.) par l'anti-inflammatoire de référence (L'indométacine), et les rats du groupe contrôle positif ne sont traités par aucune substance (reçoivent une injection (i.p). D'eau physiologique).

Afin d'induire l'inflammation, les animaux légèrement anesthésiés par du chloroforme sont soumis à une incision dermique au niveau du sixième espace intercostal droit. 0,2 ml de la

Partie Expérimentale

λ -carraghénine à 1% sont ensuite injectés dans leur cavité pleurale. L'incision est refermée par des points de sutures et les animaux sont réanimés. Les rats sont sacrifiés 4 heures plus tard par une forte exposition au chloroforme. Leur cage thoracique est prudemment ouverte, et la cavité pleurale est ensuite rincée par 1 ml de l'eau physiologique stérile contenant de l'EDTA afin de récupérer l'exsudat qui s'est formé (**Figure 10**).



A



B



C

Figure 10 : Injection par voie intrapéritonéale (**A**), anesthésie sous chloroforme (**B**) Injection de 1 ml de PBS dans la cavité thoracique (**C**).

Partie Expérimentale

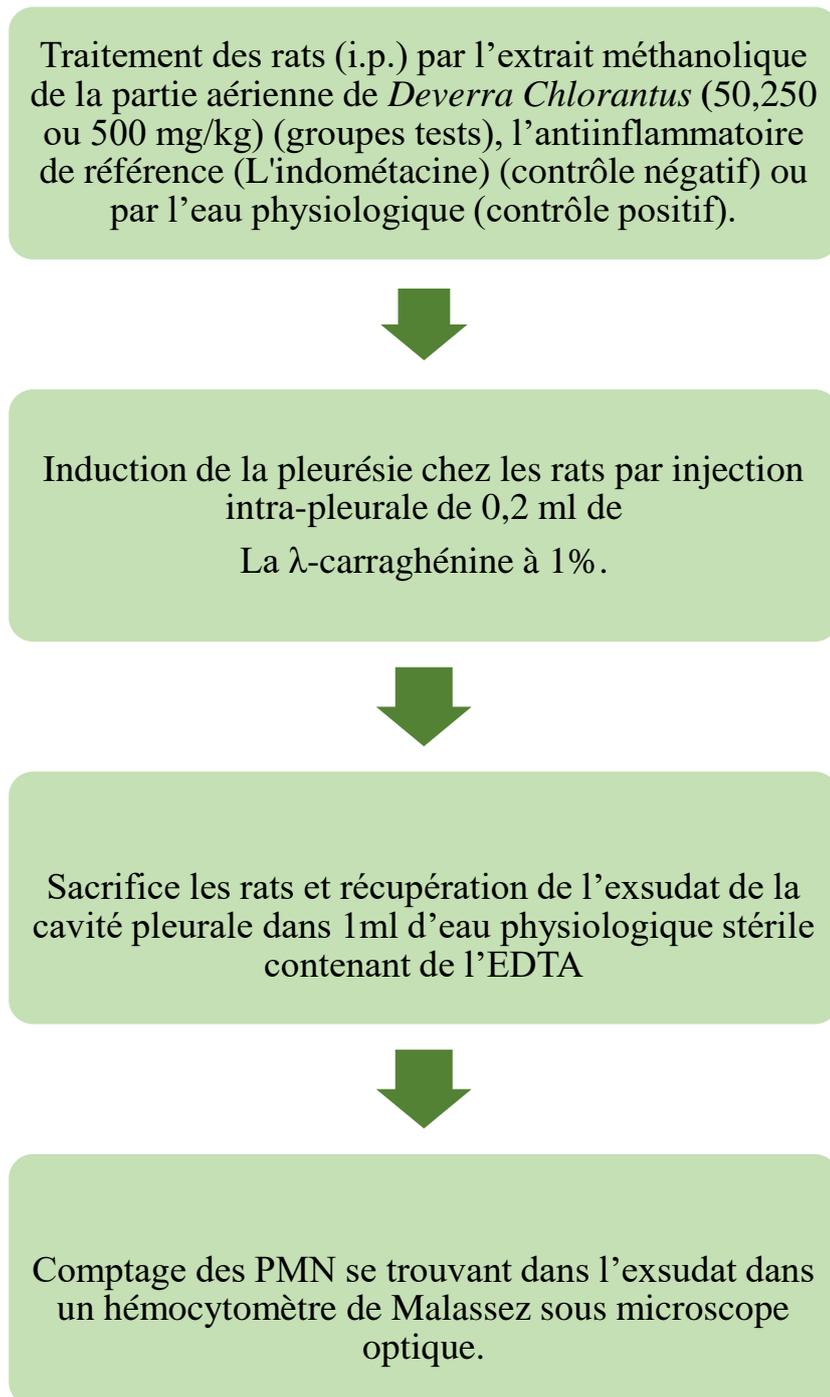


Figure 11 : Etapes suivies dans la détermination de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Deverra Chlorantus*

Partie Expérimentale

Le nombre de PMN récupérés au niveau de la cavité pleurale de chaque rat est déterminé par comptage sur une cellule de Malassez. Pour cela, 5 µl de la suspension cellulaire sont rigoureusement mélangés à 495 µl de la solution Türk. Une goutte de la suspension cellulaire colorée est ensuite déposée à l'aide d'une micropipette, contre une lamelle montée sur la cellule de Malassez. Les PMN sont comptés dans 16 carreaux de la cellule à l'aide de l'objectif X10 d'un microscope optique. La concentration cellulaire est ensuite déduite par la formule suivante:

$$[C] = N \times 100 \times 10^4$$

Où: **[C]**: nombre des cellules/ml.

N: nombre de cellules comptés dans les 25 carreaux.

100: le facteur de dilution.

10⁴: facteur spécifique de Malassez, utilisé pour obtenir le nombre de cellules dans un volume égale à un millilitre.

La concentration est convertie au nombre de neutrophile dans le volume d'exsudat récupéré selon la formule suivante :

$$N' = C \times V$$

Où: **N'**: nombre des cellules / volume d'exsudat.

C: nombre des cellules /ml.

V: volume d'exsudat.

Les pourcentages d'inhibition de la migration des neutrophiles dans la cavité pleurale des rats traités par l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Deverra Chloranthus* sont déterminés par rapport au résultat du groupe contrôle non traiter en appliquant la formule suivante:

$$\% \text{ inhibition} = (NC - NT / NC) \times 100$$

Partie Expérimentale

Où: **NC**: nombre des neutrophiles récupérés dans la cavité pleurale des rats contrôles non traiter.

NT: nombre des neutrophiles récupérés dans la cavité pleurale des rats tests.

2.6. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne arithmétique de **3** valeurs obtenues \pm l'écart moyen (**SEM**). L'analyse de la variance (ANOVA) est effectuée pour les comparaisons multiples en utilisant la version 5.0 de GraphPad Prism. Les valeurs de $p < 0,05$ sont considérées statistiquement significatives.

II. Résultats et discussion

Afin de confirmer l'usage traditionnel de *Deverra chloranthus*, dans la présente étude ont s'est intéressés à évaluer l'effet toxique, analgésique et anti-inflammatoire de la partie aérienne de la plante. Pour cela, La collecte et le séchage du matériel végétal ont été réalisés de façon à pouvoir récupérer les maximum métabolites secondaires. Le temps choisi pour la collecte du matériel végétal influence les actions biologiques des extraits des plantes, Nous avons collecté la partie à étudier de la plante en Hiver, saison durant laquelle le pic en composé polaire est atteint (**Suau et al., 2002**).

1. Préparation de l'extrait méthanolique de *Deverra chloranthus*

La préparation de l'extrait à partir de la partie aérienne de *Deverra chloranthus* a été effectuée dans le méthanol selon le protocole de (**Falleh, 2008**). Ce solvant peut être utilisé comme un extracteur efficace pour une variété de composés polaires tels que les polyphénols et à un degré moindre pour les composés apolaires. Il s'agit d'un solvant couramment employé dans les laboratoires et à l'industrie, il est aisément accessible et à un prix abordable. Une fois la poudre de la plante macérée, l'extrait méthanolique obtenu présente une teinte verte foncée et une texture visqueuse (**figure 8**), Le rendement de l'extraction a été de 20 % de matière (**tableau 7**), Le rendement (%) est déterminé par rapport à 170 grammes de broyat. Le résultat obtenu a montré que l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Deverra chloranthus* donne un rendement faible par rapport au poids totale de la poudre utilisé comparé à celui rapporté par d'autres chercheurs qui ont utilisé la même méthode d'extraction sur d'autres plantes. A titre d'exemple, (**Ziane, 2014**) a eu un rendement de 46,578 %. Généralement, la teneur en métabolites secondaires dépend de plusieurs facteurs tels que l'espèce, l'origine, le stade de croissance, les influences environnementales et le patrimoine génétique (**Bruneton, 1987**).

Partie Expérimentale

Tableau 7: L'aspect, la couleur et le rendement de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Deverra chloranthus*

Extrait	Aspect	Couleur	Rendement
Méthanolique	Poudre	Vert foncé	20%

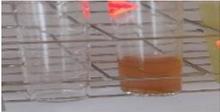
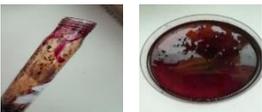
2. Étude phytochimique

Les tests phyto-chimiques réalisés sur l'extrait méthanolique de la plante *Deverra Chluranthus* confirment la présence de plusieurs familles de composés bioactifs importants.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (**tableau 8**).

Tableau 8: analyse phyto-chimique préliminaire de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Deverra Chluranthus*

+ : présence de composé. - : absence de compos

Recherche de	<i>Deverra chloranthus</i> : partie aérienne	Résultats
Tanins	+++	
Saponosides	-	
Flavonoïdes	++	
Alcaloïdes	++	
Mucilage	+	
Glucosides	+++	

Partie Expérimentale

Les différentes étapes nécessaires pour identifier de nouvelles molécules bioactives à partir d'extraits de plantes, qui sont des mélanges complexes, nécessite l'identification de ces molécules bioactives à l'aide d'analyses phytochimiques. Le test phytochimique réalisé sur la partie aérienne de *Deverra Chluranthus* a révélé la présence de différentes catégories de métabolites secondaires: flavonoïdes, anthocyanes, alcaloïdes, tanins, mucilages et glucosides, par contre l'étude a montré que la plante est pauvre en saponines. Ces molécules ont une grande importance pour lutter contre le stress et les problèmes liés à l'environnement et aussi pour assurer les mécanismes de défense contre les agressions qui causent des maladies chez les végétaux.

Chabane et al., 2013 ont montré que l'effet hypoglycémiant ainsi que le pouvoir antioxydant (**Hertel, 2003; Stoclet et Kerth, 2011**) et hépatoprotectrices (**Sangare et al., 2012**). De *Deverra Chluranthus* sont attribués aux polyphénols et principalement flavonoïdes et aux tanins, ainsi qu'à sa capacité à protéger l'organisme contre. Les polyphénols possèdent des propriétés antioxydantes qui peuvent prévenir les dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires qui entraînent différentes maladies (**Middleton, 1998; Amiot et al., 2009; Prasenjit et al., 2009**).

3. Étude de l'activité toxique

Les métabolites secondaires bioactifs extraits des plantes médicinales comme ils ont un effet pharmacologique ils peuvent aussi avoir un effet toxique, pour cela l'étude de leurs propriétés toxicologiques est une étape importante pour mieux élucider l'efficacité et les risques de leurs utilisations.

Les tests de toxicité aiguë utilisés dans la présente étude visent à déterminer si l'une des concentrations utilisées peut changer le comportement, les symptômes toxiques et ou encore provoquer le décès des animaux.

Le test de toxicité aiguë de l'extrait a été évalué à différentes doses 50, 250, 500 mg /kg sur des souris traitées par injection intra péritonéale (ip), les souris ont été traitées par le véhicule (NaCl 0.9 %) ou les différentes doses. Une injection de rappel est administrée après 3 jours. Les souris ont ensuite été étroitement surveillées pendant les quatre premières heures suivant l'administration des différentes doses de l'extrait et pendant 7 jours pour observer les changements de comportement et les signes de toxicité et de décès.

Partie Expérimentale

Les résultats de cette analyse n'ont montré aucun signe de toxicité comparé au témoin traité par le véhicule pendant la période, pas de changements de comportement d'étude tel que l'apport journalier d'aliments et d'eaux, aucune diminution de poids n'a été remarquée comparé au lot témoin et aucun décès n'a été obtenu après l'administration des différentes doses utilisées aux souris.

4. Étude de l'activité analgésique (teste de torsion)

Une solution d'acide acétique à 1% est injectée par voie ip aux souris, 5 min après, le nombre de contorsion (NC) a été compté pour chaque souris sur une durée de 20 minutes.

L'injection intra-péritonéale (ip) de l'acide acétique 1% a provoqué un syndrome douloureux remarquable chez les souris non traités, ce syndrome est caractérisé par des contorsions caractéristiques (une moyenne de contorsions de 20 fois est observée). L'utilisation de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Deverra chloranthus* chez les souris a entraîné une forte réduction du nombre de contorsions (**figure 12**).

L'effet le plus remarquable a été observé avec la concentration 500 mg/kg qui a inhibé de 78,94 % le nombre de contorsion contre une inhibition de 27,05 % et 39,74 % observé avec la concentration 50 et 250 mg/kg respectivement. L'efficacité de l'extrait méthanolique de la plante à la dose la plus élevée utilisée (500 mg/kg) est comparable à celui du paracétamol, l'analgésique de référence utilisé, qui a aussi donné une inhibition de 78,90 % ceci suggère que l'extrait méthanolique posséderait des composés qui agissent selon le même mécanisme que le paracétamol (**figure 12**).

Le paracétamol ou acétaminophène est une molécule aux propriétés analgésiques et antipyrétiques à large utilisation pédiatrique. C'est l'antalgique - antipyrétique le plus consommé dans le monde. Il est utilisé dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée quand une action anti-inflammatoire n'est pas nécessaire. La multiplicité des formulations galéniques disponibles est un atout indéniable, puisqu'elles permettent de choisir la présentation et la voie d'administration appropriée à chaque situation clinique. C'est un antalgique efficace et maniable.

En effet, le paracétamol présente très peu d'effets indésirables notamment au niveau gastro-intestinal par rapport aux autres antalgiques et/ou antipyrétiques. Le paracétamol a une action centrale, mais il n'en est pas le principe actif à proprement parler. L'effet antalgique observé provient en effet de la métabolisation du médicament dans l'organisme : il est d'abord

Partie Expérimentale

transformé en *p*-aminophénol au niveau du foie. Cette substance passe ensuite dans le sang et arrive au cerveau où elle se combine avec l'acide arachidonique pour donner un acide gras appelé 14Z-eicosatetraénamide (AM404). Ce dernier agit alors sur des récepteurs TRPV1 situés à la surface des neurones et impliqués dans la modulation de la douleur (Eschalier, 2014).

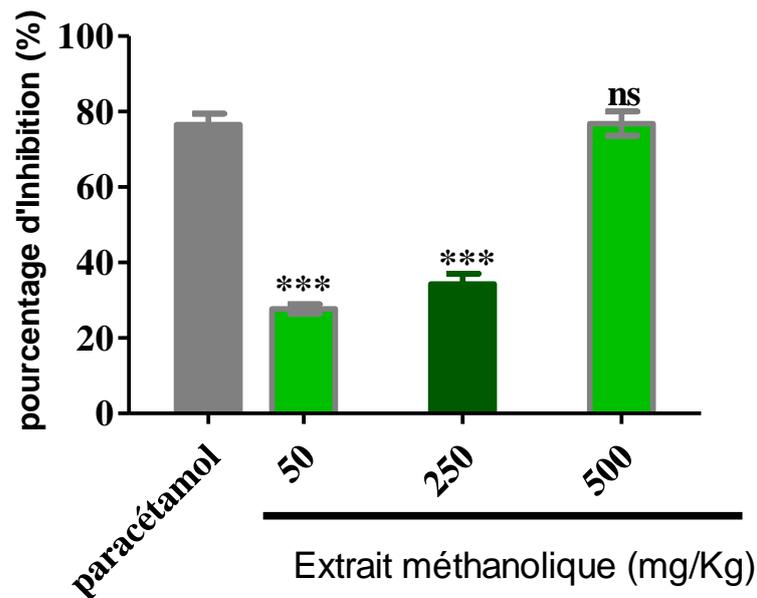


Figure 12: Les pourcentages d'inhibition des contorsions chez les souris par l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Deverra chloranthus* et du paracétamol. Les résultats sont exprimés en moyennes \pm SEM (n=3). ns : $p \geq 0,05$. Comparaisons effectuées par rapport au Groupe colites.

5. L'étude de l'activité anti-inflammatoire *in vivo*

L'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait méthanolique de *Deverra chloranthus* a été évaluée sur un modèle d'inflammation pleurale aiguë induite par le λ carraghénine chez le rat. Cette dernière est induite chez le rat par l'injection intra-plaurale de 0.2 ml de λ -carraghénine 1%. 4 heures plus tard, le nombre de PMN présent dans la cavité pleurale de chaque rat est déterminé.

Partie Expérimentale

L'injection IP de la λ -carraghénine 1% a provoqué une grande infiltration des PMNs dans la cavité pleurale des Rats ($213 \times 10^6 \pm 1.4$ PNN/rat) (**figure 13**). Le traitement des rats par l'extrait méthanolique de *Deverra chloranthus* a induit une diminution élevée et hautement significatif de recrutement des PMNs vers le site de l'inflammation ($p < 0,005$; **figure13**). La concentration la plus élevée utilisée dans ce travail (500 mg/Kg) a donné l'effet le plus remarquable, cette concentration a réduit de 57,03 % le nombre de PNN contre une inhibition de 26,56 % et de 39,40 % observé avec les concentrations 50 et 250 mg/Kg respectivement.

L'effet inhibiteur de recrutement des PMNs observé avec les différentes doses de l'extrait méthanolique n'a pas donné de différence significative comparé à celui obtenu avec l'anti-inflammatoire de référence utilisé, l'indométacine qui a donner une inhibition de 32,71 % (**figure14**).

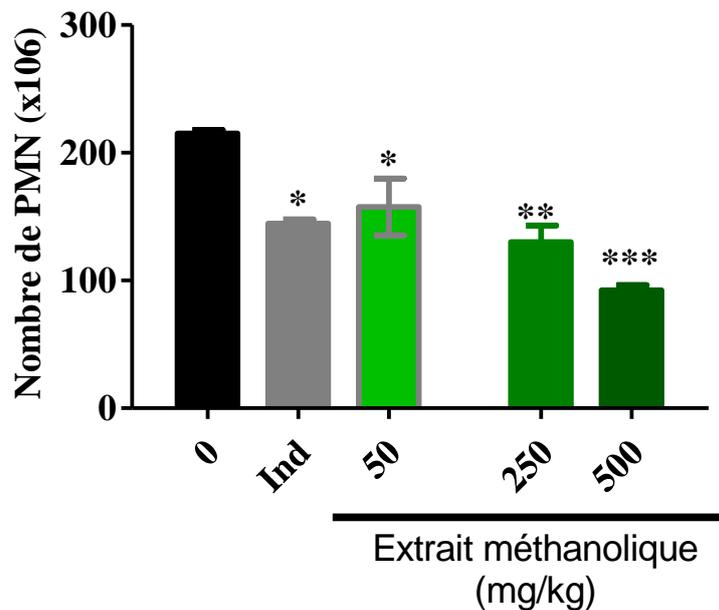


Figure 13. Effet de l'extrait méthanolique de *Deverra chloranthus Cav* sur le nombre des PNN recrutés à la cavité pleurale des rats 4h après injection de la λ -carraghénine. Les résultats sont exprimés en moyennes \pm SEM (n=3). *** : $p < 0,005$. Comparaisons effectuées par rapport au contrôle non traité.

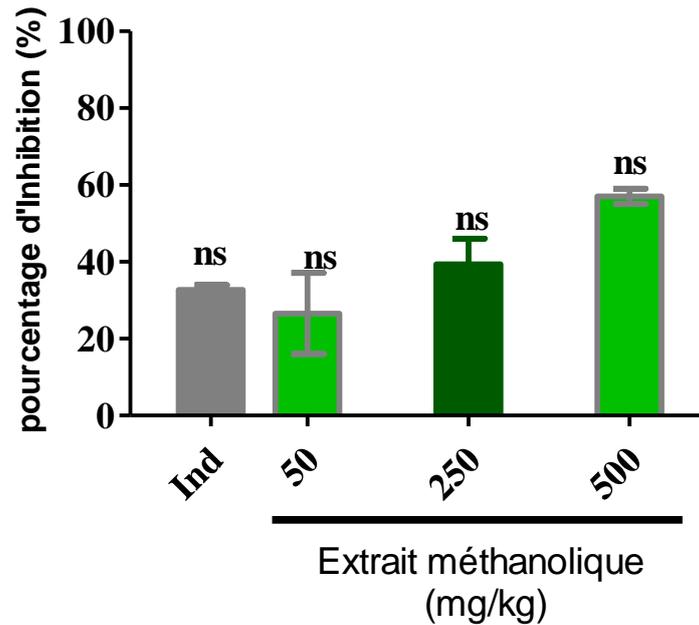


Figure 14. Pourcentage d'inhibition du nombre des PMN recrutés à la cavité pleurale des rats 4h après injection de la λ -carraghénine par l'indométacine et l'extrait méthanolique de *Deverra chloranthu*. Les résultats sont exprimés en moyennes \pm SEM (n=3). ns : $p > 0,05$. Comparaisons effectuées par rapport au contrôle non traité.

Le modèle de pleurésie induite par la carraghénane de type lambda est largement utilisé pour évaluer le recrutement des leucocytes, en particulier des neutrophiles, et la production de médiateurs qui jouent un rôle essentiel dans l'inflammation aiguë (Luchese *et al.*, 2012; Matsui *et al.*, 2015).

L'injection de carraghénane dans la cavité pleurale des rats provoque une réaction inflammatoire aiguë caractérisée par l'infiltration et l'accumulation de liquide (œdème) contenant une importante quantité de polynucléaires neutrophiles (Li *et al.*, 2011). Ce processus se déroule par un mécanisme indirect qui implique l'activation des macrophages et la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le $\text{TNF}\alpha$ et l' $\text{IL-1}\beta$. Ces cytokines jouent un rôle crucial dans la régulation de la migration cellulaire et de l'exsudation (Fröde *et al.*, 2001 ; Batista *et al.*, 2015).

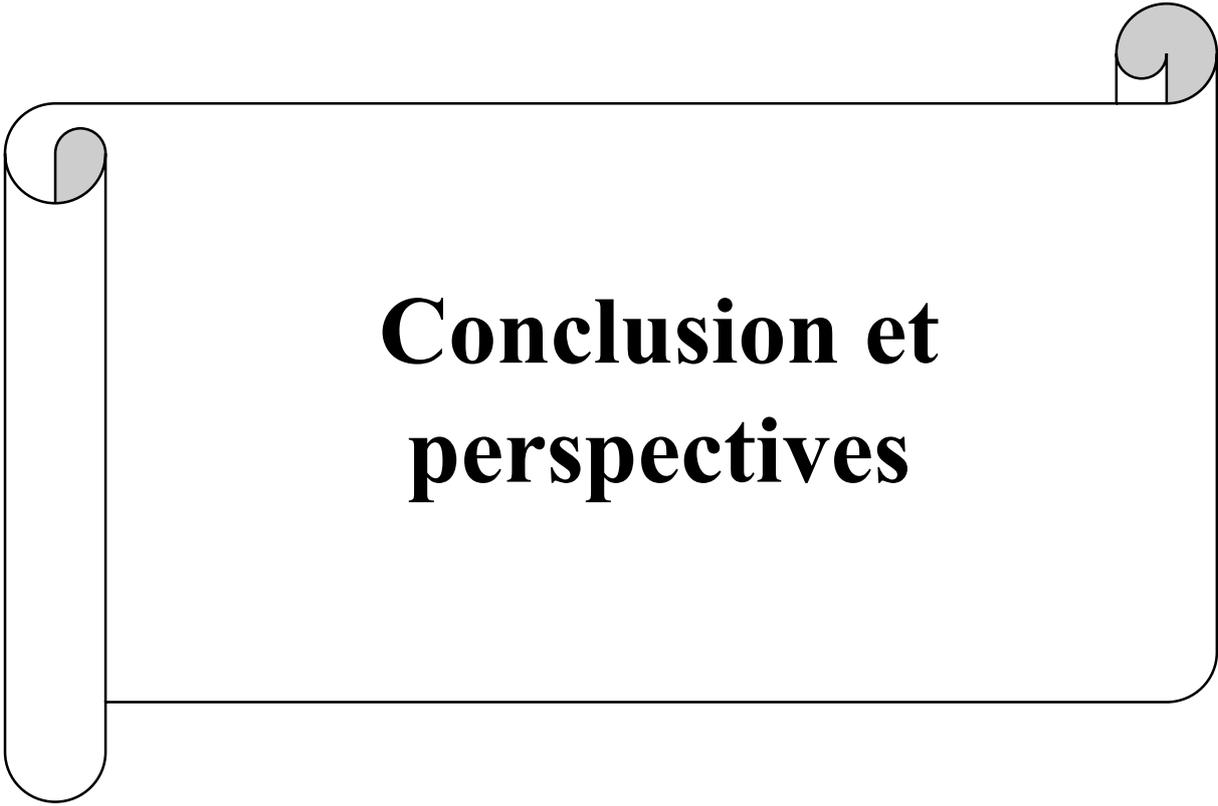
Les neutrophiles jouent un rôle crucial à la fois dans l'inflammation aiguë et chronique. Leur recrutement excessif dans les sites inflammatoires est associé à plusieurs maladies inflammatoires. Par conséquent, l'identification de molécules capables d'inhiber le

Partie Expérimentale

recrutement des neutrophiles pourrait avoir un impact significatif sur le traitement des patients atteints de telles affections (**Matsui *et al.*, 2015**).

Ces molécules pourraient cibler les mécanismes impliqués dans la migration des neutrophiles vers les sites inflammatoires, limitant ainsi leur accumulation et les effets néfastes de l'inflammation chronique. Une approche thérapeutique visant à moduler la réponse des neutrophiles pourrait contribuer à atténuer les symptômes et à réduire les dommages tissulaires associés aux maladies inflammatoires (**Matsui *et al.*, 2015**).

L'extrait méthanolique de la plante étudiée contient des composées polaires comme les flavonoïdes qui peuvent contribuer à son effet anti-inflammatoire observée. Ces substances inhibent la synthèse des principaux inducteurs de l'expression des molécules adhésives sur la paroi vasculaire en inhibent la migration des leucocytes et en bloquant leur adhésion à la paroi vasculaire (**Cho *et al.*, 2000**).



Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le but de ce travail est d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de *Deverra Chloranthus* qui est largement utilisée en Algérie pour ses propriétés thérapeutiques. Nous avons appliqué comme modèles d'inflammation expérimentale chez le rat, la péritonite induite par la λ -carragénane.

Les résultats obtenus au terme de cette étude permettent d'attribuer à la plante un effet anti-inflammatoire très puissant et d'efficacité toute aussi importante voir plus puissante que celle des anti-inflammatoires de référence en particulier à la dose 500 mg/kg. La présente étude a aussi montré que la plante une activité analgésique remarquable. La richesse de *Deverra Chloranthus* en composés phénoliques et en tanins serait très probablement responsable des propriétés observées. Ces résultats ne sont qu'une première étape dans l'exploration de l'effet anti-inflammatoire de *Deverra Chloranthus*. Des essais complémentaires et plus approfondis sont indispensables pour pouvoir mettre en évidence et approfondir les activités suggérées par les résultats de cette étude. Il serait très intéressant d'œuvrer afin d'identifier des principes actifs ainsi que leurs mécanismes d'actions.

Résumé

Ce travail de recherche s'est concentré sur l'analyse des composés phytochimiques de l'extrait méthanolique de la partie aérienne du *Deverra Chloranthus*, ainsi que sur l'évaluation *in vivo* de la toxicité et des activités analgésiques et anti-inflammatoires. L'analyse phytochimique a révélé la présence de tanins, de flavonoides, de mucilages, des glucosides et des alcaloïdes dans notre extrait, par contre il était pauvre en saponosides. Les effets biologiques ont été effectués sur des souris de la race *Swiss Albinos* et des rats de la race *Albinos Wister*. Comparé aux groupes témoins traités par le véhicule, aucun signe de toxicité n'a été observé chez les souris. L'extrait a donné un effet analgésique pratiquement similaire à celui obtenue avec l'analgésique de référence utilisé, le paracétamol. L'effet le plus remarquable a été observé avec la concentration 500 mg/kg qui a inhibé de 78,94 % le nombre de contorsion, contre une inhibition de 27,05% et 39,74% observé avec les concentrations 50 et 250 mg/kg, respectivement. De plus, la péritonite induite chez les rats par l'injection intra-péritonéale de la λ -carrageennane (1%), a révélé que l'administration *ip* de l'extrait méthanolique aux rats inhibe de près de 26,56% et de 39,40 % le nombre de neutrophiles recrutés au niveau de la cavité péritonéale avec les doses 50 et 250 mg/kg respectivement. Alors qu'une inhibition plus importante 57,03% a été obtenue avec la dose 500 mg/kg, donnant ainsi un effet proche de celui obtenu avec la molécule de référence (indométacine). Ainsi, les résultats de la présente étude approuvent que la *Deverra Chloranthus* possède des activités analgésiques et anti-inflammatoires très significatives ce qui confirme son utilisation par la médecine traditionnelle en Algérienne.

Mots-clés : *Deverra chloranthus*, étude phytochimique, activités analgésique, activités anti-inflammatoire.

Abstract

This research work focused on the analysis of phytochemical compounds in the methanolic extract of the aerial part of *Deverra Chlorantus*, as well as on the *in vivo* evaluation of toxicity and analgesic and anti-inflammatory activities. Phytochemical analysis revealed the presence of tannins, flavonoids, mucilages, glucosides and alkaloids in this extract, but the extract was poor in saponosides. Biological effects were performed on mice of the strain *Swiss Albino* and rats of the strain *Albino Wister*. Compared with the vehicle-treated control, no signs of toxicity were observed in the mice. The analgesic effect of the extract was almost identical to that of the reference analgesic, paracetamol. The most remarkable effect was observed with the 500 mg/kg concentration, which inhibited the number of contortions by 78.94%, compared with an inhibition of 27.05% and 39.74% observed with the 50 and 250 mg/kg concentrations respectively. The anti-inflammatory effect was evaluated in a model of acute peritonitis inflammation induced by λ -carrageenan, showing that *Deverra Chlorantus* methanolic extract caused greater inhibition of PMN recruitment in the pleural cavity of rats at 500 mg/kg (57.03%) compared with 250 mg/kg (39.40%) and 50 mg/kg (26.56%).

The results of the present study therefore confirm that *Deverra Chlorantus* possesses highly significant analgesic and anti-inflammatory activities, which justifies its use in Algerian traditional medicine.

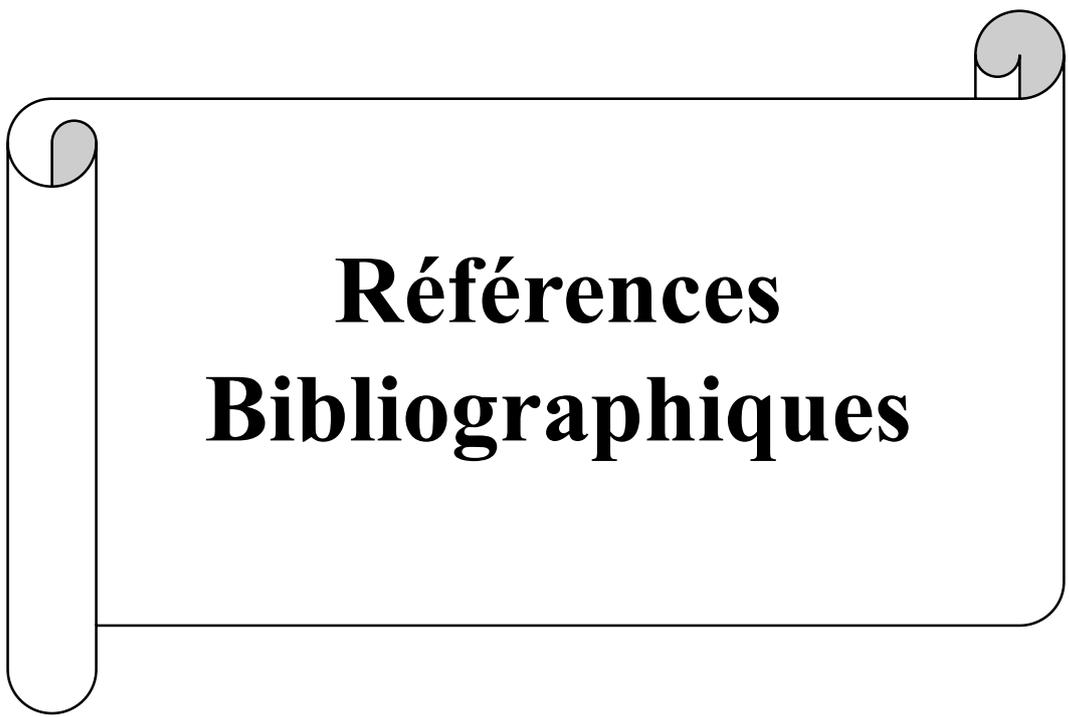
Keywords: *Deverra chloranthus*, phytochemical study, analgesic activities, anti-inflammatory activities.

ملخص

ركز هذا العمل البحثي على تحليل المركبات الكيميائية النباتية في المستخلص الميثانولي للجزء الهوائي من نبات *ديفيرا كلورانتوس* وتقييم السمية والأنشطة المسكنة والمضادة للالتهابات في الجسم الحي. كشف التحليل الكيميائي النباتي عن وجود العفص والفلافونويد والصمغيات والغلوكوزيدات والقلويات في هذا المستخلص، لكن المستخلص كان فقيراً حيث الصابونوسيدات. تم دراسة التأثيرات البيولوجية على فئران السلالة السويسرية ألبينوس وجرذان السلالة ألبينوس ويستر. بالمقارنة مع الفئران التي عولجت بالمصل فقط، لم تلاحظ أي علامات سمية لدى الفئران. أنتج المستخلص تأثيراً مسكناً للألم مماثلاً تقريباً للتأثير المسكن المرجعي المستخدم وهو الباراسيتامول. لوحظ التأثير الأكثر وضوحاً مع تركيز 500 مجم/كجم، حيث أدى إلى تثبيط عدد التشنجات بنسبة 78.94% مقارنةً بالتثبيطين بنسبة 27.05% و 39.74% الملاحظين مع تركيز 50 و 250 مجم/كجم على التوالي. أما التأثير المضاد للالتهاب الذي تم تقييمه على نموذج من الالتهاب الجنبى الحاد المستحث بواسطة λ كاراجينان، فقد أظهر أن المستخلص الميثانولي *ديفيرا كلورانتوس* تسبب في تثبيط أكبر لتجنيد الخلايا المتعادلة في التجويف الجنبى للجرذان عند جرعة 500 مجم/كجم (57.03%) مقارنة بجرعة 250 مجم/كجم (39.40%) و 50 مجم/كجم (26.56%).

وبالتالي فإن نتائج هذه الدراسة تؤكد أن *ديفيرا كلورانتوس* يمتلك أنشطة مسكنة ومضادة للالتهابات ذات أهمية كبيرة. وهو ما يساند استعمالها في الطب التقليدي في الجزائر.

الكلمات المفتاحية: ديفيرا كلورانتوس، دراسة كيميائية نباتية، أنشطة مسكنة، أنشطة مضادة للالتهابات.



**Références
Bibliographiques**

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

Amiot M.J., Riollet C., Landrier J. F. (2009). Polyphenols et syndrome métabolique: Polyphenols and metabolic syndrome. *Médecine des maladies métaboliques*, **3(5)**, 476-482.

Annick A. A. (2018). Évaluation des activités anti-inflammatoire et antioxydante de l'extraithydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* L. Wight et Arn.(Fabaceae) (Thèse de doctorat en pharmacie). Université de Félix Houphouët Boigny, Côte d'Ivoire, pp. 8-10.

Barbara J. A., Van Ostade X., Lopez A. (1996). Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha).

Barnes-Peter J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*. **94**: p 557-572.

Batista et al. (2014). Polysaccharide isolé 39; *Agardhiella ramosissima* : structure chimique et activité anti-inflammatoire, polymères glucidiques. **99** : 59-67.

Bellakhdar J. (1997). Médecine Arabe Ancienne et Savoirs Populaires: La pharmacopée marocaine traditionnelle. ibis Press.

Ben Nasr S., Aazza S., Mnif W., Miguel M. (2020). In-vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of *Pituranthos chloranthus* and *Artemisia vulgaris* from Tunisia. *International Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*, **11(2)**, 605-614.

Benzahi K. (2001). Contribution à l'étude des flavonoïdes dans la plante *Cynodon dactylon* (Chiendent). Mémoire de magister. Université;Ouargla-Algérie.

Boeck De., Larcier s.a. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires (Préface de Jean-François Dhainaut). Bruxelles: 1ère édition. page 5-10.

BOUALLALA M., CHEHMA A., BENSETTI M. (2011). Variation de la composition chimique de principales plantes broutées par le dromadaire du Sud-Ouest Algérien, *Livestock Research for Rural Development*. **23 (5)**: 2-9.

Boussouf R., Mena C. (2020). Étude des activités biologiques de la plante médicale *Pituranthos chloranthus* -Guzzah- (Thèse de master, Université de Larbi Ben Mhidi Oum El Bouaghi). p. 11.

Carman C. V. (2009). Mechanisms for transcellular diapedesis. *Journal of Cell Science*, **122**,3025-3035.

Carole D., Hubert G. (1998). Santé animale : bovins, ovins, caprins. France: Educagri Éditions.

Chabane D., Saidi F., Rouibi A., Azine K. (2013). Activité hypoglycémique de extrait aqueux ; *Ajuga iva* L. schreber chez les rats diabétiques induite par l'alloxane. *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie*, **9(1)**, 120-127.

Charles N. S., Peter A. W., Derek W. G. (2010). Fundamentals of inflammation. Cambridge University Press. (pp. 2-3).

Références Bibliographiques

CHEHMA A., DJEBAR M.R., HADJAJI F., ROUABEH L. (2005). Étude floristique spatiotemporelle des parcours sahariens du Sud-Est algérien, *Sécheresse* ; **16 (4)** : 275-85

Couplan, F.(2009). Le régal végétal: Encyclopédie des plantes sauvages comestibles et toxiques de l'Europe. Paris.

DAHIAA M., SIRACUSAB L., LAOUERC H., RUBERTO G. (2009). Constituents of the Polar Extracts from Algerian *Pituranthos scoparius*, natural product communications. **4(12):**1691-1692

Debuigne, G.(2009). Petit Larousse des Plantes Médicinales. Paris, France:Larousse.

DEYSSON ,G.(1979). Organisation et classification des plantes vasculaires, cours de botanique générale quatrième série, tome II, Paris, 529 pp.

Dinarello C. A. (1994). The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB Journal*, **8(15)**, 1314-1325.

Dinarello C. A. (1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, **87(6)**, 2095-2147.

Dinarello C. A. (2002). The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **20(Suppl. 1)**, S1-S13.

Duwiejua M., Zeitlin I. J. (1993). Plants as source of anti-inflammatory substances. In A. L.Harvey (Ed.), *Drugs from Natural Products: Pharmaceuticals and Agrochemicals* (pp. 153). Taylor et Francis.

El Rhaffaril. (2008). Catalogue des plantes potentielles pour la conception de tisanes. Dans M. V. Mondo (Organisation non gouvernementale italienne), p. 11.

Falleh H., Ksouri R., Chaieb K., Karray-Bouraoui N., Trabelsi N., Boulaaba M., Abdelly C. (2008). Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *C. R. Biologies*, **331**, 372-379.

Frangogiannis N. G. (2017). The inflammatory response in tissue repair. In *Inflammation –From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic* (pp. 1517-1538).

Fröde T. S., Pacheco C. M. F., Mazzuco T. L. (2001). Le rôle modulateur joué par le TNF alpha et IL-1beta dans la réponse inflammatoire induite par la carraghénane dans le modèle murin de pleurésie. *Cytokine*, **13(3)**, 162-168.

Gordon S. (2003). Alternative activation of macrophages. *Nature Reviews Immunology* **3(1)**, 23.

Gruys E., Toussaint M. J., Niewold T. A., Koopmans S. J. (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science B*, **6(11)**, 1045-1056.

Hertel J.M. (2003). Plantes médicinales et diabète. *Nouveau Magazine de phytomania*.

IUCN. (2005). A guide to medicinal plants in north africa, ISBN, spain. 2-8317-0893-1, 256p.J.

Kumar V., Abul K. A., Nelson F., Richard M. (2007). *Robbins Basic Pathology*, 8 th.

Références Bibliographiques

Li et al. (2011). Effet du composé IMMLG5521, un nouveau dérivé de la coumarine, sur la pleurésie induite par la carraghénane chez le rat, *European Journal of Pharmacology*, **661** : 118-123.

Longonjean-Baptiste, (2015). Thèse présentée et publiquement soutenue devant la faculté de chirurgie dentaire de Nice le 26 juin 2015. Université de Nice.

Luchese et al. (2012). Le diséleriure de diphényle réduit inflammation dans le modèle murin de pleurésie induite par la carraghénane : réduction des marqueurs proinflammatoires et des niveaux des espèces réactives, *Inflammation Research*, **61** : 1117-1124.

Ma J., Chen T., Mandelin J., Ceponis A., Miller N. E., Hukkanen M., Konttinen Y. T. (2003). Regulation of macrophage activation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **60(11)**, 2334-2346.

Marcello et al., (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*, **63(1)**, 149–164.

Matsui et al.(2015). Le nicorandil inhibe le recrutement des neutrophiles dans la pleurésie expérimentale induite par le carraghénane chez la souris, *European Journal of Pharmacology*. **769**: 306-312.

Mighri H., Sabri K., Eljeni H., Neffati M., Akrouf A. (2015). Chemical composition and antimicrobial activity of *Pituranthos chloranthus* (Benth.) Hook and *Pituranthos tortuosus*.

Miossec P. (2003). Physiopathologie de l'inflammation [Physiopathology of inflammation]. *Revue du Praticien*, **53(5)**, 482-488. PMID: 12722604.

Muster D. (2005). Médicaments de l'inflammation (pp. 21-29). Elsevier.

Nathan C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.

Négre R. (1962). Petite flore des régions arides du Maroc occidental (Tome 2). CNRS.

Nicolas J.-F., Florence C., Jean T. (2001). Immunologie clinique et aspirine. Eurotext. (pp. 55-58).

Nourshargh S., Fritz, K., Elisabetta D. (2006). The role of JAM-A and PECAM-1 in modulating leukocyte infiltration in inflamed and ischemic tissues. *Journal of Leukocyte Biology*, **80**, 714-718.

Ozenda P. (1958). Flore du Sahara. Paris, France: CNRS Éditions.

Ozenda P. (1977). Flore du Sahara (2e éd.). CNRS.Paris.

Philippe V. (2008). Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou Corticoïdes. IFSI Bichat / René Auffray.

Porth C. (2011). Essentials of Pathophysiology. Alphenaan de Rijn, Pays-Bas : Wolters Kluwer.

QUEZEL P., SANTA S. (1963). Nouvelle Flore de l'Algérie et des Régions Désertiques et Méridionales. Tome 2, Ed. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 603p.

Références Bibliographiques

Ruminy P., Gangneux C., Claeysens S., Scotte M., Daveau M., Salier J. P. (2001). Gene transcription in hepatocytes during the acute phase of a systemic inflammation: From transcription factors to target genes. *Inflammation Research*, **50(8)**, 383-390.

Russell D. G. (2007). Who puts the tubercle in tuberculosis *Nature Reviews Microbiology*, **5(1)**, 39-47.

Russo-Marie F., Peltier A., Polla B. (1998). *L'inflammation*. John Libbey Eurotext.

Sangare M. M., Bayala B., Ategbo J. M., Loko F., Dramane K. L. (2012). Effets de L'extrait aqueux de *Gomphrena celosioides* (Amaranthaceae) sur les enzymes hépatiques. *Afrique Science : Revue Internationale des Sciences et Technologie*, **8(3)**, 107-115.

Setty A. R., Sigal L. H. (2005). Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **34(6)**, 773-784.

Sika W. G. (2020). Étude rétrospective des dossiers patients reçus au service d'odontologie conservatrice et endodontique du Centre de consultation et de traitements odontostomatologique (CCTOS) du CHU de Cocody [Thèse de doctorat].

Singleton C. P., Rossi J. A. (1965). Colorimétrie des composés phénoliques totaux avec des réactifs à l'acide phosphomolybdique-phosphotungstique. *American Journal of Enology and Viticulture*, **16(3)**, 144-158.

Société Botanique de France. (2011). Document sur les activités de la Société Botanique de France : Flore et végétation de la Tunisie méridionale (pp. 281-359).

Stoclet J. C., Schini-Kerth V. (2011). Flavonoïdes alimentaires et santé humaine. *Annales pharmaceutiques françaises*, **69**, 78-90.

Suau R., Cabezudo B., Rico R., Lopez-Romero MJ., Najera F. (2002). Direct Détermination de la teneur en alcaloïdes des espèces de *Fumaria* par GC-MS. *Phytochimique Analyse*. P : 363-367.

Sy G, Wélé A, Ndiaye M, et al (2009). Evaluation de l'activité anti-inflammatoire des feuilles d'*Annona reticulatum* (Annonaceae) sur l'œdème aigue de la patte de rat induit par la carraghénine. *Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaine*, **15**, 23-25.

TOUIL A., RHOUATI S., CRECHE J. (2006). flavonoid glycosides from *Pituranthos chloranthus*. *Chemistry of Natural Compounds*. **42 (1)** :104-105.

Tracey D., Klareskog L., Sasso E. H., Salfeld J. G., Tak, P. P. (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology and Therapeutics*, **117(2)**, 244-279.

Weill et al., (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*, Eds, De Boeck Université (Paris). 12-23.

Wiert C. (2006). *Ethnopharmacology of Medicinal Plants: Asia and the Pacific*. In C. Wiert (Ed.), *Ethnopharmacology of Medicinal Plants: Asia and the Pacific* (pp. 1-20). Totowa: Humana Press.

Références Bibliographiques

Site web:

[1]. Les événements vasculaires de la réaction inflammatoire. (Consulté: 27/04/2024).

Disponible sur

: <http://acces.enslyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/les-evenements-vasculaires-au-cours-d2019une-reaction-inflammatoire>

[2]. Service d'immunologie et allergie. (Consulté: 02/04/2024). Disponible sur

: <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/patients-et-familles/auto-immunité/maladies-inflammatoires>

[3]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : définition, indication et précautions à prendre. (Consulté: 27/04/2024). Disponible sur

: https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4093_ains.htm#qu-est-ce-que-le-processus-d-inflammation.

[4]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. (Consulté: 27/04/2024). Disponible sur

: <https://www.em-consulte.com/article/169016/les-anti-inflammatoires-non-steroidiens>.

[5]. Anti-inflammatoires non stéroïdiens Pharmacomédicale. (Consulté : 24/04/2024).

Disponible sur

: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>.

[6]. Optimisation de rendement et étude des activités des principes actifs de quelques plantes médicinales de la Wilaya de Ghardaïa (Sud Algérie). (Consulté: 20/04/2024). Disponible sur

: <https://dSPACE.univouargla.dz/jspui/handle/123456789/31615>.