

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 : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : immunologie appliquée

Département : Biologie

Thème

Etude de l'effet de l'extrait de *Ginkgo biloba* sur l'inflammation colorectale induite par l'acide acétique et évaluation de son effet toxique et analgésique

Présenté par :

- Hafidi Marwa Nor El-Houda
- Tébaibia Bouchra

Devant la commission composée de :

Président :	Dr. Hemici Ahmed	M.C.B	Université de 08 mai 1945 Guelma
Examineur :	Dr. Mairif Sameh	M.C.B	Université de 08 mai 1945 Guelma
Encadreur :	Dr. Boukamara Hanene	M.C.B	Université de 08 mai 1945 Guelma

Juin 2024



Remerciement

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

*Nous voudrions dans un premier temps remercier notre encadreur de mémoire, **Mme Boukamara H**, pour sa patience, sa disponibilité, pour avoir relu et corrigé notre mémoire .Ses conseils de rédaction ont été très précieux et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury :

*On remercie très sincèrement **Mr Hemici. A**, qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.*

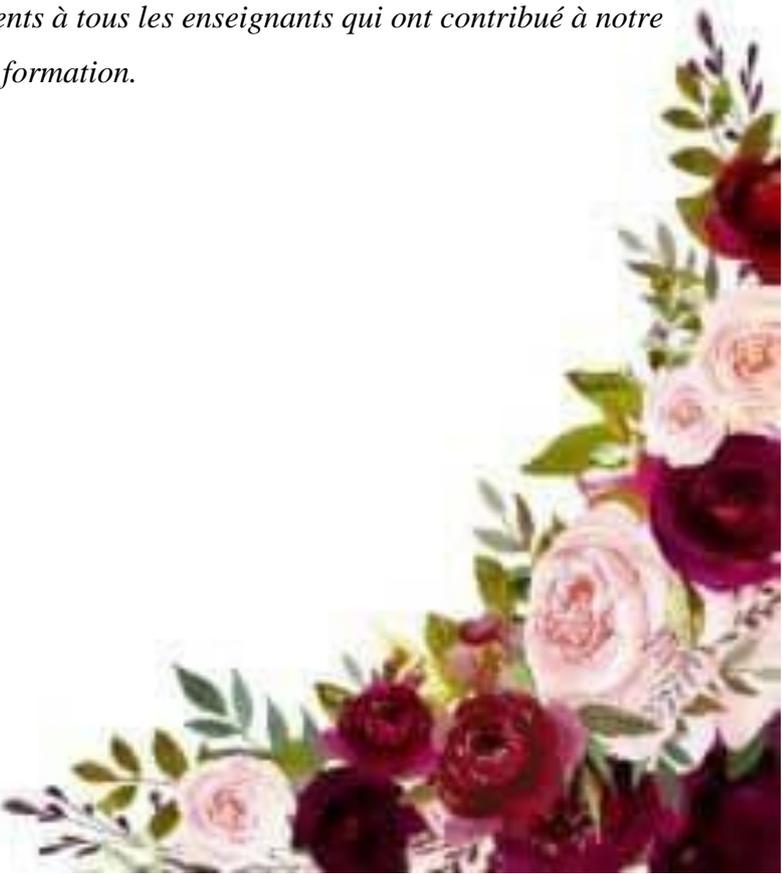
*On remercie **Mme Mairif. S**, d'avoir accepté de juger notre travail, de faire partie de notre jury.*

*Nous adressons nos sincères remerciements au **Dr Namamsha. R**, chef du département génie et procédés, pour nous avoir accueillis dans les laboratoires du département. Nous remercions également **Mr. Dahal**, ingénieur en génie et procédés, pour nous avoir accueilli et apporté son aide.*

*Nous remercions aussi **Dr Azzouzi** et au personnel du service d'anapath de l'hôpital **Ibn Zohr** pour leur assistance et leur gentillesse tout au long de la période de stage.*

*Nous remercions également profondément le personnel de laboratoire **Mme Hanene** pour leur soutien ; leur aide ainsi que pour leur gentillesse et pour avoir assuré la partie pratique de notre mémoire.*

Nous voudrions exprimer nos remerciements à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.





Dédicace
A mon cher père

*A la légende papa **Bader Eddine**, mon soutien, ma force et ma fierté dans la vie. aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour. L'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi, J'ai toujours été fière d'être ta fille. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. J'ai toujours eu pour objectif de réaliser tes rêves et te rendant fier de moi.*

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

A ma chère maman

*A ma très chère mère, honorable, **Djemaa** 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. Ma mère, tu es ma fierté, ma dignité et ma tendresse, Tu es ma belle chance dans ce monde, Mon soutien, Le secret de mon bonheur et de mon sourire. Ta prière et ta bénédiction m'ont été un grand secours pour mener à bien mes études.*

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

A mes chères sœurs et mon cher frère

*A mes chères sœurs **Imen, Rahma et Douaa** et mon seul frère **Abd Rahman** en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie d'être l'épaule sur laquelle je peux toujours compter.*

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de sante et de réussite

A tous mes ancêtres

***Hafidi Abd El-Ghani, Bouchmel Sadek, Zaghdoudi Fatma** les vivants dans mon cœur, mais s'ils pouvaient ressentir. Et chère grande mère **Meharzi Houria**.*

A ma chère binôme Bouchra

Je suis reconnaissante pour ce moment, l'heure, les jours et tout ce qui a fait de toi mon amie, ma sœur, ma compagne et mon papillon bien-aimé. Tu m'as toujours donné quelque chose qui ne finit jamais et n'a pas de fin. Tout amour pour toi. Je te souhaite tout le meilleur, du succès et pour être toujours heureuse, tu mérites tout ce qui est beau.

A mes chères amies et chères cousines

***Oula, Nor Djine, Nor El-Yakine, Lina, Marwa, Souha, Aisha, Sihem, Hassina, Nissa, Fatima, Ahlame** et ma très chère tante maternelle **Rabiha** que dieu vous protégées.*

A tous ceux qui m'ont soutenu et que je n'ai pas pu citer, merci beaucoup pour tous les encouragements.

Marwa Nor El-Houda





Dédicace

Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire et la patience d'aller jusqu'au bout de rêve

A qui je me porte leur nom papa Abd El hakim

Les mots ne peuvent pas m'aider à exprimer ma gratitude parce que je suis ta fille, vous m'avez toujours soutenu et encouragé, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et long vie.

A la femme qui m'a donné la vie ma mère Radia

À travers tes sacrifices et ton dévouement à nous offrir le meilleur, j'ai réalisé que tu es la véritable héroïne de ma vie. Tu sacrifiais temps et effort pour nous assurer un avenir meilleur, et aujourd'hui je suis ici pour partager avec toi la joie de réaliser l'un de nos plus grands rêves.

Ma chère, Tu es la force qui me soutient dans les moments les plus difficiles, et le rire qui soulage mes soucis dans les instants les plus sombres. Merci pour tout ce que tu fais sans rien attendre en retour, et pour l'amour qui n'a pas de limites.

A mes chers disparus

*Les vivants dans mon cœur, mais s'ils pouvaient ressentir. C'est pour vous mes ancêtres
«salah salah Belkasem, Tébaibia Moussa » «Boumahra Hakima, Tébaibia Safia »*

A mes chers frères,

Mon jumeau « Med. Amir » et mon petit « abd El-Raouf »

À travers les hauts et les bas, vous avez été à mes côtés, m'encourageant à persévérer et à donner le meilleur de moi-même. Votre présence et votre soutien inconditionnel ont été une force motrice derrière mes réalisations.

A mon binôme

À mon étoile « Marwa », ainsi à toute sa famille. Que dire pour vous remercier ! Votre amour pour moi générosité et le désir de me rendre toujours heureuse. : Fierté pour tout le travail que nous avons accompli ensemble. Tu n'es pas seulement mon amie proche mais ma sœur et beaucoup plus.

À mes amies qui m'ont permis d'oublier les moments de stress et de découragement de l'amour avec vous mes sœurs « Jinen, Ykin, Lina, Nouha, Nermin, »

Que dieu vous protèges

A tous ceux qui m'ont soutenu et que je n'ai pas pu citer, merci beaucoup pour tous les encouragements

Bouchra

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste d'abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Tube digestif et maladies inflammatoires

1. Tube digestif.....	5
1.1. Anatomie et physiologie de l'appareil digestif	5
1.2. Structure de la paroi digestive	7
2. Les maladies inflammatoires l'intestin.....	9
2.1. Généralité sur L'inflammation	9
2.2. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	12
2.2.1. La maladie de crohn	13
2.2.2. La rectocolite hémorragique (RCH)	14
3. Les anti-inflammatoires	15
3.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens	16
3.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	16
3.2. Les anti-inflammatoire d'origine naturelle	17

Chapitre 2 : Etude botanique de l'espèce végétale "*Ginkgo biloba*"

1. Origine et distribution géographique de <i>Ginkgo biloba</i>	20
1.1. Description botanique	20

1.2. Classification systématique.....	21
1.3. Composition chimique.....	21
1.4. L'utilisation de <i>Ginkgo biloba</i>	24
1.5. Effets préventives de <i>Ginkgo biloba L</i>	25
1.6. Les travaux antérieurs sur l'espèce <i>G.biloba L</i>	26

Partie expérimentale

Chapitre 3 : Matériel et Méthodes

1. Matériel.....	31
1.1. Matériel biologique.....	31
1.1.1. Matériel végétale.....	31
1.1.2. Matériel animale.....	31
1.2. Produits chimiques.....	31
2. Méthodes.....	32
2.1. Préparation de l'extrait.....	32
2.2. Analyse de l'extrait (screening phyto-chimique).....	33
2.3. Etude de la toxicité.....	34
2.4. Etude de l'activité analgésique (test de torsion).....	34

Résultats et Discussion

1. Résultats et discussion.....	39
1.1. Préparation de l'extrait.....	39
1.2. Etude phyto-chimique.....	40
1.3. Étude de l'activité toxique.....	42
1.4. Etude de l'activité analgésique (test de torsion).....	42
1.5. L'activité anti-inflammatoire (la colite induite par l'acide acétique chez les souris).....	44
1.5.1. L'effet du traitement sur l'histologie du colon.....	48

Conclusion

Références bibliographiques

Liste d'abréviations

AA: Acide acétique

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIS: Anti-inflammatoires stéroïdiens

AlCl₃: Chlorure d'aluminium

AM404: N-arachidonoylphenolamine

C°: Degré Celsius

C₂H₅OH: Ethanol

COX: Cyclo-oxygénase

CU: Colite ulcéreuse

EMGB: Extrait méthanolique de *ginkgo biloba*

FeCl₃: Chlorure ferrique

H₂SO₄: Acide sulfurique

HCl: Chlorure d'hydrogène

IFN: Interféron

IL: Interleukine

iNOS: Nitric Oxide Synthase inducible

Ip: Intrapériténial

Ir: Intra-rectale

LTB₄: Leucotriène B₄

MALT: Mucosa Associated Lymphoïde Tissue

MAPK: protéine kinase activée par les mitogènes

MC: Maladie de Crohn

MeOH: Méthanol

MICI: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MI: Maladies inflammatoires de l'intestin

NaCl: Chlorure de sodium

NC: nombre de contorsion

NCTe: Nombre moyen des contorsions dans le lot témoin

NCTr: Nombre moyen des contorsions dans le lot traité

NF- κ B: facteur nucléaire kappa B

NH₄OH: Ammoniaque

NH₄OH: Hydroxyle d'ammoniac

NK : Naturel killer

P: Probabilité d'erreur

PAF: Platelet activating factor

PG: prostaglandine

RCH: Rectocolite hémorragique

SEM: Erreur standard de mesure

TNF: Tumor necrosis factor ou Facteur de nécrose tumorale

TRPV: transient receptor potential vanilloïde.

Liste des figures

Figure N°	Titre de figure	N° page
1	Anatomie de l'appareille digestif	5
2	La structure générale du tube digestif	6
3	Jonction iléo-caecale	7
4	Anatomie du colon	7
5	Les différents types de MICI	13
6	Intestin normal et intestin enflammé dans la maladie de Crohn	14
7	Les localisations de la rectocolite hémorragique	15
8	Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	16
9	mécanisme d'action des AINS	17
10	L'écorce de <i>Ginkgo biloba</i>	20
11	Feuilles de <i>G.biloba L</i>	21
12	Fruits de <i>G.biloba L</i>	21
13	Structures de quercétine et d'isorhamnétine	22
14	Structure de de Ginkgolide A et B	23
15	Graine de <i>Ginkgo biloba</i>	25
16	La partie aérienne de <i>Ginkgo biloba</i>	31
17	Souris de la souche <i>Albinos Wistar</i>	31
18	Etapes suivies dans la préparation de l'extrait méthanolique de <i>ginkgo biloba</i> (EMGB)	32
19	Injection intra-péritonéale (IP)	34
20	Injection intra rectale (IR)	36
21	La réalisation des coupes histologiques	37
22	L'extrait méthanolique du <i>Ginkgo Biloba</i>	40
23	Pourcentage d'inhibition de torsions induites par l'acide acétique chez les souris	44
24	Aspect macroscopique du colon des souris	45
25	Les lisions macroscopique chez les souris.	46
26	Pourcentage d'inhibition des lisions macroscopique chez les souris par l'indométacine (dose) ou EMGB (doses).	46
27	Impact de l'EMGB (50,250 et 500 mg/kg) sur les modifications histopathologies du côlon.	50

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	N ° page
1	Cellules de la réaction inflammatoire, leur caractéristique, rôles et médiateurs libérés	10
2	Les travaux scientifiques sur la <i>Ginkgo Biloba</i>	26
3	Screening phyto-chimique	33
4	L'aspect, la couleur et le rendement de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de <i>ginkgo biloba</i> .	39
5	Analyse phyto-chimique préliminaire de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de <i>Ginkgo biloba</i>	40
6	Screening phyto-chimique des EMGB des feuilles récoltée dans différentes région	41



Résumé

Résumé

Résumé

Ce travail de recherche s'est concentré sur l'analyse des composés phyto-chimiques de l'extrait méthanolique de la partie aérienne du *Ginkgo biloba*, ainsi que sur l'évaluation de ses activités analgésiques, toxiques et anti-inflammatoires. Les analyses ont révélé la présence de tanins, de flavonoïdes, de mucilages et de glucoside dans cet extrait, bien qu'il soit pauvre en certains composés tels que sponoside et quinones. Les effets analgésiques et anti-inflammatoires ont été étudiés sur des souris mâles de souche *albinos wister*. L'extrait a démontré une activité analgésique significative en réduisant les contorsions et les relâchements des pattes arrière des souris induites par l'acide acétique de à une 71,33 % à dose de 500 mg/kg, de 43.68 % à une dose de 250 mg/kg, et de 34.25 % à une dose de 50 mg/kg. Son efficacité à ces doses est comparable à celle du paracétamol. L'effet anti-inflammatoire a été évalué sur un modèle d'inflammation colique induite par l'acide acétique, montrant une atténuation de l'intensité de la colite expérimentale. L'extrait méthanolique de *Ginkgo biloba* a provoqué une inhibition plus importante des lésions macroscopiques à la dose de 500 mg/kg ($66,22 \pm 1,333$) par rapport aux doses de 250 mg/kg ($40,35 \pm 2,33$) et 50 mg/kg ($32,45 \pm 2,666$). Ces résultats ont été confirmés par la réalisation des coupes histologique du colon, qui a montré l'impact de la plante sur les modifications histopathologies de celui-ci. Cette étude confirme le potentiel du *Ginkgo biloba* dans le traitement des désordres inflammatoires et suggère qu'il pourrait être une source prometteuse de composés bioactifs pour le développement de nouveaux médicaments naturels contre ces troubles.

Mots-clés: *Ginkgo biloba*, étude phyto-chimique, activités analgésique, activités anti-inflammatoire.

Abstract

Abstract

This research work focused on the analysis of phytochemical compounds of the methanolic extract of the aerial part of *Ginkgo biloba*, as well as on the evaluation of its analgesic, toxic and anti-inflammatory activities. Analyzes revealed the presence of tannins, flavonoids, degucilages and glucoside in this extract, although it is poor in certain compounds such as sponoside and quinones. The analgesic and anti-inflammatory effects were studied in male albino wister strain mice. The extract demonstrated significant analgesic activity by reducing acetic acid-induced contortions and relaxations of the hind legs of mice by 71.33% at a dose of 500 mg/kg, 43.68% at a dose of 250 mg/kg, and 34.25 % at a dose of 50 mg/kg. Its effectiveness at these doses is comparable to that of paracetamol. The anti-inflammatory effect was evaluated in a model of colonic inflammation induced by acetic acid, showing an attenuation of the intensity of experimental colitis. The methanolic extract of *Ginkgo biloba* caused a greater inhibition of macroscopic lesions at a dose of 500 mg/kg ($66,22 \pm 1.333$) compared to doses of 250 mg/kg (40.35 ± 2.33) and 50 mg/kg ($32,45 \pm 2.666$). These results were confirmed by production of histological sections of the colon, which showed the impact of the plant on its pathological histopathological changes. This study confirms the potential of *Ginkgo biloba* in the treatment of inflammatory disorders and suggests that it could be a promising source of bioactive compounds for the development of new natural drugs against these disorders.

Keywords: *Ginkgo biloba*, phyto-chemical study, analgesic activities, anti-inflammatory activities.

ملخص:

هذا العمل البحثي يركز على تحليل المركبات النباتية للمستخلص الميثانولي للجزء الهوائي من شجرة الجنكة، بالإضافة إلى تقييم فعاليتها المسكنة للألم والسامة ومضادات الالتهاب. أظهرت التحاليل وجود مركبات التانينات والفلافونويدات الصمغ و الغليكوزيد في هذا المستخلص، على الرغم من فقره ببعض المركبات مثل السبونوزيد و الكينونات . تمت دراسة التأثيرات المسكنة للألم ومضادة الالتهاب على ذكور الفئران البيضاء من سلالة ويستر. أظهر المستخلص نشاطاً مسكناً للألم يعتبر بارزاً من خلال تقليل الالتواءات و استرخاء الارجل الخلفية للفئران التي يسببها حمض الاستيك بنسبة 71,33% عند جرعة 500 ملغ/كغ، و 43.68 % عند جرعة 250 ملغ/كغ ، و 34.25 % عند جرعة 50 ملغ/كغ. وقد بينت فعاليته في هذه الجرعات مقارنة بالباراسيتامول. تم تقييم التأثير المضاد للالتهاب على نموذج التهاب القولون الناتج عن حمض الاستيك، حيث أظهر تخفيفاً في شدة التهاب القولون التجريبي. أدى المستخلص الميثانولي لشجرة الجنكة إلى تثبيط أكبر للآثار الميكروسكوبية للجروح عند جرعة 500 ملغ/كغ (66,22 ± 1,333) مقارنة بالجرعات 250 ملغ/كغ (40,35 ± 2,33) و 50 ملغ/كغ (32,45 ± 2,666). تم التأكد من هذه النتائج بإجراء المقاطع النسيجية للقولون والتي أظهرت تأثير النبات على التحورات النسيجية المرضية فيه. هذه الدراسة تؤكد على القدرة الجيدة لشجرة الجنكة في علاج اضطرابات الالتهاب، وتقتصر أن يمكن أن تكون مصدراً واعداً للمركبات النشطة حيويًا لتطوير أدوية طبيعية جديدة ضد هذه الاضطرابات.

الكلمات المفتاحية: الجنكة، دراسة الكيمياء النباتية، الأنشطة المسكنة، الأنشطة المضادة للالتهابات.



Introduction

Introduction

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent principalement la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC). Les mécanismes physiopathologiques des MICI sont encore mal compris. Les MICI surviennent par dysrégulation immunitaire après exposition à des facteurs de risque environnementaux chez un sujet génétiquement prédisposé. La RCH et la MC ont des points communs et des différences. La RCH est caractérisée par une inflammation de la muqueuse colique qui débute au bas rectum et qui peut s'étendre de manière continue jusqu'au caecum. On distingue trois degrés d'extension de la maladie : rectite isolée, colite gauche (ne dépassant pas l'angle colique gauche) et pancolite (en amont de l'angle gauche). La MC est caractérisée par une inflammation de toute la paroi intestinale et peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif depuis la bouche jusqu'à l'anus. La maladie peut intéresser plusieurs segments du tube digestif et siège le plus souvent sur le côlon, sur la partie terminale de l'intestin grêle (iléon) et de la partie interne de l'anus (lésions anopérinéales) (**Antoine, 2021**).

L'inflammation est l'un des mécanismes mis en jeu pour favoriser l'élimination de l'infection et/ou la réparation des tissus lésés. C'est un processus normalement véhiculé par des cellules dites inflammatoires telles que les macrophages et les neutrophiles mais aussi par les cellules stromales et endothéliales. C'est une réaction coordonnée par tout un réseau complexe de cytokines/chémokines possédant parfois des actions redondantes ou opposées (**Martin, 2009**), L'inflammation se présente sous forme aiguë ou chronique. L'inflammation aiguë est la réponse initiale de l'organisme aux stimuli dangereux. Elle provoque une migration accrue de plasma et de cellules immunitaires du sang vers les tissus lésés, suivie d'une cascade de réactions biochimiques qui favorisent la réponse inflammatoire., Dans les cas d'inflammation prolongée ou chronique, le type de cellules présentes au siège de l'inflammation est différent, et on assiste simultanément à la destruction et à la réparation des tissus. (**Boutoumou et Foughali, 2022**).

Les inflammations aiguës peuvent se guérir de manière spontanée ou avec un traitement en faisant appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Ces molécules bien qu'étant efficaces sont associées à des effets iatrogènes tels des dommages digestifs (ulcères gastroduodénaux, sténose, perforation) et des toxicités rénales (insuffisance rénale aiguë, rétention hydrosodée) (**Gaziano et Gibson, 2006**). En raison de ces problèmes iatrogènes, il est impérieux d'orienter la recherche de nouveaux agents thérapeutiques anti-

Introduction

inflammatoires vers les plantes médicinales qui constituent une source potentielle de molécules naturelles anti-inflammatoires (Sy *et al.*, 2009). Pour cela, la médecine s'est orientée vers l'utilisation des sources naturelles bioactives telles que les plantes (Mohammedi, 2013). Ces composés phytochimiques s'avère très utile et sans effets secondaires. Selon l'OMS, «une plante médicinale est une plante qui, dans un ou plusieurs de ses organes, contient une substance qui peut être utilisée à des fins thérapeutiques, ou qui est un précurseur de la semi- synthèse chimio pharmaceutique » (Karunamoorthi *et al.*, 2012).

L'objectif de ce travail consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de la plante *Ginkgo Biloba*, connu en Algérie sous le nom de **Jenka**, cette plante est utilisée en médecine traditionnelle algérienne pour traiter diverses affections telles que : pertes de mémoire, la dépression, les troubles de la concentration et de la vigilance, les acouphènes ou encore les maux de tête. Il a également prouvé son effet sur le système vasculaire dans lequel il soulage les phlébites superficielles grâce à une action anticoagulante, les hémorroïdes, les varices, la maladie de Raynaud et la claudication intermittente. A notre connaissance, il n'existe pas des travaux précédents sur l'activité anti-inflammatoire de la plante *Ginkgo Biloba*.

Notre travail est structuré en deux parties. La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique mettant l'accent sur deux chapitres. Le premier chapitre s'intéresse à l'activité anti-inflammatoire. Le deuxième chapitre, aborde les études botaniques de l'espèce végétale étudiée.

La deuxième partie expérimentale développe une stratégie d'étude des propriétés analgésique et anti-inflammatoires de l'extrait de la plante. Commenant par la préparation de l'extrait, son analyse phytochimique, ensuite l'évaluation de son pouvoir analgésique et en fin, l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire dans le modèle d'inflammation colique induite par l'acide acétique chez les souris.



Partie bibliographique



Chapitre 1 : Tube digestif et maladies inflammatoires

1. Tube digestif

1.1. Anatomie et physiologie de l'appareil digestif

L'appareil digestif ou le système gastro-intestinal est formé par l'ensemble des organes qui assurent la transformation des substances nutritives apportées par l'alimentation, afin d'en permettre l'assimilation par les cellules de l'organisme (**Figure 1**) Il comprend :

- Une série d'organes creux dont l'ensemble forme le tube digestif
- Des organes pleins annexés au tube digestif, les glandes annexes

La partie intra-abdominale de l'appareil digestif est enveloppée par une séreuse spéciale, le péritoine (**Merabet, 2013**).

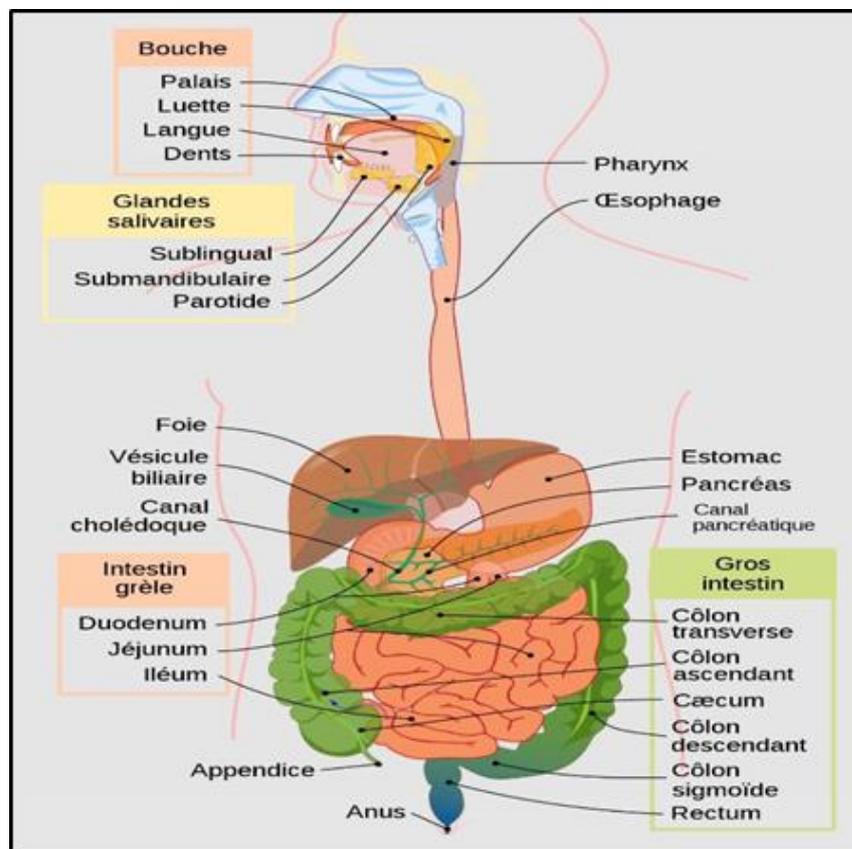


Figure 1: anatomie de l'appareille digestif (**Mrabet, 2013**)

- **La cavité buccale:**

La bouche constitue la partie supérieure du tube digestif (**Figure 1**). C'est à cet endroit que débutent la digestion mécanique et la digestion chimique des aliments. La bouche comprend notamment les dents, les lèvres, la langue, le palais, la luette et les joues (**Atenodoro et Ruiz, 2019**).

- **Gorge (pharynx) et œsophage:**

La gorge (pharynx) se situe dans la partie postérieure et inférieure de la bouche (**Figure1**). L'œsophage, canal musculaire à parois fines recouvert de muqueuses, relie la gorge à l'estomac. Les aliments et les liquides avancent dans l'œsophage, non seulement par gravité, mais aussi grâce à des ondes de contractions musculaires rythmiques (**Atenodoro et Ruiz, 2019**).

- **L'estomac:**

L'estomac est un grand organe musculaire creux, en forme de haricot, Elle se situe dans la cavité abdominale sous la partie gauche du diaphragme (une cloison musculieuse située sous les poumons et qui sépare la cage thoracique de l'abdomen) (**Figure 1**). Le rôle premier de l'estomac est le stockage alimentaire (**Atenodoro et Ruiz, 2019**).

- **L'intestin grêle:**

L'intestin grêle est la partie la plus longue du tube digestif. C'est un tube mobile mesurant 5 à 6 mètres de longueur en moyenne et 2 à 3 centimètres de largeur. Il fait suite au duodénum au niveau de l'angle duodéno-jéjunal (**Figure 1**) et se termine au niveau de la jonction iléo-caecale pour faire place au côlon (**Figure2**). Il est composé de deux segments : le jéjunum et l'iléon, sans limite anatomique visible entre les deux (**Cyprien ajoury, 2023**).

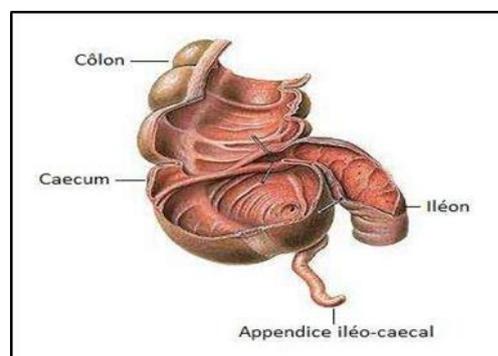


Figure 2: Jonction iléo-caecale (**Bouanani et al.,2019**)

- **Le gros intestin:**

Le gros intestin est la partie du tube digestif qui s'étend depuis la terminaison de l'intestin grêle au niveau de la région iléo-caecale jusqu'au rectum. Il fait environ 1,35m de longueur pour un diamètre oscillant entre 3 à 8cm selon la portion du côlon. Anatomiquement, le côlon vient entourer l'intestin grêle sous la forme d'un « U » inversé et on lui distingue successivement cinq portions (**Cyprien ajoury, 2023**) (**Figure 3**):

- Le caecum, partie initiale du côlon et faisant directement suite à l'intestin, se prolonge par l'appendice vermiciforme ;

- Le côlon ascendant ou côlon droit, a un trajet vertical et se délimite jusqu'aux 2/3 droits du côlon transverse ;
- Le côlon transverse, horizontal, compris entre les angles coliques gauche et droit.
- Le côlon descendant ou côlon gauche, débute au 1/3 gauche du côlon transverse puis a un trajet vertical jusqu'au côlon sigmoïde ;
- Le côlon sigmoïde, qui fait suite au côlon gauche et se termine au niveau du rectum.

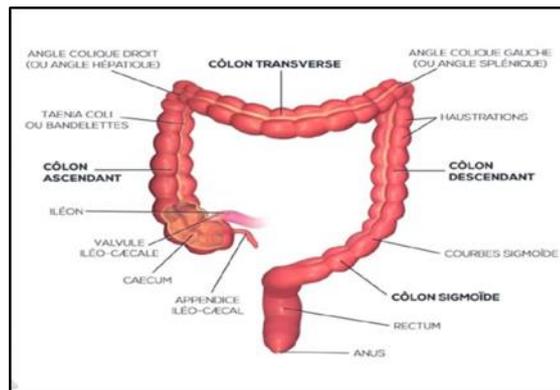


Figure 3: Anatomie du colon [1]

1.2. Structure de la paroi digestive:

La paroi digestive comporte quatre couches concentriques qui sont, du dedans au dehors : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse, l'adventice et les particularités (Michael P.mckinley *et al.*,2019)(Figure 4).

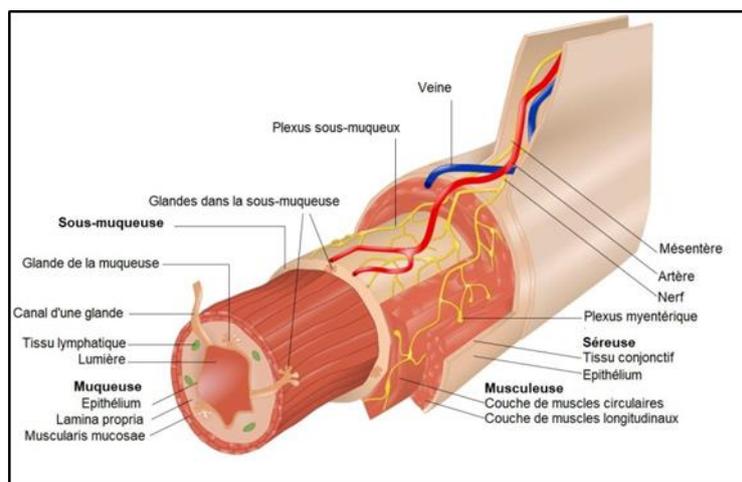


Figure 4: La structure générale du tube digestif (Berkat *et al.*,2013).

- **La muqueuse:**

Est la couche la plus interne du tube digestif ; elle est constituée essentiellement d'un épithélium, d'une lamina propria et d'une mince couche de muscularis mucosae. L'épithélium entre en contact avec les nutriments qui se trouvent dans la lumière, sous l'épithélium se trouve la lamina propria, composée de tissu conjonctif lâche aréolaire contenant des petits vaisseaux et de nerfs. La muscularis mucosae, une couche mince formée de fibres musculaires lisses, est située sous la lamina propria. Elle est une couche de tissu conjonctif dense vascularisée et comportant de nombreux adipocytes. Cette couche se termine par un mésothélium, qui est le feuillet viscéral du péritoine (**Michael P.mckinley et al.,2019**).

- **La sous-muqueuse:**

Elle se compose de tissu conjonctif lâche aréolaire et de tissu conjonctif dense irrégulier. Les proportions de ces tissus varient selon les régions du tube digestif où ils se trouvent. La sous-muqueuse comporte des vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que des nerfs. Ces derniers forment, avec leurs ganglions nerveux, le plexus nerveux sous-muqueux (ou plexus de Meissner). Celui-ci est responsable des activités réflexes locales et il innerve les muscles lisses ainsi que les glandes de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Les tissus conjonctifs lâches aréolaires de la sous-muqueuse et de la lamina propria de la muqueuse contiennent le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. De grands amas de follicules lymphoïdes situés dans la sous-muqueuse, appelés plaques de Peyer, se trouvent dans la dernière portion de l'intestin grêle (iléon). Ces tissus lymphoïdes font partie des MALT (mucosa associated lymphoïde tissue, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) et forment une barrière immunitaire qui empêche les microorganismes de traverser la paroi du tube digestif (**Michael P.mckinley et al.,2019**).

- **La musculuse:**

Elle contient généralement deux couches de muscles lisses: la couche circulaire interne et la couche longitudinale externe. Des neuro fibres forment, avec leurs ganglions nerveux, le plexus nerveux myentérique (enteron = intestin) (ou plexus d'Auerbach) situé entre ces deux couches de muscles lisses. Le système nerveux entérique est compose de neurones sensitifs et moteurs (**Michael P.mckinley et al.,2019**).

- **L'adventice ou la séreuse:**

La tunique la plus externe peut être un adventice ou une séreuse. L'adventice est présent tout le long du tube digestif, mais à partir de l'estomac, elle est recouverte par la séreuse. Plus précisément, l'adventice est composé de tissu conjonctif lâche aréolaire parsemé de fibres

élastiques et de fibres de collagène. La séreuse, qui correspond au péritoine viscéral et forme la cavité péritonéale (décrite ci-après), peut recouvrir l'adventice, mais celle-ci reste à l'extérieur de la cavité péritonéale. La séreuse possède la même composition que l'adventice (Michael P.mckinley *et al.*,2019).

- **Les particularités:**

Les tuniques de certains organes du tube digestif diffèrent toutefois du modèle décrit précédemment. Par exemple, la muqueuse de l'œsophage est tapissée d'un épithélium stratifié squameux non kératinisé servant à en protéger la surface. Pour sa part, la musculuse de l'estomac comporte trois couches musculaires lisses. La connaissance de l'organisation générale des tuniques et des variations possibles de certains organes par rapport à ce modèle fournit déjà quelques indices sur leur rôle (Michael P.mckinley *et al.*,2019).

2. Les maladies inflammatoires l'intestin:

1.2. Généralité sur L'inflammation

L'inflammation est considérée comme le phénomène prédominant dans toutes les pathologies. L'inflammation est une réaction normale du corps qui se protège en cas de lésions. Elle peut se produire en cas de blessure, par exemple, suite à une entorse, entraîne une douleur, un gonflement, chaleur, rougeur, œdème et même la perte de fonctionnalité. Elle peut être consécutive à une agression interne comme un cancer mais aussi externe comme une infection. Cependant, l'inflammation est composée de toute une série de phénomènes, qui se passent dans l'appareil circulatoire, en partie dans les tissus, se combinant entre eux d'une façon variée (Ziegle, 1889).

La réponse inflammatoire se déroule en trois phases (Hajji-Louati, 2022):

- Une phase d'initiation ou phase vasculaire se caractérisant par le déclenchement du processus inflammatoire et se traduisant par une vasodilatation et l'augmentation du débit sanguin au niveau de la région lésée.
- Une phase d'amplification ou phase cellulaire : la perméabilité vasculaire permet l'évacuation et la migration des leucocytes (polynucléaires neutrophiles et monocytes) hors des vaisseaux sanguins vers la région de l'inflammation.
- Une phase de réparation et de restauration du tissu agressé.

On distingue deux types différents de processus inflammatoires:

- L'inflammation aiguë comporte deux phénomènes désignés : phase vasculaire et phase cellulaire, ce type d'inflammation peut durer de quelques heures à quelques jours et il est assuré par certains types cellulaires comme les macrophages, les histiocytes, les mastocytes et les cellules dendritiques.
- l'inflammation chronique, le processus inflammatoire persiste pour une longue durée et il est accompagné par la fibrose et la formation de granulome (**Parag et al., 2014**).

L'inflammation c'est donc notre système de défense qui est en temps normal bénéfique. Il fait intervenir essentiellement (**Tableau 1**) (**Duyckaerts et al., 2002**):

- des cellules: les macrophages, les monocytes, granulocytes, mastocytes, les cellules endothéliales, les lymphocytes T et B. Ces derniers produisent les anticorps.
- des cytokines dont les plus connues sont l'anti-TNF, l'interleukine 1 et 6. Ces cytokines sont fabriquées par les cellules impliquées dans la défense contre l'inflammation. Leur rôle est de servir de messager c'est-à-dire de transporter un message à distance et d'aider dans l'élimination de l'agresseur.

Tableau 1: cellules de la réaction inflammatoire, leur caractéristique, rôles et médiateurs libérés

(**Duyckaerts et al., 2002 ; Espinosa et Chillet , 2010; Hellal, 2007; Abbal et al., 2009**)

Cellules	Caractéristiques	Rôle principale	Médiateurs chimiques sécrétés
Monocyte	Les monocytes sont de grosses cellules (15 à 30µm), leur membrane plasmique contient de nombreux lysosomes. Représentent 3 à 10% des globules blancs	Elle a une fonction majoritairement phagocytaire et plus accessoirement de cellule présentatrice de l'antigène. Elle joue un rôle dans la destruction tissulaire et l'entretien du processus inflammatoire.	Cytokines (TNF- α , IL1 β , IL-6, IL12). Facteurs chimiotactiques (IL-8), PGE2, LTB4. -IL-10.

<p>granulocyte</p>	<p>Les cellules de la lignée granulaire possèdent de nombreuses granulations, elles comportent un noyau polylobé ou segmenté. Les propriétés des granules intracellulaire permettent de distinguer trois types cellulaire : les granulocytes neutrophiles , basophile, éosinophile</p>	<p>Leur rôle principal c'est la phagocytose, et peuvent intervenir dans la réponse inflammatoire allergique.</p>	<p>Histamine Héparine Sérotonine leucotriènes (LT) prostaglandines (PG)</p>
<p>Macrophage</p>	<p>Sont issus de la différenciation des monocytes concomitante à leur passage dans les tissus. Ce sont des grosses cellules (20 à 30 µm). contient des pseudopodes.</p>	<p>Les macrophages assurent la phagocytose, la sécrétion des cytokines, la présentation de l'antigène.</p>	<p>Cytokines: IL1, IL6, TNFα. Chimiokines : IL-8.</p>
<p>mastocyte</p>	<p>Les mastocytes sont des cellules tissulaires de (10 à 20 µm), mononuclée, le cytoplasme contient des granules sécrétoires de tailles variables</p>	<p>Cellule impliqué dans la réaction inflammatoire, les défenses antimicrobiennes et dans les manifestations allergiques.</p>	<p>TNF-α, l'histamine, la sérotonine, PAF (platelet activating factor), prostaglandines, leucotriènes.</p>

<p>lymphocyte</p>	<p>Les cellules de l'immunité spécifique, humorale et cellulaire, sont : de type B et T ou NK (pour Natural killer).</p>	<p>-Type T/CD3+: immunité cellulaire secrètent des cytokines -la maturation de la lignée Type B/CD20+: immunité humorale secrètent les anticorps -Cellules NK •cytotoxique directe •élimination des cellules cibles •modulent la réponse immunitaire</p>	<p>Cytokines pro-inflammatoire (IL2, IFN-γ, TNF-α). -anti-inflammatoire (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).</p>
<p>Cellules endothéliale</p>	<p>Vaisseaux de petit et moyen calibre</p>	<p>moyen calibre Joue un rôle actif important au cours de l'inflammation. -L'état de jonction des cellules entre elles - tonus vasculaire et la vasomotricité -Elle participe aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases.</p>	

2.2. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les MICI sont des pathologies liées à une inflammation chronique du système digestif et caractérisées par des ulcérations de la muqueuse et l'afflux de cellules immunitaires. Elles comprennent deux entités principales, à savoir : la MC et la RCH (**Fakhoury et al., 2014**) (**Figure 5**).

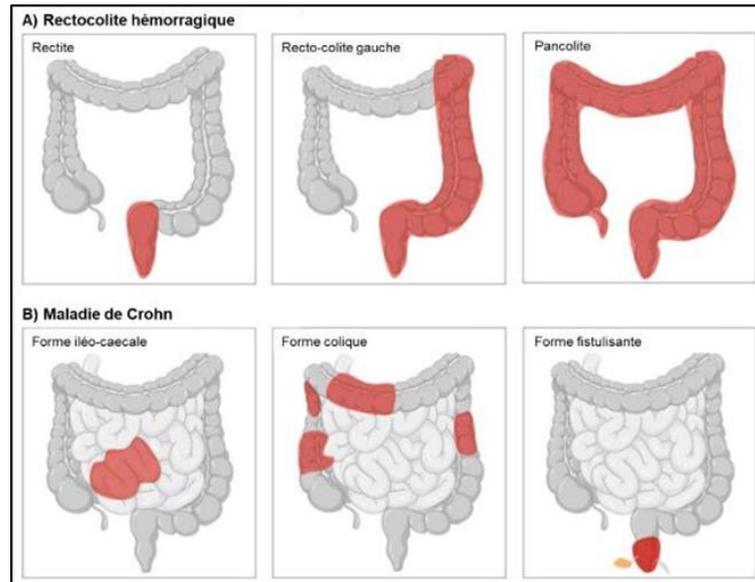


Figure 5: Les différents types de MICI (Karma Yeshi *et al.*, 2020)

Ces lésions peuvent survenir dans l'intestin grêle, le côlon et/ou l'anus au cours de la MC, les MICI progressent souvent avec des périodes de rechute et de rémission. Lors des poussées de MII, il n'est pas rare que les patients présentent des symptômes courants de troubles digestifs tels que la diarrhée ou les douleurs abdominales. D'autres symptômes généralisés peuvent inclure de la fièvre, de la fatigue et/ou une perte de poids. Dans certains cas, des manifestations extra-digestives peuvent également être exposées. Ces lésions inflammatoires, souvent ulcérées, persistent si la maladie n'est pas contrôlée et peuvent être responsables de complications, telles que des abcès, des fistules ou une sténose pouvant nécessiter une intervention chirurgicale. De plus, une inflammation chronique augmente le risque de cancer dans les segments touchés (Lennard-Jones, 1989 ; Jones *et al.*, 1973).

2.2.1. La maladie de crohn:

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) pouvant toucher tout le tube digestif depuis la bouche jusqu'à l'anus et qui se manifeste par phases de poussées entrecoupées de périodes de rémission durant lesquelles le patient est asymptomatique (Aoun Nader, 2019).

L'iléon et le côlon sont les segments de l'intestin les plus touchés par la MC, même si les autres segments peuvent être atteints (Baumgart & Sandborn, 2012). La MC peut évoluer vers le développement de fistules, abcès intra-abdominaux ou des sténoses (Roda *et al.*, 2020; Torres *et al.*, 2017) . Quelque fois la maladie produit des

blocages de l'intestin dus à des formations cicatricielles consécutives à de l'inflammation (strictions)(Figure 6) (Chahinez et hadda, 2020).

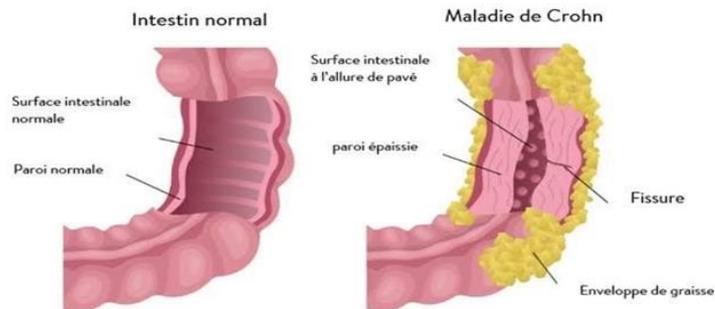


Figure 6: Intestin normal et intestin enflammé dans la maladie de Crohn (Chahinez et hadda, 2020).

Les symptômes les plus communs sont une diarrhée chronique, des douleurs abdominales de localisation variable ou des signes généraux tels qu'un amaigrissement involontaire, une fatigue ou de la fièvre. Les patients ayant une atteinte colique, les rectorragies ou une diarrhée glairo-sanglante sont des symptômes possibles. Pour 43% des patients atteints de MC, des manifestations extradigestives sont présentes et peuvent affecter l'ensemble des systèmes de l'organisme mais des atteintes articulaires et cutanées sont aussi fréquemment observées (Roda *et al.*, 2020).

Les traitements de la MC, à ce jour, ne sont pas curatifs mais visent à soulager les symptômes, ie. cicatrifier la muqueuse intestinale et prévenir les rechutes (Sandborn, 2014). Dans 50 à 70% des cas, les patients doivent subir une intervention chirurgicale au cours de leur maladie (Peyrin-Biroulet *et al.*, 2012). Une augmentation du risque de développer des cancers colorectaux est observée chez les patients atteints de MC (Garg *et al.*, 2017).

2.2.2. La rectocolite hémorragique (RCH):

La RCH est une affection chronique caractérisée par une inflammation diffuse de la muqueuse colique. Elle touche le rectum (Figure 7) dans 95 % des cas et peut s'étendre en proximal de façon symétrique, circonférentielle, sans interruption pour toucher une partie ou la totalité du colon (Kornbluth et Sachar, 2010).

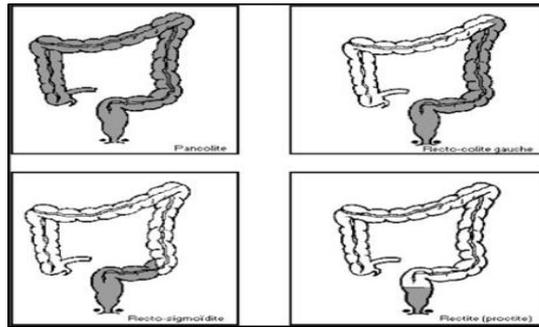


Figure 7: Les localisations de la rectocolite hémorragique (Weill et Weill-Bousson, 1993).

Les signes cliniques cardinaux de la RCH sont représentés par la diarrhée glairo-sanglante souvent avec un syndrome rectal proéminent fait de ténésme et de faux besoins. L'évolution de la maladie est faite de poussées entrecoupées de rémissions pouvant survenir spontanément ou en réponse au traitement (Meyers et Janowitz, 1989). Le diagnostic de la RCH repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques faisant intervenir l'aspect, la localisation et la disposition des lésions (Oualil, 2008). La conduite diagnostique consiste d'une part à reconnaître la pathologie, et d'autre part, à éliminer les autres causes infectieuses. Cette conduite est variable selon la richesse symptomatique de la poussée, et dépend des données cliniques, biologiques, morphologiques, histopathologiques et anamnestiques (Alshukry, 2019).

Le traitement de la RCH est orienté vers l'induction et le maintien de la rémission symptômes et inflammation des muqueuses. Le choix de la méthode thérapeutique dépend d'à la fois l'étendue de l'atteinte colique et la gravité de la maladie à la présentation, quels sont les paramètres clés à évaluer pour le traitement le plus approprié pendant toute l'évolution de la maladie. Pendant des années, le répertoire thérapeutique pour la CU a inclus aminosalicylates, corticostéroïdes et immunomodulateurs (Hanauer, 2004), et aussi Le facteur de nécrose tumorale (TNF) α a été joué un rôle central dans la pathogenèse de l'inflammation muqueuse en CU, dont le blocage avec l'anticorps monoclonal chimérique l'infliximab a montré son efficacité dans diverses études publiées (Rutgeerts, 2005).

3. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires appartiennent à des classes chimiques très variées et agissent de façon purement symptomatique sur la réaction aspécifique des tissus à un agent agresseur et évitent la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique (Muster, 2005).

3.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes, C'est un groupe de médicaments de structure chimique homogène dont le noyau de base est le Prégnane, se sont des dérivés synthétiques de la cortisone qui sont de puissants anti-inflammatoires doués également de propriétés immuno-modulatrices, analgésique, antipyrétique et antiallergiques, et ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, et les maladies auto-immune (Diallo, 2014 ; Hajjaj, 2017 ; Meziti, 2018).

Leur mécanisme d'action est le même que celui des glucocorticoïdes endogènes (Figure 8), ils se lient au récepteur des glucocorticoïdes dans le cytoplasme, ceci conduit à une élévation de la transcription des gènes codants pour les protéines anti-inflammatoires, et de réprimer l'excès d'expression des gènes pro-inflammatoires codant pour les cytokines, les chimiokines, les molécules d'adhésion cellulaire, les enzymes inflammatoires et les récepteurs pour atténuer le processus inflammatoire et rétablissant ainsi l'homéostasie (Meziti, 2018 ; Amroun, 2021). Les AIS stimulent aussi la synthèse d'une protéine, la lipocortine, qui inhibe la PLA2, qui libère l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane (Diallo, 2014 ; Hajjaj, 2017)

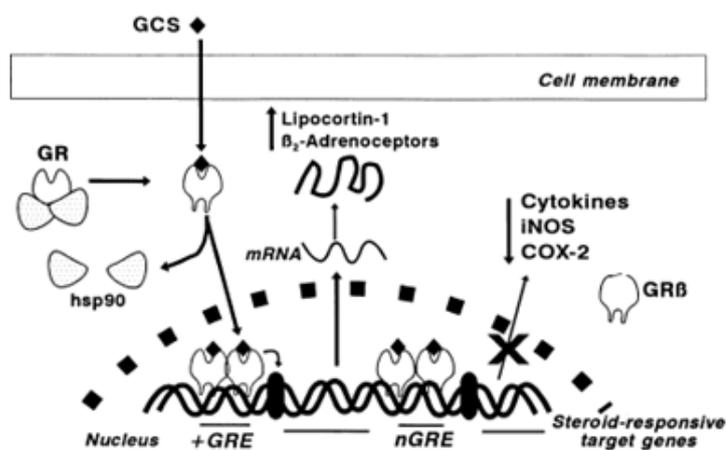


Figure 8: Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Barnes, 1998).

3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe de médicaments qui ont des effets analgésiques et antipyrétiques et, à des doses plus élevées, des effets anti-inflammatoires, ont été utilisés avec succès depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde (Fokunang *et al.*, 2018 ; Meziti, 2018). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés dans le

traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et la douleur (douleur dentaire, douleur post-opératoire, etc.). Le mécanisme d'action des AINS est l'inhibition de la cyclooxygénase (COX), enzyme clé de la biosynthèse de la prostaglandine. Cette enzyme a été conclue à l'existence de deux isoformes, la COX-1 et COX-2. La COX-1 est constitutivement exprimées dans les cellules normales (les plaquettes, le tractus gastro-intestinal, reins, etc.). Alors que la COX-2 est spécifiquement exprimée dans les cellules inflammatoires et implique des réponses inflammatoires aiguës et chroniques (**Amamra, 2009**) (**Figure 9**). Cependant et comme pour les AIS, l'usage des AINS est associé à de nombreux effets indésirables avec une prévalence considérable de nouvelles maladies et de mortalité, en particulier l'aspirine, peuvent provoquer des saignements et des ulcères gastro-intestinaux (**Fokunang et al.,2018 ; Meziti, 2018**).

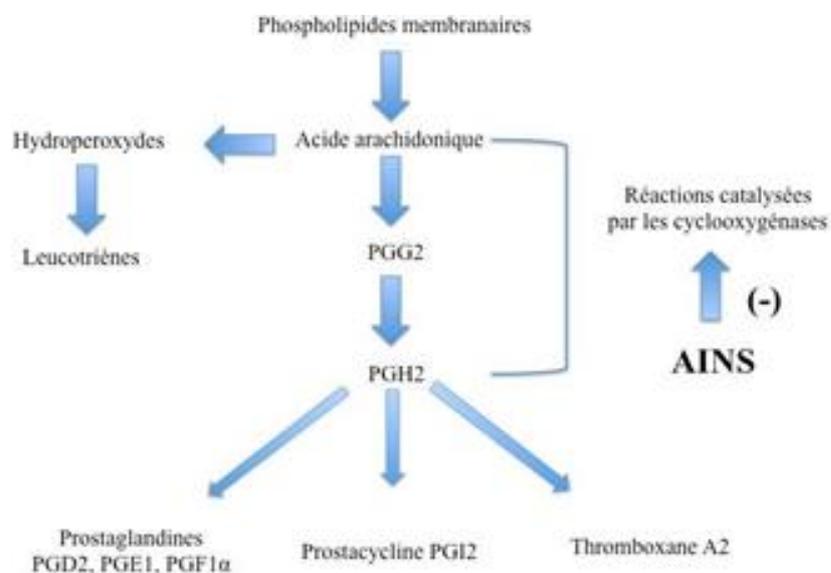


Figure 9: mécanisme d'action des AINS (**Nicolas, 2001**).

3.3. Les anti-inflammatoire d'origine naturelle

Les plantes médicinales sont des drogues végétales utilisées depuis longtemps dans la médecine populaire pour assurer le soulagement des maladies inflammatoires, la fièvre, la douleur, etc. dont au moins une partie de la plante possède des propriétés médicamenteuses (**Padeloup Grenez, 2019 ; Ghauri et al., 2021**). L'activité anti-inflammatoire de ces plantes est due à leur richesse en métabolites secondaires bioactifs ; les polyphénols en particulier les flavonoïdes, les stérols, les alcaloïdes, les coumarines les terpènes, ... etc. qui peuvent agir à plusieurs niveaux de la réaction inflammatoire (**Meziti, 2018**). Ces dernières années, plusieurs

études, in vitro et in vivo, sont orientées vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier l'effet anti-inflammatoire des plantes utilisées, leur mécanisme d'action et d'établir des règles scientifiques pour l'usage de ces plantes (**Meziti, 2018 ; Rahmani *et al.*, 2016**). Environ 47 plantes et 52 molécules extraits de plantes ont jugées bénéfiques pour le traitement de l'inflammation ont été prouvés par des études clinique et précliniques (**Maione *et al.*, 2016**).



Chapitre 2 :
Etude botanique de
l'espèce végétale
Ginkgo biloba

1. Origine et distribution géographique de *Ginkgo biloba*

Le *Ginkgo biloba*, est la plus ancienne espèce d'arbre vivant au monde, il existe depuis des milliers d'années, D'origine orientale, cet arbre est caractérisé par des organes reproducteurs particuliers et par un fruit d'odeur nauséabonde (un ovule fécondé à arille pulpeuse). Il est située dans la grand jardin HAMMA d'Alger [2], l'une des plantes distinctes de ce jardin riche en diversité végétale. le goudron est considéré comme l'une des espèces végétales que l'on peut trouver dans ce jardin, ce qui lui confère une valeur ajoutée en tant que source de biodiversité et de nombreux avantages pour la santé.

1.1. Description botanique:

Cette espèce végétale est ancienne haute et forte, c'est un grand arbre pouvant atteindre 30 à 40 m de hauteur. Il s'agit d'une espèce dioïque, c'est à dire qu'on distingue le ginkgo femelle (plus trapu et plus large il porte des gros ovules à pulpe orange) et du ginkgo mâle. C'est l'une des plus ancienne plantes à graines (Mingeon, 2014). L'écorce du *ginkgo* évolue avec le temps, en passant du brun au gris, du lisse au fendillé puis sinueux (Cadel, 2017) (Figure 10).



Figure 10: l'écorce de *Ginkgo biloba* [3]

Ses feuilles vertes sont typiques et permettent une reconnaissance facile de cet arbre. En forme d'éventail, elles se composent de deux lobes, feuille bilobée, ce qui donne le nom à l'espèce *biloba*. Le long pétiole est le point de départ de minces nervures parallèle sillonnant la feuille, il n'y a pas de nervure centrale et peut atteindre dix à quinze centimètres de long. Elles sont caduques et changent de couleur en automne en prenant une vive couleur jaune d'or (Cadet, 2017) (Figure 10). Les fruits de la plante sont caractérisés par une odeur désagréable. Il s'agit en fait de drupes charnues résultant de la fécondation d'un ovule : ils ne sont portés que par les arbres femelles (Mingeon, 2014), (Figure 11)



Figure 12: feuilles de *G.biloba L*
(Bouattou Rania, 2022)



Figure 11: fruits de *G.biloba L*
(Bouattou Rania, 2022)

1.2. Classification systématique:

Nom Latin: *Ginkgo biloba L*

Nom anglais: *Ginkgo*

Synonymes: *Arbre aux Ecus*

Partie utilisée: partie aérienne (Decock, 2019)

Classe: Gymnospermes,

Ordre: Ginkgoale,

Famille: Ginkgoaceae

Genre: **Ginkgo**,

Espèce: *biloba L* (Cadet, 2017).

1.3. Composition chimique:

Ginkgo biloba contient de nombreux composés avec une structure unique qui peuvent être utilisés en phytothérapie. Ceux-ci incluent, par exemple, les trilactones terpéniques (ginkgolides), les glycosides d'acylatedaflavonol (ginkgoghrélines), les biflavones (ginkgétine), les ginkgotides et les acides ginkgoliques (Boateng, 2022)

L'extrait de *Ginkgo* contient plus de 60 ingrédients bioactifs, mais le rôle le plus important est joué par les flavonoïdes et les terpénoïdes. Ils constituent généralement environ 24 % et 6 % de l'extrait, respectivement. De plus, il contient des acides organiques, des proanthocyanidines, des tanins, des sitostérols, des caroténoïdes, des polysaccharides, du glucose et d'autres ingrédients (minéraux et vitamines) (Wang *et al.*, 2021).

- Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont d'importants composés bioactifs naturels ayant une forte influence sur le corps humain. Les feuilles de *Ginkgo biloba* contiennent un certain nombre de substances de ce groupe. Cent dix flavonoïdes appartenant à sept classes ont été identifiés dans le ginkgo extraits. La première classe comprend 52 glycosides de flavonols et sept flavonols. Connu les aglycones des glycosides de flavonol comprennent la quercétine, le kaempférol et l'isorhamnétine. En plus tion, du groupe des aglycones, il y a aussi la sringuétine, la myricétine, la laricitrine, la myricétine 3',4'-diméthyléther et patulétine. La deuxième classe comprend 14 glycosides de flavones et cinq flavones. La troisième classe comprenait deux flavanones et un glycoside de flavanone, la quatrième classe, deux isoflavones et un glycoside d'isoflavone, et la cinquième classe, quatre flavanes-3-olées. La sixième classe comprenait 13 biflavonoïdes et la septième, neuf biginkgosides (Wang *et al.*, 2021).

Les flavonoïdes de ginkgo et leurs glycosides présentent une activité biologique multidirectionnelle, notamment des propriétés antioxydantes, anticancéreuses, antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires et neuroprotectrices. Un fort effet thérapeutique a été démontré par la combinaison d'aglycones phénoliques de quercétine, de kaempférol ou d'isorhamnétine (Figure 13) (Wang *et al.*, 2021 ; Kuang *et al.*, 2020).

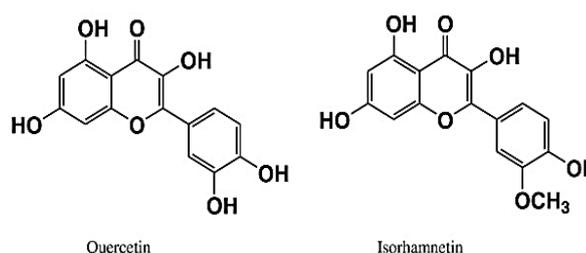


Figure 13: structure de quercétine et d'isorhamnétine (Wang *et al.*, 2021 ; Kuang *et al.*, 2020).

- Alkylphénols et acides alkylphénoliques

Les alkylphénols présents dans les feuilles de *Ginkgo biloba* peuvent être divisés en cinq groupes : les cardanols, les α -hydroxycardanols, les cardans, les urushiols et les isourushiols, et un groupe d'acides alkylphénoliques, qui comprennent les acides ginkgoliques. Ces

composés sont parmi les ingrédients toxiques du *Ginkgo biloba*. L'acide ginkgolique occupe une place particulière ici, car il est considéré comme toxique, mutagène et sensibilisant. Cependant, malgré leur effet négatif, un effet pharmacologique bénéfique sur le corps humain a également été démontré, par exemple, l'acide ginkgolique C17 dans les études a montré divers effets antitumoraux (Boateng, 2022).

- Terpénoïdes

Les métabolites secondaires des plantes sont un groupe de composés organiques à petites molécules produits à la suite de l'activité métabolique secondaire des plantes. Ces substances sont stockées dans certains organes ou tissus des plantes, sont spécifiques à chaque espèce et participent à la résistance des plantes au stress et à la transmission d'informations. Les principaux terpénoïdes présents dans l'inginkgo sont les bilobalides (sesquiterpène) et les ginkgolides (diterpènes), qui sont les seuls à contenir du t-butyle [C17(CH3)3]. Ce sont des substances naturelles dotées de groupes fonctionnels qui jouent un rôle important dans la protection et le traitement des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Les bilobalides et les ginkgolides sont présents dans toutes les parties des graines de *ginkgo* qu'ils contiennent, et la teneur totale en terpénoïdes la plus élevée a été trouvée dans l'embryon et l'endosperme (Kognou *et al.*, 2021).

Jusqu'à présent, dix lactones diterpénoïdes ont été découvertes, appelées ginkgolides et étiquetées Q, P, N, M, L, K, J, C, B et A (Figure 14). Le groupe des lactones sesquiterpéniques est le bilobalide et ses isomères contiennent deux groupes cycliques lactones. En plus de ces deux groupes de substances, le *Ginkgo biloba* contient également des nor-terpénoïdes, dont trois nor-sesquiterpénoïdes. (Tabassum *et al.*, 2022)

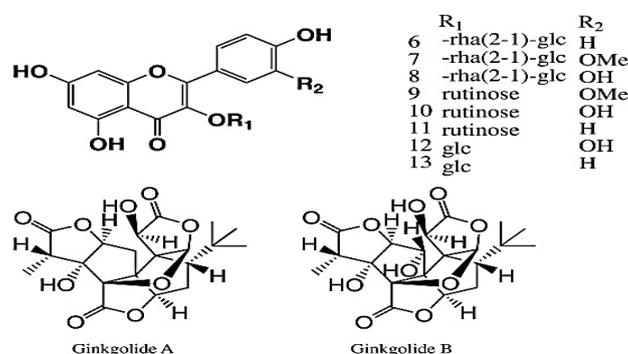


Figure 14: structure de Ginkgolide A et B (Tabassum *et al.*, 2022)

- Acides carboxyliques

Les acides organiques sont des composants chimiques communs des plantes qui se caractérisent par une activité biologique élevée. Les préparations fabriquées à partir de *Ginkgo biloba* contiennent environ 13% d'acides carboxyliques, y compris l'acide quinic, l'acide chlorogénique, l'acide ascorbique, l'acide shikimique, l'acide gallique, les acides protocatéchouïques, l'acide vanillique, la teneur en acides isovanilliques, le café, le synapine, le ferulic, 6-hydroxybenzoïc, p-coumaric et p-hydroxybenzoïc (Wang *et al.*, 2021 ; Tabassum *et al.*, 2022 ; Zang *et al.*, 2018 –Liu *et al.*, 2022). En outre, les acides phénoliques présents dans les feuilles de *Ginkgo biloba* sont également présents sous forme glycosidique ou covalente (Liu *et al.*, 2022). Dans les feuilles de *ginkgo*, l'acide quinic est le plus occupé - 2,26 g/100 g de poids sec. L'acide shikimique est également présent en grande quantité - 2,24 g/100 g dw. L'acide malin était le moins élevé — 0,58 g/100 g dw (Pereira *et al.*, 2013).

Les acides organiques présents dans le *Ginkgo biloba* ont un très fort effet de débarrasement des radicaux libres. Les flavones et les procyanidines sont également caractérisés par la même activité (Zhao *et al.*, 2022). Des études ont montré que l'acide protocatéchue présent dans le *ginkgo* a la capacité d'induire la mort cellulaire du carcinome hépatocellulaire terminal dépendant de la kinase et d'augmenter le potentiel antioxydant endogène des macrophages, et l'acide gallique présente une activité antitumorale (Wang *et al.*, 2021).

1.4. L'utilisation de *ginkgo biloba*:

L'amande (graine des fruits) de *ginkgo* est consommée en Asie, malgré sa toxicité potentielle. Elle renferme de la ginkgotoxine mais la cuisson détruirait la toxine. Les plats populaires en Chine comprennent les œufs cuits à la vapeur au *Ginkgo* et le poulet frit au *Ginkgo* et le Cheng Teng est une friandise classique que l'on trouve en Asie du Sud Est (Isah *et al.*, 2015).

Les graines de *G. biloba* sont également couramment utilisées comme suppléments médicaux chinois conventionnels pour la prévention de la fièvre et pour traiter les troubles cutanés, les maux de dents et l'hyperactivité vésicale. Les graines de *G. biloba* sont couramment recommandées comme aliment fonctionnel pour la prévention des maladies neurodégénératives. Cependant, la présence de ginkgolique et les glucosides de ginkgotoxine, peuvent entraîner des carences en vitamine B6 et d'autres effets secondaires indésirables,

empêcher les produits *G. biloba* de devenir quotidiens aliments (Jang *et al.*, 2015). Les chercheurs ont commencé à explorer des méthodes pour réduire les niveaux de substances toxiques présentes dans les noix de *G. biloba* en utilisant diverses méthodes de traitement. Incubation des noix de *G. biloba* dans Na₂CO₃ (5 g/L) de à 15 °C pendant 3 h se sont révélées efficaces pour éliminer l'acide ginkgolique. De plus, les procédures traditionnelles de transformation des aliments, telles que la cuisson, l'ébullition et le chauffage par micro-ondes, peuvent également minimiser la toxicité des graines Parce que les graines de *G. biloba* peuvent être consommées comme nourriture et achetées librement sur les marchés (Liu *et al.*, 2016).



Figure 15: graine de *Ginkgo biloba* [4]

Les feuilles de *G. biloba* sont utilisées en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les problèmes neurologiques, les troubles circulatoires et les maladies respiratoires. Les feuilles de *G. biloba* sont également utilisées comme insecticides et engrais (Isah *et al.*, 2015). Les extraits de feuilles de *G. biloba* sont utilisés comme additifs alimentaires en raison de leurs avantages médicaux potentiels, qui ont captivé le marché mondial en raison de leur potentiel d'amélioration du bien-être. L'EGb 761 est un extrait commun utilisé dans plusieurs pays, dont les Etats-Unis, Allemagne, Chine et France et est commercialisé en Europe comme médicament pour le traitement des maladies cardiovasculaires. L'EGb 761 est distribué comme complément alimentaire à l'alimentation sous le nom **Ginkgold** (belwal *et al.*, 2019) . les noix de *ginkgo* ont toujours été utilisées pour traiter latoux, la fièvre, la diarrhée, les maux de dents, les maladies de la peau (Isah *et al.*, 2015)

1.5. Effets préventives de *Ginkgo biloba* L:

Il a été démontré que la *G. biloba* à un effet efficace sur les symptômes associés à la maladie d'Alzheimer, aux maladies cérébrovasculaires, aux accidents vasculaires cérébraux et aux maladies vasculaires périphériques (Mahadevan *et al.*, 2008). Les essaye expérimentale prouvent que le GBE exerce une variété d'activités pharmacologiques, telles que la réduction

du risque de maladie cardiovasculaire, la prévention de l'oxydation induite par l'ischémie, l'augmentation du débit sanguin cérébral, inhibition du développement des œdèmes cérébraux traumatique ou toxique et accélération de leur régression , Amélioration de la fluidité du sang, Action neuroprotectrice (ginkgolides A et B bilobalides) , Piégeage des radicaux libres toxique par les flavonoïdes , Amélioration de la mémoire et de la capacité d'apprentissage ,aide à la compensation et les troubles de l'équilibre (Napryeyenko *et al.*, 2011 ; Sasaki *et al.*, 2002).

1.6. Les travaux antérieurs sur l'espèce *G.biloba L*:

Les études entreprises jusqu'à présent sur la *G.biloba L* sont basées sur des activités Biologiques surtout sur les activités antimicrobiennes anti-inflammatoires et antioxydants de *ginkgo biloba* et sur la détermination de la composition chimique des extraites de *G.biloba* à partir de la poudre des feuilles. Les travaux scientifiques les plus cités tableaux [2] :

Tableau 2: les travaux scientifiques sur la *Ginkgo Biloba*

Chercheur scientifique	Les travaux scientifiques
Anita Pandey (2013)	a déterminé l'influence de l'emplacement, de la variation saisonnière et du système de solvant dans la production de substances phytochimique et d'antioxydants à partir de feuilles de <i>ginkgo</i> . Les contenus phénoliques et flavonoïdes totaux et l'activité antioxydant dans les extraits de feuilles de <i>ginkgo</i> ont été estimés par spectrophotométrie. Une analyse factorielle a été réalisée pour corrélér l'influence de l'emplacement, de la saison et du solvant sur la production de substances phytochimique et des antioxydants. Les contenus phénoliques et flavonoïdes totaux ainsi que les antioxydants ont été estimés maximum en automne. Parmi les solvants, les extraits acétone/eau ont donné les meilleurs résultats en ce qui concerne les composés phénoliques et flavonoïdes, tandis que les extraits méthanoïques étaient les meilleurs pour les antioxydants.

Wuyuan Deng (2014)	<p>a utilisé La méthode du papier filtre pour étudier les effets antimicrobiens des extraits aqueux obtenus à partir des feuilles tombées du <i>Ginkgo biloba</i> sur les insectes communs. Les résultats ont montré que les extraits aqueux pouvaient inhiber toutes les souches testées à différents degrés. Différents degrés. Les extraits avaient la fonction antibactérienne la plus forte contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et l'effet était plus important lorsque la concentration des extraits était plus élevée. Les extraits aqueux avaient une excellente stabilité thermique mais une faible stabilité aux ultraviolets.</p>
Sati et al., (2019)	<p>ont examiné l'effet de la méthode d'extraction sur la récupération des glucosides, flavonoïdes, des antimicrobiens et des antioxydants des feuilles de <i>Ginkgo</i> collectées dans six endroits différents de l'Uttarakhand, dans l'Himalaya indien. Quatre méthodes d'extraction, à savoir la macération, le reflux, l'agitation et le soxhlet, ont été considérées. Les extraits à reflux ont montré une activité antioxydant, antimicrobienne et une teneur en glucosides flavonoïdes plus élevées. Les standards de référence des glycosides flavonoïdes de <i>Ginkgo</i> (quercétine, kaempférol et isorhamnétine) et les extraits bruts ont été testés pour leur activité antimicrobienne contre les bactéries gram positives et gram négatives et les champignons selon la méthode de diffusion sur disques et la concentration minimale concentration minimale inhibitrice (CMI). Ils ont observé que tous les micro-organismes testés étaient inhibés de manière significative par les flavonoïdes de <i>Ginkgo</i> dans les essais sur plaque et ils ont confirmé que la méthode de reflux est une méthode potentielle d'extraction. En outre, l'activité antioxydant mesurée par l'essai DPPH s'est également avérée plus élevée dans la méthode à reflux. L'étude suggère donc que la méthode d'extraction par reflux est la meilleure pour une récupération</p>

	<p>maximale des glycosides flavonoïdes avec des propriétés antioxydants et antimicrobiennes plus élevées de l'extrait de <i>Ginkgo</i>.</p>
Barbalho et al., (2020)	<p>ont étudié les effets de <i>ginkgo biloba</i> sur les maladies liées au stress oxydatif. Cette plante régule l'expression des enzymes antioxydants positivement et réduit les espèces réactives d'oxygène et d'azote, contribuant à la réduction de la peroxydation des lipides. les résultats indiquent que la <i>Ginkgo biloba</i> ainsi que son extrait, a des propriétés bénéfiques pour la promotion de la santé en raison de sa vaste gamme propriétés inflammatoires et antioxydants.</p>
Dridi et al., (2021)	<p>ont réalisé une étude sur Vingt-quatre lapins de la race néo-zélandais de sexes mâle et femelle de la région locale wilaya de Tébessa. Les lapins qui ont été traités avec une dose de 100 mg/kg de poids corporel de nitrite de sodium seul pendant six semaines ont montré des changements anatomiques différents d'un lapin à l'autre en fonction de la durée du traitement, et l'étude histologique a montré une inflammation et une fibrose du foie et des reins. Les lapins recevant 20 mg/kg de poids corporel de Tanakan pendant trois semaines après savoir reçu du nitrite de sodium pendant six semaines ont montré une amélioration de l'état du foie et des reins, avec une réduction de l'inflammation et de la fibrose dans les deux organes. Donc l'extrait de <i>Ginkgo biloba</i> a un grand potentiel thérapeutique pour améliorer l'état de la fonction rénale et hépatique et guérir l'inflammation et la fibrose causées par les nitrites.</p>



Partie

expérimentale



Chapitre 3 : **Matériel et Méthodes**

1. Matériel

1.1. Matériel biologique:

1.1.1. Matériel végétale:

La partie aérienne de la plante médicinale *Ginkgo biloba* a été utilisée pour effectuer les travaux de la présente étude. La plante a été récoltée pendant le mois de février 2024 (**Figure 16**). Le matériel végétale collecté a été séché à l'aire libre, à l'ombre, et à température ambiante, puis broyé au moulin électrique avant son utilisation immédiate.



Figure 16: la partie aérienne de *Ginkgo biloba* [2]

1.1.2. Matériel animale:

L'étude de l'activité anti-inflammatoire in vivo a été réalisée sur des souris de la souche *Albinos Wistar* pesant entre 24g et 39g. Ces animaux ont été Fournis par l'institut pasteur d'Alger et ont été placés au niveau de l'animalerie de la faculté SNV/STU de l'université 8 Mai 1945 Guelma dans des cages en polypropylène où ils ont accès libre à l'eau et à l'alimentation. Les animaux ont bénéficiés d'une période d'adaptation de 15 jours avant leur utilisation (**Figure 17**).



Figure 17: Souris de la souche *Albinos Wistar*.

1.2. Produits chimiques:

Le Chlorure ferrique (FeCl_3), le chloroforme, l'acide sulfurique, le chlorure d'aluminium (AlCl_3), l'ammoniaque (NH_4OH), l'éthanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), l'acide acétique, Le

méthanol, l'indométacine 25 mg/ml (l'anti-inflammatoire de référence) provient de Al Harrache-Algérie, le paracétamol 200 mg/kg (analgésique de référence), NaCl 0.9%.

2. Méthodes:

2.1. Préparation de l'extrait:

L'extrait méthanolique de *ginkgo biloba* (EMGB) a été préparé selon la méthode décrite par **Fellah et ses collaborateurs (2008)**. 100g de matériel végétal broyé a été mis à macéré dans 1 litre de méthanol (MeOH) absolu sous agitation magnétique pendant 30 minutes. Le mélange a été conservé à +4°C pendant 24 heures puis filtré et évaporé sous pression réduite à 40°C au Rotavapor (R-3 Buchi). Le résidu sec est pesé puis conservé à +4°C jusqu'à utilisation les étapes de préparation de l'extrait méthanolique sont résumées dans la **figure 18**.

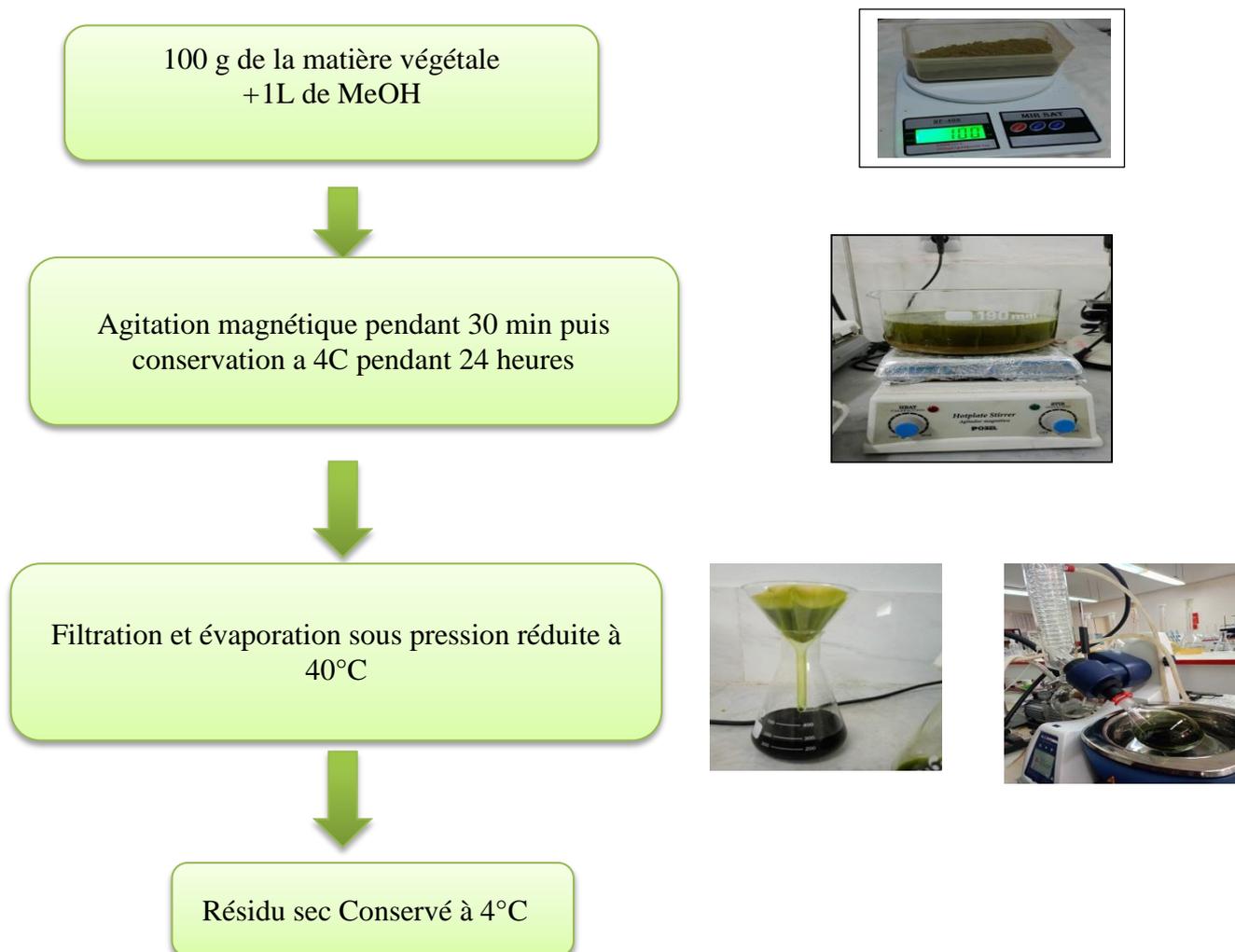


Figure 18: Etapes suivies dans la préparation de l'extrait méthanolique de *ginkgo biloba* (EMGB)

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 de l'extrait (screening phyto-chimique):

Le screening phyto-chimique est un moyen ou une étude qualitative, Il englobe une série de méthodes colorimétriques qui permettent d'établir la présence ou l'absence de métabolites secondaires dans la plante à partir de sa poudre ou de l'infusé tel que les anthocyanes, les tannins, les flavonoïdes, les quinones, les glucosides, les saponosides et les terpénoïdes ect... Le tableau ci-dessous (**Tableau 3**) résume les méthodes qui ont été appliqué dans la présente étude pour la recherche de certains métabolites secondaires.

Tableau 3: screening phyto-chimique (**Harbone, 1998 ; Raaman et al., 2006**)

Métabolites secondaires	Méthodes	Résultats
Anthocynes	5 ml d'infusé a été mélangé avec 4 ml d'hydroxyle d'ammoniac (NH ₄ OH) concentré (30%)	(+) Coloration rouge (-) pas de coloration
Tannins	1ml d'extrait a été mélangé avec 1 ml d'eau distillée et 1 à 2 gouttes de solution de FeCl ₃ diluée 10%	(+) Coloration vert foncée (-) pas de coloration
Flavonoïdes	quelques gouttes de HCl concentré ont été met et 0,5g de Mg dans 5 ml de l'extrait méthanolique on laisse agir 3 minutes	(+) Couleur rouge ou orange (-) pas de coloration
Quinones	2 g de poudre a été humecté par 2 ml d'acide chlorhydrique + 20 ml de chloroforme. Après 3 heures, le filtrat est agité avec 5 ml d'ammoniaque (1/2)	(+)Coloration rouge (-) pas de coloration
Glucosides	2 g de poudre de la plante a été mélangé avec quelques gouttes d'acide sulfurique (H ₂ SO ₄) concentré (96%)	(+) l'apparition d'une couleur rouge (-) pas de coloration

saponosides	2 ml d'infusé a été mélangé avec 2 ml d'infusé avec 2 ml d'une solution d'acétate de plomb a 1%	(+) Formation d'un précipité blanc (-) pas de coloration
Terpénoïdes	2 ml d'extrait + 2 ml de chloroforme et 2 ml de H ₂ S ₄ O concentré ont été introduire dans un tube a essai	(+) Formation d'un anneau marron a l'interphase (-) pas de coloration

2.3. Etude de la toxicité:

La toxicité aigüe de EMGB a été évaluée en injectant, par voies intra-péritonéale (**Figure 19**), le véhicule (Na Cl 0.9 %) ou les différentes doses (50, 250 ou 500 mg/kg) de la substance a testé aux souris sains, 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 19: injection intra-péritonéale(IP)

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 19**) 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 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:

$$\% \text{ d'inhibition des crampes} = [(NCTe - NCTr) / NCTe] \times 100.$$

Où :

NCTe : nombre moyen des contorsions dans le lot témoin.

NCTr : nombre moyen des contorsions dans le lot traité.

2.5. L'activité anti-inflammatoire (la colite induite par l'acide acétique chez les souris):

Après une nuit de jeûne, une inflammation du côlon a été induite sous anesthésie légère au chloroforme par administration intra rectale (i.r) (**Figure 20**) de 100µl d'acide acétique à 4 % (v/v) dans du NaCl à 0,9 %. Les souris du groupe témoin négatifs ont été soumis à la même procédure à l'exception qu'une solution saline isotonique a été remplacée pour l'acide acétique. Dans les groupes de traitement, les souris ont été traités par voie ip avec 1 ml de l'indométacine (25 mg/kg), de l'extrait (50, 250 ou 500 mg/kg/) ou du véhicule (NaCl 0,9%) une heure avant l'induction de la colite et le traitement a été poursuivi pendant 3 jours consécutives (**kolgazi et al.,2013**).



Figure 20: injection intra rectale (i.r)

- **Lot 1 (témoins négatifs):** les souris ont reçu 1mL de NaCl 0,9 % par voie ip après 1h de temps ils ont reçu par voies intra rectale (i.r) 100 μ L de NaCl 0,9 %.
- **Lot 2 (témoins positifs):** les souris ont reçu 1 ml de NaCl 0.9 % par voie i.p après 1h de temps ils ont reçu par voie i.r 100 μ L d'acide acétique (AA) 4 %.
- **Lot 3:** les souris reçurent 25 mg/kg d'indométacine Par voie i.p après 1h de temps ils ont reçu par voie i.r 100 μ L d'acide acétique (AA) 4 %.
- **lot 4 :** Par voie i.p les souris reçurent 50 mg/kg de EMGB 1h de temps ils ont reçu par voie i.r 100 μ L d'acide acétique (AA) 4 %.
- **Lot 5:** les souris reçurent 250 mg/kg de l'extrait de EMGB Par voie i.p 1h de temps ils ont reçu par voie i.r 100 μ L d'acide acétique (AA) 4 %.
- **Lot 6:** les souris reçurent 500 mg/kg de EMGB Par voie i.p 1h de temps ils ont reçu par voie i.r 1 ml d'acide acétique (AA) 4 %.

Etude histologiques:

Afin de confirmer les résultats obtenus dans la présente étude, des coupes histologiques ont été réalisées (**Figure 21**). La préparation d'une coupe histologique permet d'obtenir une tranche d'organe suffisamment fine pour pouvoir être observée par transparence au microscope. Une fois obtenu, les échantillons ont subi une étape de déshydratation au cours de laquelle le tissu doit immédiatement être immergé dans un grand volume de liquide fixateur formol neutre 10% pendant 3h puis déshydratés par passage des échantillons dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (de 50 jusqu'à 100 %) pendant 6h et demi, Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire, pour pouvoir réaliser une coupe fine par la suite sans perdre la structure cellulaire initiale au moment de la rupture de la membrane plasmique. Après l'étape de déshydratation ils ont été incorporés dans du xylène pendant 4h et

de la paraffine liquide (56°C) pendant 5h. Après 4 heures d'inclusion, la paraffine liquide est coulée dans un petit moule en métal « Barres de Leuckart ». Après refroidissement (dans un congélateur pendant toute une nuit), on se trouve alors en présence d'un bloc de paraffine dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est rigide en présence de paraffine solide dans l'espace intracellulaire de chaque cellule composant le tissu. Le passage du bloc de paraffine dans un microtome permet de réaliser des sections de 2 à 5 µm. Les coupes ont été hydratées, étalées sur des lames, séchées puis colorées dans de l'hématoxyline ensuite dans l'éosine. Après la coloration, les lames ont été montées et observées au microscope trinoculaire grossissement x40.

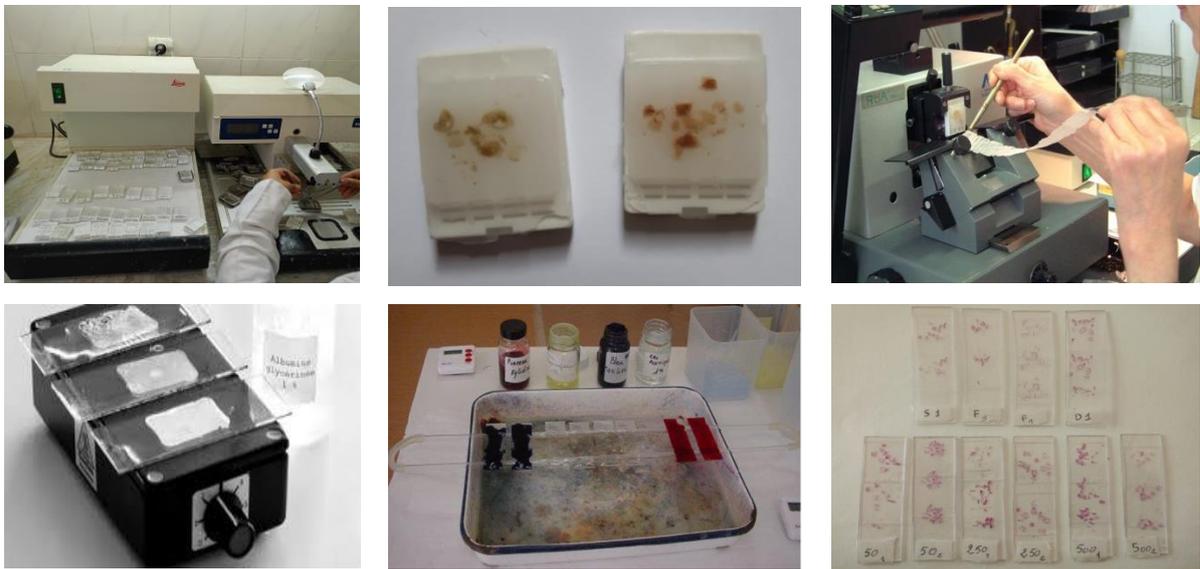


Figure 21: la réalisation des coupes histologiques.

Analyse statistique:

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne arithmétique (M) de moins trois valeurs obtenues \pm l'écart moyen (SEM). Les valeurs ont été évaluées statistiquement à l'aide d'une analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA), suivi du test de signification de Tukey en utilisant le programme graph pad prism 5.0 pour windows. Les valeurs de $p < 0,05$ sont considérées statistiquement significatives.



Résultats et Discussion

Résultats et discussion

1. Résultats et discussion:

Dans la présente étude, nous avons voulu évaluer l'effet toxique analgésique et anti-inflammatoire de la partie aérienne de *Ginkgo biloba* afin de confirmer son usage traditionnel. 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 mois de février pendant la saison de l'hiver, saison durant laquelle le pic en composé polaire est atteint (Suau *et al.*, 2002).

1.1. Préparation de l'extrait:

La préparation de l'extrait à partir de la partie aérienne de *Ginkgo biloba* a été effectuée dans le méthanol selon le protocole de **Falleh (2008)**. Ce solvant est un extracteur efficace pour une large gamme des composés polaires comme les polyphénols et à degrés moindre des composés apolaires (**Falleh *et al.*, 2008**). C'est un solvant fréquemment utilisé dans les laboratoires et à l'échelle industrielle. Il est facilement accessible et à bon marché.

Après macération de la poudre de la plante, l'extrait méthanolique obtenue (EMGB) est caractérisé par une couleur vert foncé et un aspect visqueux (**Figure 22**). L'extraction a donné un rendement de 17% de matière (**Tableau 4**), Le rendement (%) est déterminé par rapport à 100 grammes de broyat. Le résultat obtenu a montré que l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Ginkgo biloba* donne un rendement faible par rapport ou 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**).

Tableau 4: L'aspect, la couleur et le rendement de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *ginkgo biloba*.

Extrait	Aspect	Couleur	Rendement
Méthanolique	Visqueux	Vert foncé	17%



Figure 22: L'extrait méthanolique du *Ginkgo Biloba*

1.2. Etude phyto-chimique:

Les tests phyto-chimiques réalisés sur l'extrait méthanolique de la plante *Ginkgo biloba* confirment la présence de plusieurs familles de composés bioactifs importants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 5**).

Tableau 5: Analyse phyto-chimique préliminaire de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Ginkgo biloba*

Recherche de	<i>Ginkgo biloba</i>	Résultat
Anthocynes	++	
Tanins	+++	
Flavonoïdes	++	
Quinones	-	

Résultats et discussion

Glucosides	+++	
Sponosides	-	
Terpénoïdes	+++	

+ : présence de composé

- : absence de composé

Les résultats de la présente étude sont en accord avec ceux trouvés par **Nwsou, O.K et al., 2020** et **Martha et al., (2016)** (2016 puis 2020) et ayant signaler la richesse de ma partie aérienne du G.b récoltée à Nigéria en glucosides, en saponines et en tannins et avec les résultats de **Badore et al., (2017)** qui ont montré la présence importante des polyphénols, stérols et terpènes dans les feuilles de *Ginkgo biloba* d'origine indienne (**Tableau 6**).

Tableau 6: Screening phyto-chimique de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Ginkgo biloba* récoltée dans différentes région.

Métabolites secondaires	Nigeria (Nwsou et al., 2020)	Nigéria (Martha et al., 2016)	Inde (Badore et al., 2017)
Flavonoides	+	+	+
Tannins	+	+	
Saponines	+	+	-
Anthocynes	+		
Glucosides		+	-
Stérols et terpènes		+	+

(+) présence, (-) absence

Résultats et discussion

Les résultats des différents chercheurs montrent que les feuilles de cette arbre ont une grande importance, elles sont riches en composés phénoliques tel que les tanins et les flavonoïdes qui sont des substances reconnues pour leurs propriétés biologiques et principalement antioxydants.

Cette étude a également montré l'existence d'une réelle biodiversité moléculaire, qui confère à la partie aérienne de la plante des vertus médicinales importantes à valoriser. Parmi les métabolites secondaires mis en évidence, les flavonoïdes ont une action important et possèdent de nombreuses vertus médicinales : antioxydants, anti-inflammatoires, anti-ulcérogènes, effets protecteurs vasculaires, anti-tumoraux, anti-diarrhétiques et hypotenseurs. (Umesh *et al.*, 2018)

1.3. Étude de l'activité toxique:

Les métabolites secondaires bioactives 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 aigüe utilisé dans la présente étude visant à déterminer si l'une des concentrations utilisées peut changer le comportement, les symptômes toxiques et ou encore provoquer le décès des animaux.

Les tests de toxicité aigüe de l'extrait a été évalué a différentes doses 50, 250, 500 mg /kg sur de souris *albinos wister* traitées par injection intra péritonéale (ip), les souris ont été traité 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.

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.

1.4. Etude de l'activité analgésique (test de torsion):

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

Résultats et discussion

L'injection intra-péritonéale (ip) de l'acide acétique 1% a provoqué un syndrome douloureux remarquable chez les souris non traitées, ce syndrome est caractérisé par des contorsions caractéristiques (une moyenne de contorsions de 20 fois est observée). Le traitement des souris par EMGB a induit une inhibition forte de nombre des contorsions chez les souris (**Figure 23**). L'effet le plus remarquable a été observé avec la concentration 500 mg/kg qui a inhibé de 71,33 % le nombre de contorsion contre une inhibition de 34.25 % et 43.68 % observé avec la concentration 50 250 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 73,52 % ceci suggère que l'extrait méthanolique posséderait des composés qui agissent selon le même mécanisme que le paracétamol (**Figure 14**).

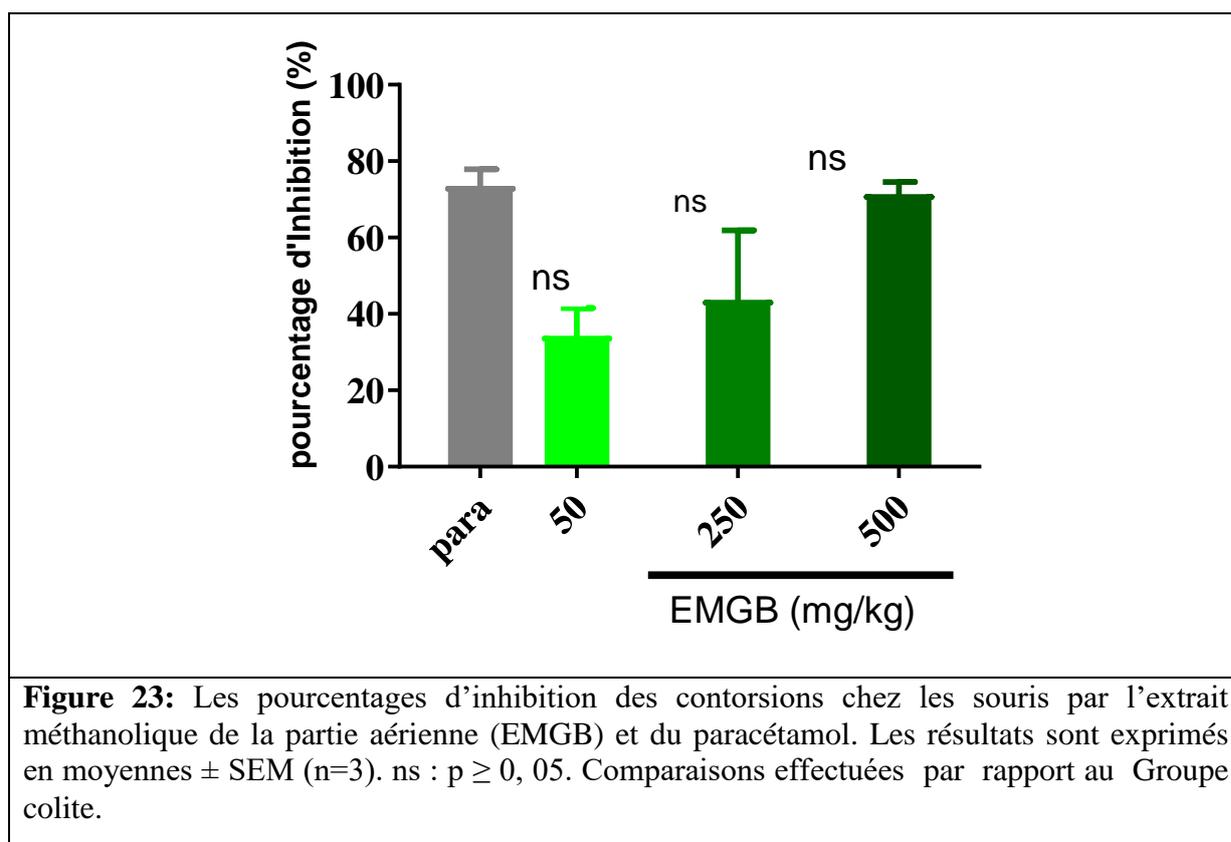
Les contractions induites par l'injection i.p. de l'acide acétique est une méthode utilisée pour étudier l'effet analgésique périphérique d'une substance. La douleur provoquée par l'injection de l'acide acétique est due à la libération de la sérotonine, de l'histamine, de la bradykinine, de la substance P et des prostaglandines (PGE 2α , PGF 2α). Ces médiateurs chimiques stimulent les neurones nociceptifs périphériques et induisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire (**Frederico et al., 2009 ; Wantana et al., 2009**).

Cet effet analgésique peut être lié à l'inhibition de la libération de médiateurs chimiques responsables des messages transmis aux récepteurs de la douleur dans le cerveau. Dans notre étude, l'activité analgésique obtenu de notre extrait (EMGB) est peut être lié à la présence de certains molécules chimiques tels que les flavonoïdes. Il a été rapporté dans la littérature que certains composés phénoliques (flavonoïdes) sont capable d'inhiber la libération de nombreux médiateurs chimiques impliqués dans la douleur tels que l'histamine, la sérotonine, la bradykinine et les prostaglandines (essentiellement celle de la PGE 2 et PGE a) par blocage des enzymes spécifiques notamment les cyclo-oxygénase (COX-1 et COX- 2) impliquées dans la réaction inflammatoire et par conséquent dans la genèse de la nociception (**Dubois, 1998 ; Blain et al., 2000 ; Carroll et Simonson, 2005 ; Kouakou-Siransy et al., 2010**).

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

Résultats et discussion

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 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-eicosatetraenamide (AM404). Ce dernier agit alors sur des récepteurs TRPV1 situés à la surface des neurones et impliqués dans la modulation de la douleur (Eschalié, 2014).



1.5. L'activité anti-inflammatoire (la colite induite par l'acide acétique chez les souris):

L'inflammation du colon a été induite par administration intra rectale de 100 μ l d'acide acétique à 4% (v/v). Les souris ont été traitées par voie intra-péritonéal avec l'indométacine (25 mg/Kg) ou EMGB (50, 250 ou 500 mg/Kg), les souris saines (contrôle négatif) et du groupe colite (contrôle positif) ont été traité avec une solution saline (NaCl 0.9%). Après 1h de temps, les souris reçoivent 100 μ l d'acide acétique (AA) à 4% par voie intra-rectale. Le traitement a été poursuivi pendant 3 jours consécutifs. Comme le montre la figure (Figure 24), l'observation macroscopique des échantillons coliques atteints de colite (souris non traités) étaient caractérisés par un épithélium de surface dégénéré, des zones rouges remarquable ainsi que des gonflements

Résultats et discussion

et épaissement de la paroi dans le colon qui est du à une infiltration de cellules inflammatoires (Kolgazi *et al.*, 2013). L'épithélium de surface était régulier avec un œdème sous-muqueux vraiment léger dans les groupes des souris traités à l'extrait méthanolique et à indométacine. Les deux groupes étaient similaires en termes de niveau d'infiltration de cellules inflammatoires (Figure 24).

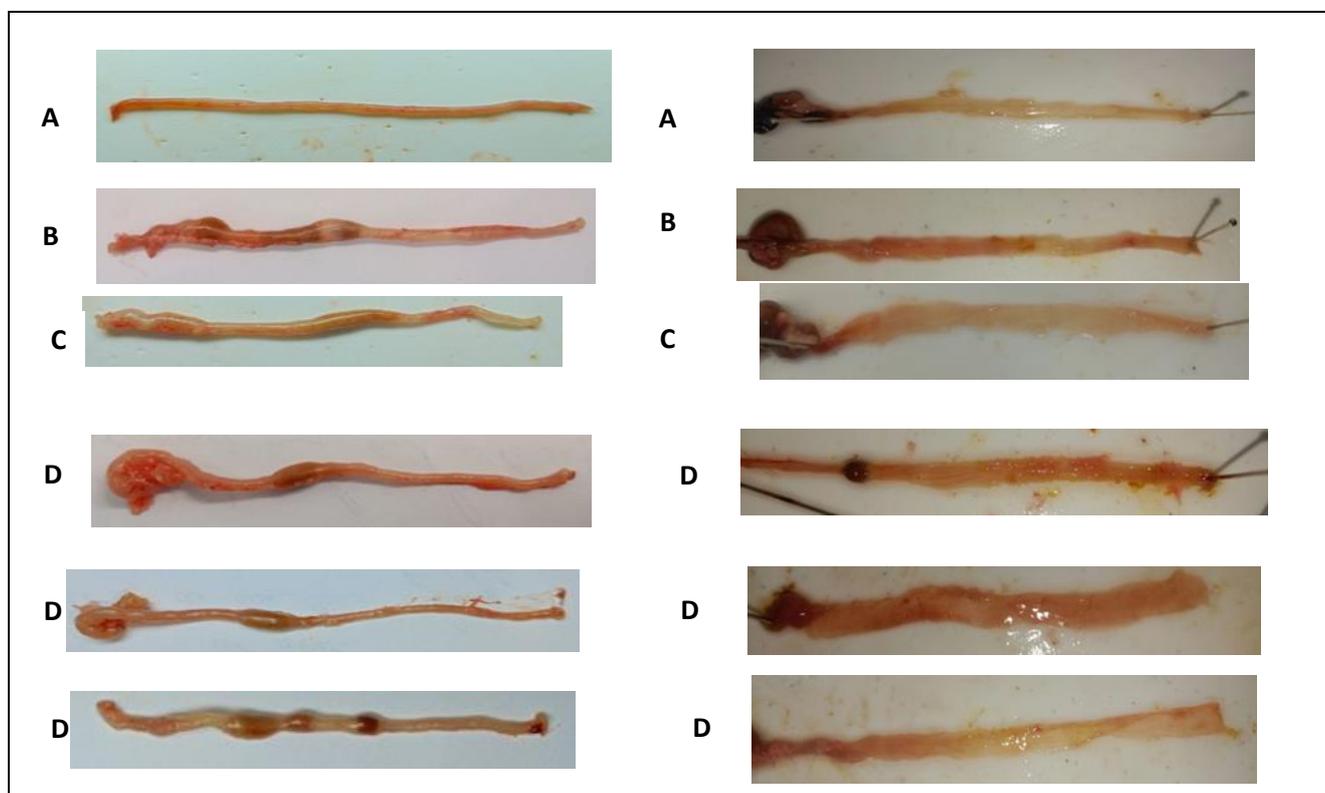


Figure 24: Aspect macroscopique du colon des souris. A : groupe sain, B : groupe colite, C: group traité par indométacine, D : group traité par les doses 50, 250 ou 500 mg/kg d'EMGB respectivement.

Le score des lésions macroscopique des souris de groupe colite a été significativement atténué par l'extrait méthanolique de la plante, cette inhibition est plus importante avec la dose 500 mg/Kg ($66,22 \pm 1,333$) comparé à la dose 250 mg/kg ($40,35 \pm 2,33$) et la dose 50 mg/kg ($32,45 \pm 2,666$). La dose 500 mg/kg a provoqué une inhibition presque identique à celle obtenue avec l'anti-inflammatoire de référence, l'indométacine qui a inhiber de ($65,89 \pm 1,33$) le score des lésions (Figure 25 et 26).

Résultats et discussion

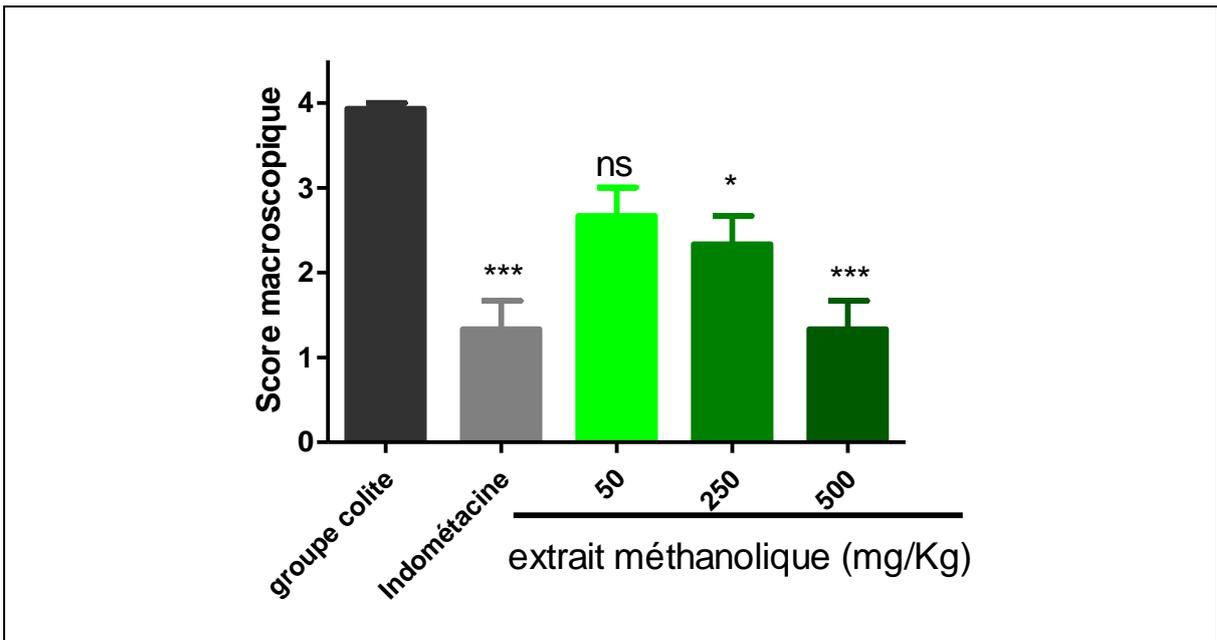


Figure 25: les lésions macroscopique chez les souris. Les résultats sont exprimés en moyennes \pm SEM (n=3). *** : $p < 0,005$, Comparaisons effectuées par rapport au Groupe colites.

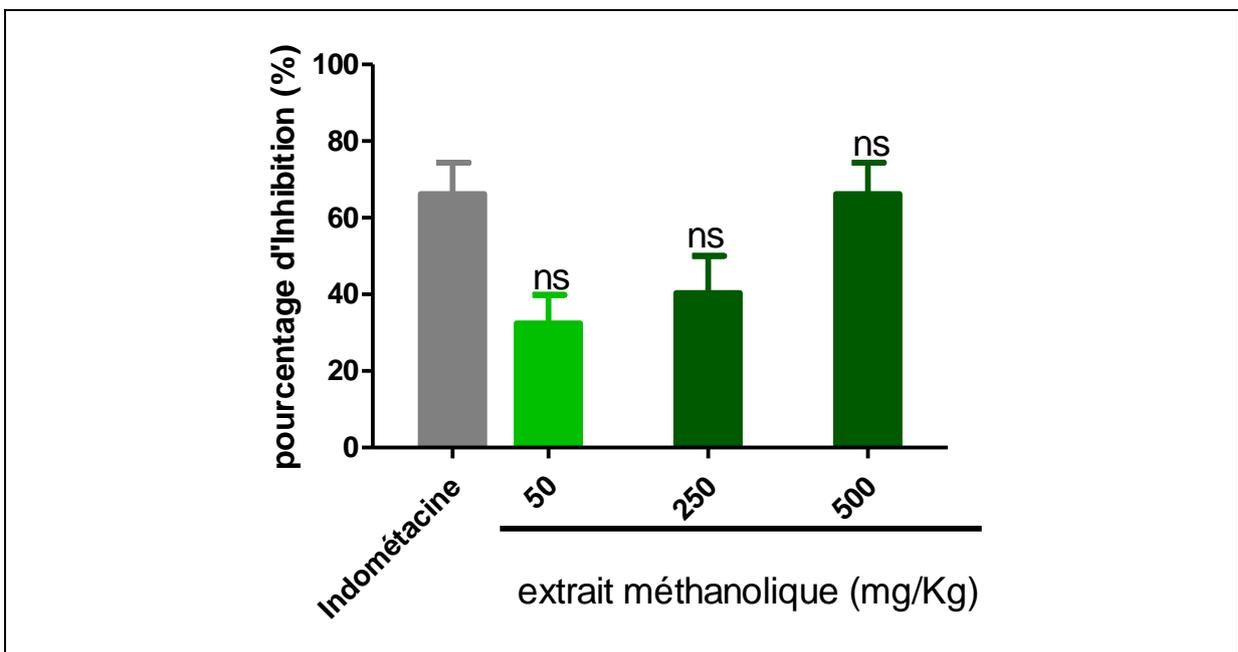


Figure 26: pourcentage d'inhibition des lésions macroscopique chez les souris par l'indométacine (dose) ou EMGB (doses). Les résultats sont exprimés en moyennes \pm SEM (n=3). ns : $p \geq 0,05$. Comparaisons effectuées par rapport à l'indométacine.

La colite expérimentale induite par l'acide acétique est l'un des modèles standardisés de MII. L'inflammation du côlon peut déclencher une réponse immunitaire, entraînant la

Résultats et discussion

libération de médiateurs inflammatoires pouvant affecter d'autres organes et tissus. Cela entraîne des lésions et des ulcères dans la muqueuse intestinale. Un ensemble de facteurs responsables de l'induction et du maintien de la colite comprennent une vasoperméabilité accrue, une infiltration prolongée des neutrophiles et des niveaux élevés de médiateurs inflammatoires.

L'indométacine est un dérivé de l'acide indole-3- acétique. C'est un anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Selon les résultats obtenus l'indométacine a pu diminuer le degré de sévérité de la colite. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer son effet anti-inflammatoire, Ce médicament est principalement utilise pour le traitement d'affections inflammatoires douloureuses comme la goutte et l'arthrose. Il agit à travers l'inhibition non sélective de la cyclooxygénase-1 (COX-1) et de la cyclooxygénase-2 (COX-2) (**Kassab et al., 2018**).

Selon les résultats obtenus dans cette étude, le traitement de souris malades avec l'extrait méthanolique de la plante *Ginkgo biloba* a conféré une résistance aux souris exposées à l'acide acétique. L'examen microscopique des côlons des différents groupes a confirmé les résultats précédemment rapportés selon lesquels les lésions étaient moins fréquentes dans les groupes traités que dans groupes du contrôle positif.

En analysant ces résultats, nous avons constaté que notre extrait était capable de réduire les dommages de la colite causée par l'acide acétique et cela est fort possible dû à sa de la teneur élevée en biomolécules tels que les flavonoïdes. Le mécanisme par lequel les flavonoïdes exercent leurs effets anti-inflammatoires est multifactoriel, incluant l'inhibition des protéines kinases et des facteurs de transcription, l'activité antioxydante et la régulation négative de l'activité des cellules immunitaires, dont beaucoup sont impliqués dans la cascade de neuro-inflammation (**Vazhappilly et al.,2019 ; Spencer et al.,2012 ; Jaeger et al.,2018**). D'après **Oseni et al.,(2013)** Leur mode d'action passerait par l'inhibition de l'expression de gènes codants pour des enzymes pro-inflammatoire comme la COX2, la phospholipase A2, la lipooxygénase, la iNOS, l'action sur la transcription de ces gènes indique que ces composés agiraient en supprimant l'activation du facteur de transcription NF-kB. Il a été démontré que les flavonoïdes inhibent la signalisation pro-inflammatoire de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK), qui est associée à des niveaux réduits d'IL-13, de TNF-a et d'IL-6 (**Spencer et al.,2012 ; Jaeger et al.,2018**).

De nombreux travaux semblent indiquer que les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires et qu'ils sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire. Les flavonoïdes ont un impact profond sur plusieurs cellules immunitaires y compris les cellules T, les cellules B, les cellules NK et sur les mécanismes immunitaires qui

Résultats et discussion

sont importants dans les processus inflammatoires (**González-Gallego *et al.*, 2007 ; Cazarolli *et al.*, 2008**). Il existe également des rapports concernant les actions des flavonoïdes sur une gamme de types Les polyphénols cellulaires tels que les plaquettes, les éosinophiles, les neutrophiles, les mastocytes, les basophiles, les macrophages et les monocytes (**Cazarolli *et al.*, 2008**). De plus, l'une des actions directes des flavonoïdes est la modulation de l'activité des enzymes métabolisant l'acide arachidonique. Cette caractéristique confère aux flavonoïdes des propriétés anti-inflammatoires et anti-thrombogènes. La libération d'acide arachidonique est un point de départ pour une réponse inflammatoire générale et les neutrophiles contenant de la lipoxigénase créent des composés chimiotactiques à partir de l'acide arachidonique (**Cazarolli *et al.*, 2008 ; Panche *et al.*, 2016**).

1.5.1. L'effet du traitement sur l'histologie du colon

L'architecture histologique du côlon dans l'état normal est caractérisée par la présence de plusieurs couches :

- **Muqueuse:** Elle est délimitée par un épithélium dont le type correspond à la fonction du segment, riche en cellules immunitaires organisées en formations lymphoïdes dont l'importance et les segments considérés. La muqueuse se termine par la musculaire de la muqueuse appelée muscularis mucosae, formée de cellules musculaires lisses (**Chantal, 2010**).
- **Sous muqueuse:** Elle est composée d'un tissu conjonctif plus dense contenant des vaisseaux sanguins et un réseau de nerfs sympathiques (**Chantal, 2010**).
- **La musculuse:** Elle est formée de cellules musculaires lisses disposées selon deux axes formant ainsi une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. Entre les deux, des plexus nerveux, les plexus d'Auerbach assurent l'innervation végétative du tube digestif (**Chantal, 2010**).
- **L'adventice ou séreuse:** Elle est une couche de tissu conjonctif dense vascularisée et comportant de nombreux adipocytes. Cette couche se termine par un mésothélium, qui est le feuillet viscéral du péritoine (**Chantal, 2010**).

Les aspects histologiques de la colite infectieuse sont très variés et peuvent correspondre à : une muqueuse normale, une muqueuse ne montrant que de l'œdème, une muqueuse siège d'une inflammation aiguë (présence de polynucléaires neutrophiles) légère, modérée ou sévère avec quelques foyers de nécrose, une muqueuse réduite à de larges zones de nécrose. Parfois, la muqueuse ne montre que des lésions résiduelles. Les aspects microscopiques résultent essentiellement de la conjonction de composants inflammatoires

Résultats et discussion

aigus et chroniques (réponse immunologique associée à quelques composants épithéliaux) (Nostrant *et al.*, 1987).

Selon les résultats obtenues l'histologie du côlon dans les souris groupe colite présente une désorganisation architecturale de l'épithélium avec dilatation glandulaire, hyperplasie importante, L'inflammation a touché la sous-muqueuse (**Figure 27 B**). Cela comparé par rapport à l'histologie du colon du groupe sain qui présente une structure d'un côlon sain normale constitué de quatre couches : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse les villosités grêles normales (**Figure 27 A**).

D'après les résultats on a observé une amélioration importante de la structure du côlon et une diminution de l'infiltration des cellules bien déterminée chez les groupes traités par les différentes doses d'EMGB. Cette amélioration et la diminution de l'infiltration des cellules est importante chez la dose 500 mg/kg par rapport au dose 250 mg/kg et 50 mg/kg ou on a observé une amélioration de l'épithélium, la présence de villosités et des cryptes normales avec une petite zone enflammée (**Figure 27 D**). La dose 500 mg/kg provoque une diminution presque identique à celle obtenue avec l'anti-inflammatoire de référence « l'indométacine » ou on a montré une histologie d'un côlon subnormale bien traité la présence des quatre couches avec un état normale (**Figure 27 C**). Pour les doses 250 mg/kg et 50 mg/kg d'EMGB on a observé une inflammation qui a touché la sous-muqueuse avec la présence de l'infiltration des cellules mais avec un taux inférieure par rapport au groupe colite (**Figure 27 D**).

C'est résultats montrent clairement l'effet anti inflammatoire de l'extrait méthanolique de la partie aérienne du plante *ginkgo biloba* (EMGB).

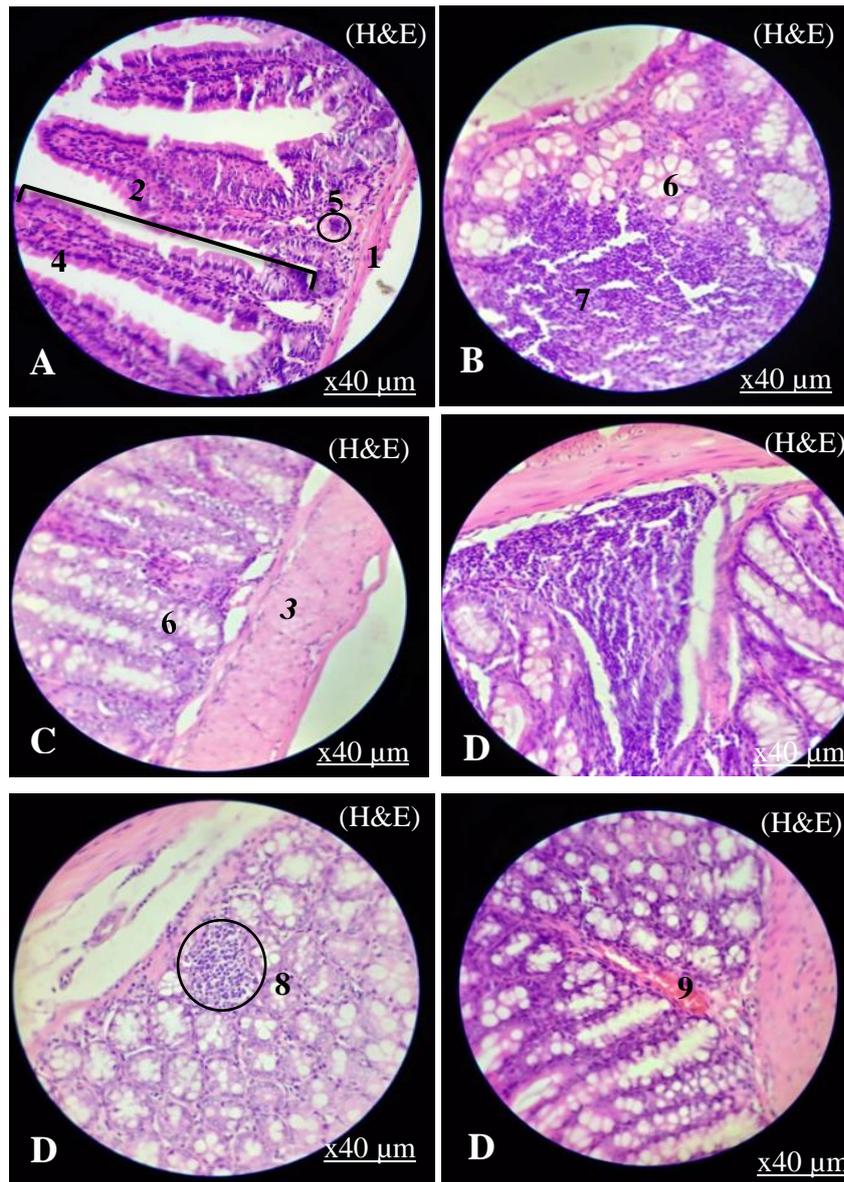


Figure 27: Impact de l'EMGB (50,250 et 500 mg/kg) sur les modifications histopathologies du côlon, A : group sain, B : group colite, C : group traité par L'indométacine, D : group traité par les doses d'EMGB 50, 250 et 500 mg/kg.

*1: la séreuse et la musculieuse; 2: muqueuse; 3: sous-muqueuse; 4: villosité grêle
5: infiltrat lymphocytaire; 6: glande intestinale; 7: hyperplasie lymphoïde
8: infiltration cellulaire; 9: zone enflammée*



Conclusion

Conclusion

Les plantes médicinales et leurs dérivés en métabolites secondaires, occupent de plus en plus une place de choix en thérapeutique et constituent de véritables usines chimiques dont il faut tirer le maximum de profit pour l'extraction et la purification de nouvelles molécules pour le traitement de diverses maladies chroniques telles que les MICI.

Notre étude s'est intéressée à évaluer l'activité analgésique et anti-inflammatoire de la plante médicinale «*Ginkgo Biloba* » qui appartient à la famille des Ginkgoaceae. Cette plante est utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs maladies.

Nous avons appliqué comme modèles d'inflammation expérimentale chez les souris, la colite induite par l'acide acétique. 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, c'est résultats ont été confirmé par la réalisation des coupes histologique du colon, qui a montré l'impact de la plante sur les modifications histopathologies de celui-ci. La présente étude a aussi montré que la plante une activité analgésique remarquable. La richesse de «*Ginkgo Biloba* » 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 la plante. 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.



Références bibliographiques

Référence bibliographiques.

A

Abbal M, Alric L, Cantagrel A, Delisle B. (2009). Réaction inflammatoire : Aspects Biologique et clinique. Conduite à tenir. Module 8 – Item 112:1-25.

Al-shukry R. (2019). La rectocolite hémorragique. Thèse de doctorat : Pharmacie. Université de Limoges, 81 p.

Amamra Samra. (2009). Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques. Application à des biomolécules.

Amroun, D. (2021). Effets anti-inflammatoire, toxicologique et analyse phytochimique des extraits de Erica arborea. Thèse de doctorat en spécialité : physiologie animale. Université Ferhat Abbas Sétif 1. Algérie. 5-10.

Antoine Meyer. (2019). La grossesse et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : étude à partir des données du SNDS 2010-2019. Thèse de doctorat en Hépatologie et Gastroentérologie. Université Paris-Saclay.

Atenodoro N, R et Ruiz Jr. (2019). The Médical City, Pasig City, Philippines: Présentation de l'appareil digestif.

B

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

Baumgart DC., Sandborn WJ. (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 369: p. 1641–1657.

Berkat Radja, Mokhtari Safa. (2022). Etude d'une maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : La maladie de Crohn

Blain H., Vuillemin A., Blain A., & Jeandel, C. (2000). Les effets preventifs de l'activite physique chez les personnes agees. ;29(22): 1240-1248.

Boateng, I.D. (2022). A critical review of ginkgolic acids in Ginkgo biloba leaf extract (EGb): Toxicity and technologies to remove ginkgolic acids and their promising bioactivities. *Food Funct.*, 13, 9226–9242.

Bouanani Radia, Boufeldja Hadjer, Boudouaia Ayoub. (2019). Appendicite Aigu. Thèse De Doctorat, Université Abou Bekr Belkaid Telemcen.

Bouattou Rania. (2022). Etude physiochimique, nutritionnelle et activités biologiques de *Ginkgo biloba L.* (les feuilles). Université Blida 1.

Boutoumou Fatima , Foughali Insaf. (2022). L'inflammation Colique. Mémoire en master biochimie université de Frères Mentouri Constantine 1.

Référence bibliographiques.

Bruneton, J. (1987). Element de phytochimie et de pharmacologie. 1ere Edit Lavoisier, Paris, pp. 224-228.

C

Cadet, E.(2017). Etude phytochimique et emplois de plantes veinotoniques.(thèse de Doctorat, Université de Lorraine). 99p.

Cao, J., Wang, H., Zhang, W., Cao, F., Ma, G., Su, E.(2018). Tailor-Made Deep Eutectic Solvents for Simultaneous Extraction of Five Aromatic Acids from Ginkgo biloba Leaves. *Molecules*, 23, 3214.

Carroll G. L., & Simonson S. M. (2005).Recent developments in non steroidal antiinflammatory drugs in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association.*; 41(6):347-354.

Cazarolli, L. H., Zanatta, L., Alberton, E. H., Bonorino Figueiredo, M. S. R., Folador, P., Damazio, R.G, Barreto Silva, F. R. M. (2008). Flavonoids: prospective drug candidates. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 8(13), 1429-1440.

Chahinez, G. and B. Hadda. (2020). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : physiopathologie, traitement, épidémiologie et facteurs de risque.

Chantal K. (2010-2011). L'appareil digestif. Université Médicale Virtuelle Francophone- Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC).

Cyprien Ajoury.(2023). Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

D

Dedock, C. (2019). Le foie et la phytothérapie. (Thèse de Doctorat, Université de Lille).130p.

Defe Ziegler M. (1889). Lehrbuch der patholog. Anatomie, 6- édition, t.I, 186 p.

Diallo, K. (2014). Recensement des plantes anti-inflammatoire de la flore sénégalaise.Thèse de doctorat en pharmacie. Université Cheikh ANTA DIOP de Dakar. Sénégal. 3-9.

Dubois R. N., Abramson S. B., Crofford L., Gupta R. A., Simon L. S., A. Van De Putte, L.B.,&Lipsky, P. E. (1998). Cyclooxygenase in biology and disease. *The FASEB journal.*; 12(12):1063-1073.

Duyckarts Ch, Ouret P, Hauw J. (2002). Chapitre 13 : l'inflammation. Cours Anatomie Pathologique PCEM2. Université Paris VI, faculté de médecine Pierre et Marie Curie : 60-98.

E

Espinosa E, Chillet P. (2010). Immunologie. Ellipses édition marketing : 25-37.

F

Référence bibliographiques.

Fakhoury, M., Negrulj, R., Mooranian, A., and Al-Salami, H. (2014). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res* 7, 113–120

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

Fokunang, C.N., Fokunang, E.A., Frederick, K., Ngameni, B., et Ngadjui, B.T. (2018). Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) in resource limited countries.

Frederico AV, Higor FL, Elson AC. (2009). Evaluation of the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the acetone extract from *Anacardium occidentale* L., Brazil. *J Pharmaceut Sci* 45: 437–42.

G

Garg, S. K., Velayos, F. S., & Kisiel, J. B. (2017). Intestinal and Nonintestinal Cancer Risks for Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(3), 515-529.

Gaziano JM, Gibson CM (2006). Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. *Am J Cardiol* 97: 23–9

Ghuri, M. A., Liaqat, I., Ali, R., Uzma, H., Naveel, A., et Aqeel, J., (2021). In vivo antiinflammatory, antipyretic, analgesic activity and in vitro anti-proliferative activity of aqueous methanolic extract of *Euphorbia granulata* Forssk. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(34).

Ghislaine Boungou-Tsona.(2023). Études phytochimiques et activités anti-inflammatoires d'extraits de plantes médicinales du Congo Brazzaville.

González-Gallego, J., Sánchez-Campos, S., Tuñón, M. J. (2007). Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *NutrHosp*, 22(3), 287-293.

H

Hajjaj, G. (2017). Screening phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *matricaria chamomilla* l. Et de *l'ormenis mixta* l. (asteraceae). Thèse de Doctorat. Faculté de médecine et de pharmacie. Université Mohammed V. Maroc. 40-45.

Hajji-Louati. (2022). Etude des relations entre Indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein dans l'étude cas-témoins CECILE et la cohorte E3N.

Hamliche V., Maiza K. (2006). Traditional medicine in Central Sahara : Pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *Journal of Ethnopharmacology* 105 358-367.

Référence bibliographiques.

Han, S., Chio, C., Ma, T., Kognou, A.L.M., Shrestha, S., Chen, F., Qin, W. (2021). Extracting flavonoid from Ginkgo biloba using lignocellulolytic bacteria *Paenarthrobacter* sp. and optimized via response surface methodology. *Biotechnol. Appl. Microbiol.*, 15, 867–878.

Hanauer S. (2004). Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 126: p.1582-1592.

Harbone JB(1989). Recent advances in chemical ecology. *Nat.prod.Rep.*1989,25(7) : 85-109

Hellal M. (2007). Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine : Synthèses et activités anti-cytokine. Thèse de doctorat : Pharmaco chimie. In Strasbourg : Université Louis Pasteur (Strasbourg I).

J

Jaeger BN, Parylak SL, Gage FH.(2018). Mechanisms of dietary flavonoid action in neuronal function and neuroinflammation. *Mol Asp Med Elsevier Ltd*; 61:50–62.

Jones, J. H., Lennard-Jones, J., Morson, B., Chapman, M., Sackin, M., Sneath, P., Spicer, C. & Card, W. (1973). Numerical taxonomy and discriminant analysis applied to non-specific colitis. *QJM: An International Journal of Medicine*, 42, 715-732.

K

Karunamoorthi K., Jegajeevanram K., Vijayalakshmi J., Mengistie E. (2012). Traditional Medicinal Plants : A Source of Phytotherapeutic Modality in Resource-Constrained Health Care Settings. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. Aug 13, 18.

Kassab, F Aziz, H Hannache, HB Youcef, M El Achaby. (2018). Alfa fibers as viable sustainable source for cellulose nanocrystals extraction: Application for improving the tensile properties of biopolymer nanocomposite films. *International Journal of Biological Macromolecules* 123, 1248-1256.

Kolgazi M., Uslu U., Yuksel M., Velioglu-Ogunc a., Ercan F., Alican I. (2013). The Role of cholinergic anti-inflammatory pathway in acetic acid– induced colonic inflammation in the rat. *Chemico-biological interactions*, vol.205, n°1, p72-80.

Kornbluth, A. & Sachar, D. B. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 501–523; quiz 524.

Kouakou-Siransy G., Sahpaz S., Irie-Nguessan G., Datte Y. J., Kablan J., Gressier B., & Bailleul F. (2010). Oxygen species scavenger activities and phenolic contents of four West African plants. *Food Chemistry.*; 118(2): 430-435.

Référence bibliographiques.

L

L. Liu, Y. Wang, J. Zhang, and S.(2021). Wang advances in the chemical constituents and chemical analysis of Ginkgo biloba leaf, extract, and phytopharmaceuticals, "Journal of pharmacy biomedicine analytical, vol. 193, p.

Lennard-Jones, J. (1989). Classification of inflammatory bowel disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 24, 2-6.

Liu, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Wang, S. (2021). Advances in the chemical constituents and chemical analysis of Ginkgo biloba leaf, extract, and phytopharmaceuticals. J. Pharm. Biomed. Anal., 193, 113704.

Liu, L.L., Ke, Z., Xu, W., Sun, L., Ma, A.-C . (2022). A strategy for quality control of ginkgo biloba preparations based on UPLC fingerprint analysis and multi-component separation combined with quantitative analysis. Chin., 17, 72.

M

Maione, F., Russo, R., Khan, H., & Mascolo, N. (2016). Medicinal plants with antiinflammatory activities. Natural Product Research, 30(12), 1343–1352.

Martin Lapierre. (2009). L'endomètre, un milieu potentiellement favorable au développement tumoral: action des facteurs solubles de macrophages polarisés sur l'activation des cellules du cancer endométrial. Mémoire, Université Du Québec À Trois-Rivières.

Merabet.S. (2013). Etude d'une maladie immunitaire :la maladie de crohn mémoire de master. Université de 8 mai 1945 Guelma.

Meyers, S. & Janowitz, H. D.(1989).The 'natural history' of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. J. Clin. Gastroenterol. 11, 33–37

Meziti, H. (2018). Evaluation de l'effet anti-inflammatoire et antioxydant des extraits de *Malva parviflora L.* Mémoire de Magister En Biochimie et physiologie expérimentale. Département de Biologie. Université Ferhat Abbas –Setif. 06-26.

Michael P. Mckinley,Valerie Dean O'loughlin, Thereasa Stouter Bidle.(2019). Anatomie et physiologie (2^e édition). Bibliothèque et archives canada. p 43

Mingeon,C.(2014). La place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'insuffisance veineuse : étude de six plantes médicinales. (Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier).99P.

Mohammedi. (2013). Etude phytochimique et activités biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud-Ouest de l'Algérie. Thèse de Doctorat en Biologie. Université Abou Bekr Belkaid. Telemcen. Algérie. p169.

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

Référence bibliographiques.

N

Nader Aoun. (2019). Maladie de Crohn : compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l'officine. P44-46

Narendra Singh Badore, PrabhatKumarDas, Sujit Pillai, AkshitaThakur.(2017). Role of Ginkgo biloba Extract, Against IsoproterenolInduced Cardiac Toxicity in Rats

Nicolas Jean-François, Florence Cousin and Jean Thivolet. (2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. John Libbey Eurotext, 2001, 55- 58.

Nwosu, O.K. & Ubaaji, K.I. (2020). Nutraceuticals: History, Classification and Market Demand. Functional Foods and Nutraceuticals. Springer, Cham. 3-22.

O

Oualil H., 2008. Rectocolite ulcero-hémorragique : Indications et traitements (Expérience de la clinique chirurgicale b). Thèse de doctorat Maroc : Médecine. Université Mohammed V – Souissi Faculté de Médecine et pharmacie -RABAT, 183 p.

P

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. Journal of Nutritional Science, 5.

Pasdeloup Grenez, E. (2019). Phytothérapie - exemples de pathologies courantes à l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Lille. France. 19-20.

Pasteur, L. (2013). La maladie d'Alzheimer : intérêt des molécules d'origine naturelle.(Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université de Toulouse 3 Paul Sabatier faculté des sciences pharmaceutiques. 113p.

Pereira, E.; Barros, L.; Ferreira, I.C.F.R. (2013). Chemical characterization of Ginkgo biloba L. and antioxidant properties of its extracts and dietary supplements. Ind. Crops Prod., 51, 244–248.

Peyrin-Biroulet, L., Harmsen, W. S., Tremaine, W. J., Zinsmeister, A. R., Sandborn, W. J., & Loftus, E. V. (2012). Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). The American Journal of Gastroenterology, 107(11), 1693-1701.

R

R. S. R. TarunBelwal, L. Giri, B. Amit, M. Tariq, and P. (2019). Kewlani Ginkgo Biloba.

Rahmani, S., Belboukhari, N., Sekkoum, K., et Cheriti, A. (2016). Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles Limoniastrum feei (plumbaginacea). Algerian Journal of Arid Environment "AJAE".6:1, 80-86.

Référence bibliographiques.

Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., Kaser, A., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S.(2020). Crohn's disease. Nature Reviews. Disease Primers, 6(1), 22.

Rutgeerts P., Sandborn WJ., Feagan BG., Reinisch W., Olson A., Johanns J., Travers S., Rachmilewitz D., Hanauer S B., Lichtenstein GR., De Villiers W JS., Present D., Sands BE, Colombel JF. (2005). Infliximab : un nouveau traitement actif dans la rectocolite hémorragique et quelques questions en suspens. Gastroenterol Clin Biol, 30 : p. 638-640.

S

S. Mahadevan and Y. Park.(2008). Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L. : chemistry, efficacy, safety, and uses," Journal of Food Science, vol. 73, pp. R14-9.

Spencer JPE, Vafeiadou K, Williams RJ, Vauzour D.(2012). Neuroinflammation: modulation by flavonoids and mechanisms of action. Mol Asp Med Elsevier Ltd.;33:83–97

Sun,S.;Li,Y.;Chu,L.;Kuanhg,X.;Song,J.;Sun,C.(2020).

Sy G, Wélé A, Ndiaye M, et al (2008). 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. Pharmacop Méd Trad Afri 15: 23–5.

T

T.Isah.(2015). Rethinking Ginkgo biloba L. medicinal uses and conservation, pharmacognosy Reviews, vol. 9 ,no. 18,pp. 140-148.

Tabassum, N.-E.; Das, R.; Lami, M.S.; Chakraborty, A.J.; Mitra, S.; Tallei, T.E.; Idroes, R.; Mogamed, A.A.-R.; Hossain, J.; Dhama, K.; et al.(2022). Ginkgo biloba: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. Evid.-Based Complement. Altern, 8288818.

Taïba I, Boumahrat M,Boulifa A. (2017). Evaluation de l'activité anti inflammatoire, analgésique, antioxydant et antipyrétique de la plante médicinale Algérienne Salvia Officinalis.L. Mémoire du master. Spécialité toxicologie. Université des Frères Mentouri Constantine.

Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. Lancet (London,England), 389(10080), 1741-1755.

V

Vazhappilly CG, Ansari SA, Al-Jaleeli R, Al-Azawi AM, Ramadan WS, Menon V. (2019). Role of flavonoids in thrombotic, cardiovascular, and inflammatory diseases. Inflammopharmacology.Springer International Publishing.;27:863–9

Référence bibliographiques.

Vazhappilly CG, Ansari SA, Al-Jaleeli R, Al-Azawi AM, Ramadan WS, Menon V. (2019). Role of flavonoids in thrombotic, cardiovascular, and inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. Springer International Publishing, 27:863–9.

W

Wantana R, Tassanee N, Subhadhirasakul S. (2009). Antinociceptive, antipyretic, and anti-inflammatory activities of *Putranjiva roxburghii* Wall. leaf extract in experimental animals. *J Nat Med* 63: 290–6

Weill JP., et Weill-Bousson M. (1993). *Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique*. Springer, 160 p.

Z

Zhang, L., Zhu, C., Liu, X., Su, E., Cau, F., Zhao, L. (2022). Study on Synergistic Antioxidant Effect of Typical Functional Components of Hydroethanolic Leaf Extract from *Ginkgo Biloba* In Vitro. *Molecules*, 27, 439.

Ziane N. (2014). Contribution à l'étude de l'activité hypoglycémiant des extraits de *Pistacia atlantica* Desf. de la réserve nationale d'EL-Mergueb (M'sila)-Algérie. Thèse de doctorat Biologie et Ecologie végétale, Université de Ferhat Abass 1, Sétif, Algérie. 59 p, 18-24 pp.

[1] bruceblaus anatomie du colon. (2024, 2 janvier). Wikimedia commons <https://foie-pancreas-strasbourg.eu/pathologies/colon/>

[2] Arbre Aux Quarante Ecus – *Ginkgo Biloba*. (2024, 25 février). Wikipédia <https://www.ch-mazurelle.fr/parcours-botanique-jardins-et-espaces-verts/station-52-ginkgo-biloba-2/>

[3] Onvqf *Ginkgo Biloba* Jardin des Plantes Paris AA. (2024, 12 mars). <http://onvqf.over-blog.com/2014/11/ginkgo-biloba-jardin-des-plantes-paris-aa.html>

[4] Fichier:Ginnan noten zonder vruchtvlées.jpg. (2024, 25 février). wikipédia https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Ginnan_noten_zonder_vruchtvlées.jpg