

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 قالة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie
Spécialité/Option: Immunologie approfondie
Département: Biologie

Thème

Les effets anti-inflammatoires de l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum*

Présenté par:

- ❖ BOUDJELLEL Mounya
- ❖ MANSOURI Wafa
- ❖ MESSAADI Abir

Devant la commission composée de:

Mme BENDJEDDOU D	Président	Université de Guelma
Mme BOUKEMARA H	Encadreur	Université de Guelma
Ms YOUNSI M	Examinateur	Université de Guelma
Ms HEMISSI A	Membre	Université de Guelma
Mme KAIDI S	Membre	Université de Guelma
Mme SANSRI S	Membre	Université de Guelma

Juin 2017

Résumé :

Zygophyllum gaetulum (Zg) est une plante endémique au Sahara du Marocaine et de l'Algérienne, utilisée traditionnellement comme anti-inflammatoire, antidiabétique, antispasmodique et anti-diarrhéique. Le présent travail a pour objectif d'évaluer, comparer et confirmer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de Zg *in vivo*, l'extrait aqueux de la plante a été préparé par infusion. L'étude a été réalisée sur des souris Swiss albinos âgées de deux à trois mois et pesant entre 25 – 35 g. l'activité anti-inflammatoire a été évaluée en mesurant l'œdème induit par le xylène selon la méthode de Rotelli et ses collaborateurs. L'injection par voie orale de l'extrait aqueux de Zg a réduit significativement l'augmentation du volume de l'œdème de l'oreille induit par l'xylène chez les souris avec un pourcentage d'inhibition de 43,89 %, 44,89 % et de 59,78 % pour les doses 50 mg/Kg, 250 mg/Kg et 500 mg/Kg respectivement, une réduction relativement similaire à celle obtenue avec l'indométacine, anti-inflammatoire de référence (77,78 %).

Les résultats obtenus par la FNS montrent que le Zg a un effet immunostimulant remarquable sur les principales cellules impliquées dans la réaction inflammatoire.

En conclusion, Zg est une plante intéressante dont l'extrait aqueux pourrait être utilisé de manière raisonnée dans le traitement de l'inflammation.

Mots clés : *Zygophyllum gaetulum*, inflammation, anti-inflammatoire, extrait aqueux.

Abstract:

Zygophyllum gaetulum (Zg) an endemic plant in the Sahara of Moroccan and Algerian, traditionally used as anti-inflammatory, antidiabetic, antispasmodic and anti-diarrheal. The present work aims at evaluating, comparing and confirming the anti-inflammatory activity of the aqueous extract of Zg *in vivo*. The aqueous extract of the plant was prepared by infusion. The study was carried out on Swiss albino mice aged between two and three months and weighing between 25-35 g. The anti-inflammatory activity was evaluated by measuring the xylene-induced edema according to the method of Rotelli et al. Oral injection of the aqueous extract of Zg significantly reduced the increase in the volume of xylene-induced ear edema in mice with a percentage inhibition of 43.89%, 44, 89% and 59.78% for doses of 50 mg / kg, 250 mg / kg and 500 mg / kg respectively, a reduction relatively similar to that obtained with the reference anti-inflammatory indomethacin (77.78%).

The results obtained by the FNS show that Zg has a remarkable immunostimulatory effect on the main cells involved in the inflammatory reaction.

In conclusion, Zg is an interesting plant whose aqueous extract could be used reasonably in the treatment of inflammation

Keywords: *Zygophyllum gaetulum*, inflammation, anti-inflammatory, aqueous extract.

Remerciements

Nous remercions en premier lieu ALLAH le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il nous a donné pour l'achèvement de ce mémoire.

Nos sincères remerciements vont à notre encadreur : Mme BOUKEMARA HANANE ; doctorante à l'université 8 MAI 1945 Guelma, nous la remercions également pour sa disponibilité et son aide tout au long de cette modeste recherche, qu'elle trouve ici toutes nos gratitude.

Notre respect et reconnaissance sont adressés à Madame BENDJEDDOU D enseignante à l'université de 08 MAI 1945 Guelma, qui mes fait l'honneur de présider le jury de soutenance

Nous remercions aussi les membres du jury pour leur obligeance en examinant ce travail :

- Monsieur YOUNSI M: Mon examinateur*
- Monsieur HEMISSI A : membre*
- Madame SANSRI S : membre*
- Madame KAIDI S : membre*

Nous exprimons nos remerciements à Mme CHARIFA et GHANIA pour son aide.

Mme BOULTIF Assia, ingénieur de laboratoire de recherche de chimie appliquée à l'université de 8 MAI 1945 Guelma, nous tenons à vous remercier chaleureusement pour son aide matérielle, votre soutien scientifique et moral

Il met est aussi agréable de remercier vivement Monsieur : BOUDAN I

Nous remercions également tous nos enseignants, nos collègues et les personnels de la faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers.

En fin, à tous ceux et celles qui ont contribué de près et de loin à la réalisation de ce travail qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude et nos remerciements

Merci aussi à toutes les personnes que j'ai dû probablement oubliée ...

Dédicace

Abir Messaadi

Je dédie ce mémoire à mon père BACHIR, en signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour tous les soutiens, à ma mère SAMIRA, ma raison d'être, ma raison de vivre, la lanterne qui éclaire mon chemin, à mes chères frères et sœurs FOUZI, FATMA et ROMA aucun mot ne pourra décrire vos dévouement et vos sacrifices

A tous mes amies SAWSEN, MARWA et SAFA...

Mounia Boudjellel

Je dédie ce mémoire à mon père TOUFIK qui m'a été d'un grand soutien, à ma mère AKILA pour sa tendresse, à mes beaux parent pour leur encouragements, à mon époux CHAKER pour son soutien, à mes frères FETHI et FARES et ma sœur RAYAN, à mon beau-frère et mes belles sœurs, à mes grands-parents, mes oncles et tantes, à mes amies SARA, IKRAM, SELWA, KAWTER...

Wafa Mansouri

Je dédie ce mémoire à mes chers parent AISSA et AZIZA, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement continu leur aide, à mes chère frères et sœurs BILAL, LAMIA, ATIKA, FATIMA, ZOUHRA, BASSMA et SIHAM Pour leurs grand amour et leurs soutien.

A mes chères amies LOUBNA, SARA et KAWTHER...

Et nous dédie ce travail spécialement pour MS : Nadjib Sammoudi

Pour leur aide et leur encouragement

TABLE DES MATIERE

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1: Inflammation

I. Inflammation	4
1. Inflammation aiguë.....	4
1.1 La phase vasculaire	4
1.2 La phase cellulaire	5
1.3 La phase résolution	7
2. Inflammation chronique	7
3. Cellules impliqués dans la réaction inflammatoire	7
4. Médiateurs de la réaction inflammatoire	8
5. Implication pathologique de l'inflammation	10
6. Anti-inflammatoires	11
6.1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens	11
6.2 Anti-inflammatoires stéroïdiens	12
6.3 Anti-inflammatoires d'origine végétale	14

Chapitre 2: La présentation de la plante

II. La plante	17
1. Classification de la plante.....	18
2. Aspect botanique de la plante	19
3. Usage thérapeutique traditionnel de la plante.....	21
4. Activités biologiques de la plante	21

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 1: Matériel et Méthode

1. Matériel.....	24
1.1. Animaux.....	24
1.2. Matériel végétal.....	24
1.3. Réactifs.....	25
1.4. Appareils.....	25
1.5. Solutions de travail.....	25
2. Méthodes.....	26
2.1. Préparation de l'extrait aqueux.....	27
2.2. Activité anti-inflammatoires <i>in vivo</i>	28
2.2.1. Œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris.....	28
2.2.2. Numération des cellules dans le sang.....	29
2.3. Analyses statistiques.....	30

Chapitre 2: Résultats et Discussion

I. Résultats	32
II. Discussion	39

Conclusion et perspectives.....

Références bibliographiques.....

Résumé.....

Liste des figures

Figure 01 : Activation plaquettaire au cours des premières étapes de la phase vasculaire.....	5
Figure 02 : La migration trans-endothéliale des leucocytes.....	6
Figure 03 : Mécanisme d'action des anti-inflammatoire non stéroïdiens.....	12
Figure 04 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.....	14
Figure 05 : La plante <i>Zygodhylum gaetulum</i>	17
Figure 06 : <i>Le Zygodhylum gaetulum</i> dans les sols sableux.....	18
Figure 07 : <i>Le zygodhylum gaetulum</i>	19
Figure 08 : Les feuilles de <i>Zygodhylum gaetulum</i>	19
Figure 09 : Les fleurs de <i>Zygodhylum gaetulum</i>	20
Figure 10 : La forme du fruit de <i>Zygodhylum gaetulum</i>	20
Figure 11 : Souris <i>Swiss albinos</i>	24
Figure 12 : Schéma résumant le protocole expérimental suivi.....	26
Figure 13 : La présentation de l'extrait de <i>Zygodhylum gaetulum</i>	27
Figure 14 : Administration du traitement.....	28
Figure 15 : Application du xylène.....	28
Figure 16 : Mesuré de l'œdème de l'oreille.....	29
Figure 17 : Sacrifice d'une souris.....	29
Figure 18 : Prélèvement sanguin.....	29
Figure 19 : Préparation de l'extrait aqueux de <i>Zygodhylum gaetulum</i>	32
Figure 20 : Effet de l'extrait aqueux de <i>Zygodhylum gaetulum</i> sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris.....	34
Figure 21 : Effet de l'extrait aqueux de <i>Zygodhylum gaetulum</i> sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris.....	34
Figure 22 : le taux des lymphocytes circulants dans le sang des souris.....	35
Figure 23 : le taux des plaquettes circulants dans le sang des souris.....	36

Figure 24 : le taux des Monocytes circulants dans le sang des souris.....	36
Figure 25 : le taux des Neutrophiles circulants dans le sang des souris.....	37
Figure 26 : le taux des Basophiles circulants dans le sang des souris.....	38

Liste des abréviations

ACTH : Adreno cortico tropic hormone

Ains : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ais : Anti-inflammatoires stéroïdiens

COX : Cyclooxygenase

CGPR : Calcitonin genre related péptide

EDTA : Acide ethylénediamino Tétracétique

ELAM : Endothelial cell leukocyte ahesion molecule

FNS : Formule Maximum de Sang

ICAM : Intercellular Adhesion Molecule

IL : Interleukines

Ind : indométacine

GR : glucocorticoides

LB : Les lymphocytes B

LT : Les lymphocytes T

NaCl : chlourure de sodium est un composé chimique ionique

PAF : Facteur activateur des plaquettes

PECAM : Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule

PGE : Prostaglandines

PGI : Prostacycline

PMNs : Plymorphonucléaires neutrophiles

ROS : Reactive Oxygene Species

SEM : Standard error of the mean

VCAM : vascular cell Adhesion Molecule

Zg : *Zygophyllum gaetulum*

Introduction :

Les réactions inflammatoires sont induites par les infections microbiennes et virales; l'exposition aux allergènes, les radiations et les produits chimiques toxiques, les maladies auto-immunes et chroniques, l'obésité, la consommation d'alcool, l'utilisation de tabac et une alimentation riche en calories (Aggarwal *et al.*, 2009; Schetter *et al.*, 2010). Deux stades de l'inflammation existent, l'inflammation aiguë et chronique. L'inflammation aiguë est une étape initiale de l'inflammation (de l'immunité innée), qui est médiée par l'activation du système immunitaire. Ce type d'inflammation persiste seulement, pendant un court laps de temps et est généralement bénéfique pour l'hôte. Si l'inflammation dure pendant une longue période, la deuxième étape de l'inflammation ou inflammation chronique s'installe dans l'hôte et peut prédisposer à diverses maladies chroniques, comme la polyarthrite rhumatoïde, les inflammations du tube digestif et le cancer (Lin and Karin, 2007).

L'élimination de l'inflammation peut représenter une stratégie pour la prévention et le traitement de ces maladies. Bien que les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens actuellement utilisés traitent des désordres inflammatoires aigus, ces médicaments conventionnels n'ont pas été couronnés de succès pour guérir des désordres inflammatoires chroniques comme la polyarthrite chronique évolutive et la dermatite atopique (Kim *et al.*, 2004) sans oublier leurs effets indésirables néfastes pour la santé.

La recherche de substances d'origine végétale dotées d'activités anti-inflammatoires s'avère très utile pour l'amélioration de la santé humaine tout en évitant les effets indésirables des molécules de synthèse. Les produits naturels ont acquis une grande importance comme des agents porteurs d'activité potentielle intéressante. Parmi les plantes Algériennes réputées pour leurs propriétés médicinales figure la zygophylle (*Zygophyllum gaetulum* Emberger and Maire) connue en arabe sous le nom de l'âggaya ou El Barraya. Cette plante est utilisée en cuisine algérienne et en médecine traditionnelle, pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.

Dans ce contexte s'inscrit notre travail de recherche dont l'objectif consiste à vérifier les effets anti-inflammatoires des extraits aqueux de *Zygophyllum gaetulum*. Dans ce présent travail, nous avons fixé les étapes suivantes :

- Préparation de l'extrait aqueux de la plante *Zygophyllum gaetulum*.
- Évaluation de l'effet de l'extrait de *Zygophyllum gaetulum* sur l'œdème de l'oreille chez la souris.

I. Inflammation:

La réaction inflammatoire est une réponse adaptative en réponse vis-à-vis des stimuli nocifs telle qu'une infection ou une agression tissulaire (Nathan, 2002; Barton, 2008). elle peut être déclenchée par un traumatisme, une brûlure, une irradiation ou par la pénétration d'agents pathogène antérieure (virus, bactérie, parasite, antigènes) (Schröder, 1992). La fonction principale de l'inflammation est de permettre la réparation des tissus et d'éliminer l'agent agresseur (Weill *et al.*, 2003). L'aspect négatif de l'inflammation intervient quand l'inflammation aiguë se pérennise et devient une inflammation chronique alors dans ce cas l'inflammation doit être contrôlée par les médicaments (weill *et al.*, 2003). L'inflammation n'est pas synonyme d'infection mais l'infection peut être cause d'inflammation (Charles *et al.*, 2010).

1. Inflammation aiguë:

L'inflammation de courte durée dite inflammation aiguë est phénomène bénéfique pour l'organisme qui lui permet de retrouver son intégrité physiologique (Weill *et al.*, 2003). L'inflammation aiguë est caractérisée par quatre phénomènes typiques : l'œdème, la chaleur, la douleur et la rougeur (Betting *et Betting*, 2000), il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur (Charles *et al.*, 2010). Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Charles *et al.*, 2010). L'inflammation aiguë se constitue en trois grandes phases :

- Une phase vasculaire immédiate (de l'ordre de minute).
- Une phase cellulaire consécutive
- Une phase résolution et de cicatrisation (Weill *et al.*, 2003).

1.1. La phase vasculaire:

La réponse vasculaire comporte une vasoconstriction réflexe très brève suivie d'une vasodilatation durable avec ralentissement du flux sanguin et augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui entraîne une fuite de liquide plasmatique et donc la formation d'œdèmes. L'augmentation de la perméabilité entraîne aussi la diapédèse et la migration extravasculaire des leucocytes (Peltier, 2012). La brève vasoconstriction de quelques secondes va perturber le mouvement des plaquettes dans la circulation sanguine et entraîner leur activation. La plaquette activée est capable de produire du thromboxane A₂ aux propriétés agrégantes et vasoconstrictrices puissantes. Outre son rôle dans l'hémostase primaire, cette phase immédiate vasculaire a aussi pour fonction d'isoler l'agent étranger (Weill *et al.*, 2003).

De plus, l'activation des facteurs de coagulation en présence de facteurs tissulaires aboutit à la formation de fibrine qui vient consolider le clou hémostatique formé par l'agrégation des plaquettes (*fig. 1*). La fibrine est un puissant agent chimiotactique des polynucléaires neutrophiles (Weill et *al.*, 2003).

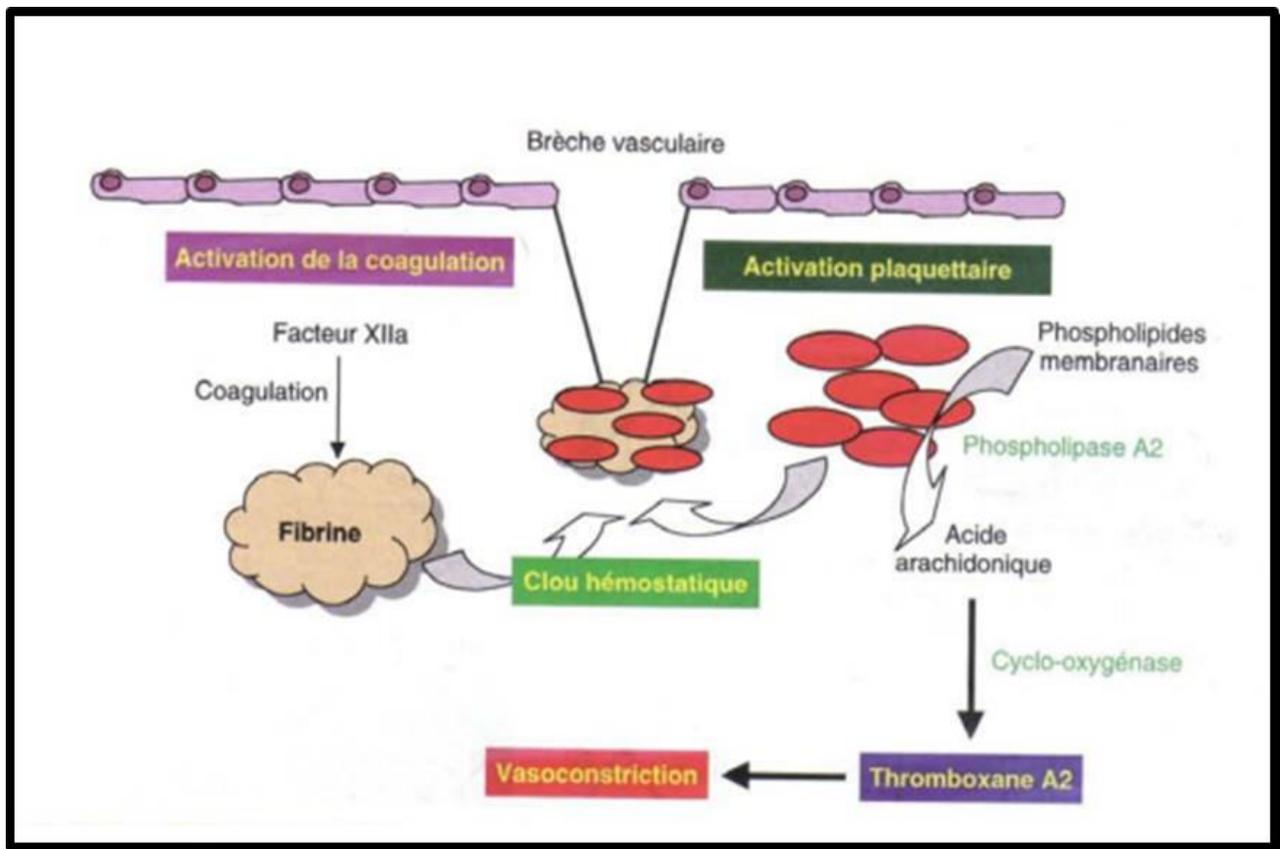


Figure 01: Activation plaquettaire au cours des premières étapes de la phase vasculaire (Weill et *al.*, 2003).

1.2. La phase cellulaire:

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. Les premiers sur place (environ 6 heures) sont les polynucléaires. Le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules monocytes. Parmi celles-ci, les macrophages ont pour fonction d'assurer la détersion grâce à leur capacité de phagocytose. Il s'y associe des lymphocytes et des plasmocytes qui participent à la réponse immune spécifique de l'antigène (Nathan, 2002).

Les polynucléaires circulants qui passent à proximité du foyer inflammatoire sont attirés vers celui-ci par des facteurs chimiotactiques. Les polynucléaires neutrophiles circulants se marginalisent et adhèrent aux cellules endothéliales. Cette adhérence résulte de l'interaction entre sélectines de la surface des cellules endothéliales et certains polysaccharides de la surface des polynucléaires. Cette

adhérence est d'abord lâche, on dit que les polynucléaires « roulent » à la surface de l'endothélium. L'adhérence devient ensuite forte et étroite, résultant de la réaction entre les récepteurs des cellules endothéliales VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1, molécules d'adhérence de la famille des immunoglobulines et les intégrines présentes à la surface des polynucléaires. Les polynucléaires s'étalent sur les cellules endothéliales, on dit qu'ils « rampent ». Ils passent ensuite à travers la paroi vasculaire par diapédèse avec l'intervention d'une molécule d'adhérence spécifique : la PECAM (*platelet endothelial cell adhesion molecule*). Les polynucléaires peuvent s'insinuer entre les cellules endothéliales et perforer la membrane basale grâce à la production de sérine-protéases puis pénétrer dans les espaces extravasculaires (Russo-Marie, 1998). La migration du leucocyte dans le tissu conjonctif dépend du gradient de concentration en chimiokines sécrétées par les cellules phagocytaires et endothéliales présentes sur le site inflammatoire (*fig. 2*).

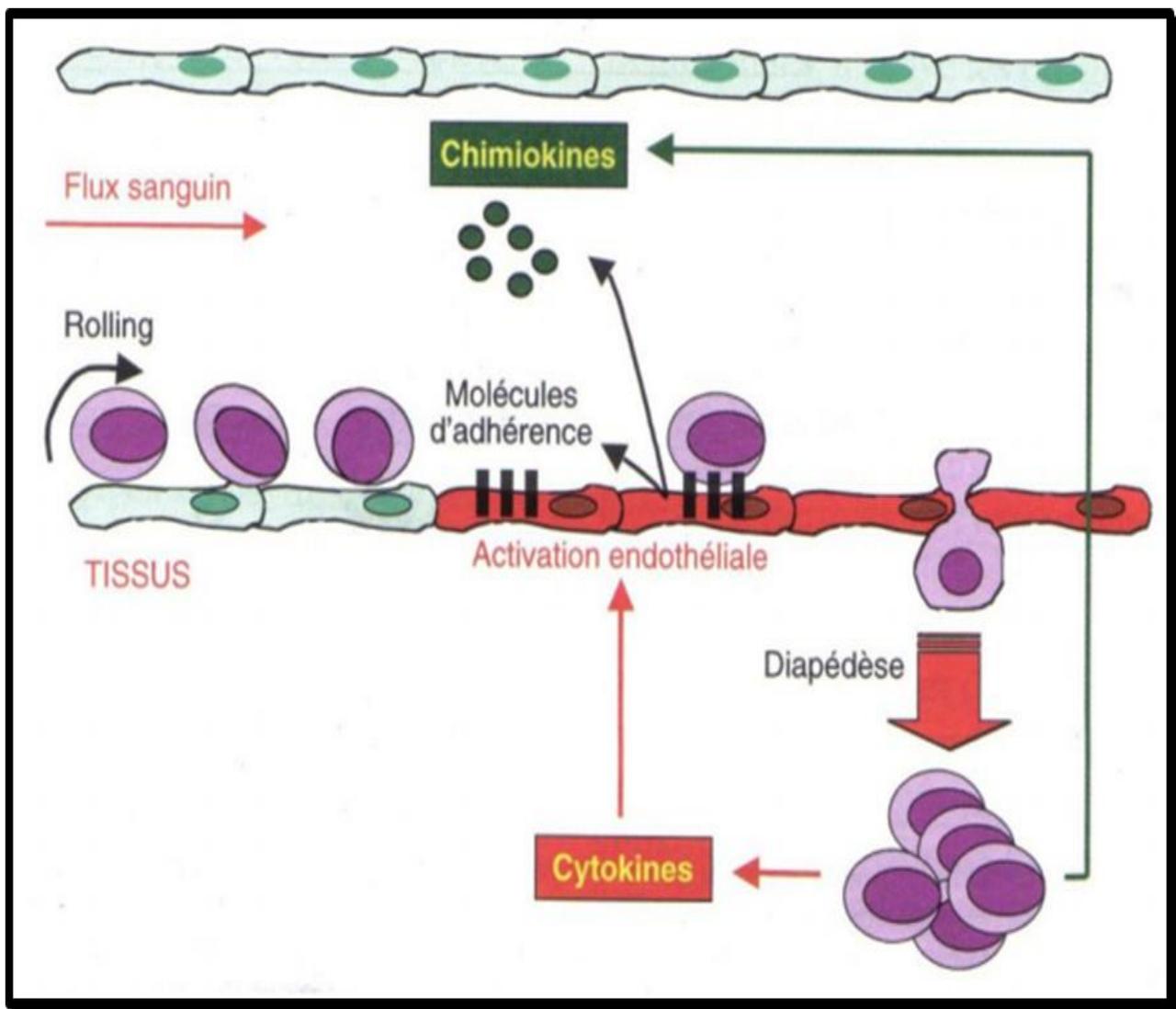


Figure 02: la migration trans-endothéliale des leucocytes (Weill, 2003).

1.3. La phase résolution:

Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps à la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (Collagène de type IV et V, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, les fibrocytes puis les fibroblastes vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine (Weill *et al.*, 2003).

2. Inflammation chronique:

L'inflammation chronique se développe dans les conditions où persiste une agression ou dans les tissus soumis à des réactions auto-immunes, ou l'antigène ne peut être éliminé (Rankin, 2004). Elle est caractérisée par une durée étalée sur des mois ou des années. Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu (Fauve et Hevin, 1998). A la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de l'inflammation. Des phénomènes de destruction tissulaire et de tentatives de réparation sont également présents (Weill *et al.*, 2003). Les cellules mononucléées et particulièrement les macrophages constituent l'essentiel de l'infiltrat cellulaire vers le site inflammatoire (Fauve et Hevin, 1998 ; Weill *et al.*, 2003). La présence de lymphocytes dans l'infiltrat est habituelle. Tandis que la présence des polynucléaires éosinophiles est caractéristique des inflammations chroniques allergiques et parasitaires (Dombrowicz et Capron, 2007).

3. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire:

La réaction inflammatoire fait intervenir plusieurs types cellulaires :

Les polynucléaires neutrophiles représentent le composant cellulaire majeur de l'inflammation aiguë (40–75 % des cellules inflammatoires). Ils migrent sous l'effet des chimio-attractants vers le site inflammatoire où ils phagocytent l'agent agresseur ou les débris cellulaires (Descamps-Latscha et Witko-Sarsat, 1999). Les neutrophiles libèrent différentes molécules telles que les protéinases, les radicaux libres, les chimokines et des cytokines pro-inflammatoires (Descamps-Latscha et Witko-Sarsat, 1996). Les polynucléaires neutrophiles sont également impliqués dans la réparation tissulaire (Eming *et al.*, 2007).

Les mastocytes sont des cellules résidentes des tissus conjonctifs. Ils jouent un rôle très important dans le déclenchement de la réaction inflammatoire (Weill *et al.*, 2003). Ils se caractérisent par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs

inflammatoires comme la sérotonine, l'histamine, l'héparine et des cytokines (Williams *et* Galli, 2000). Ils sont aussi impliqués dans la réparation tissulaire (Eming *et al.* 2007). Les monocytes sont des cellules mononuclées circulantes qui migrent vers le site inflammatoire et se différencient en macrophages. Ils ont pour rôle de phagocyter l'agent agresseur ou les fragments de tissus altèrent (Descamps-Latscha *et* Witko Sarsat, 1999). Ils interviennent aussi dans l'amplification de la réaction inflammatoire en libérant des médiateurs stimulant d'autres cellules inflammatoires. Les monocytes interviennent également dans la phase de réparation tissulaire (Eming *et al.*, 2007). Les plaquettes sanguines sont indispensables à l'hémostase primaire. Elles contribuent au processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs comme le fibrinogène, le plasminogène, des protéases plasmatiques ainsi que de la sérotonine (Steinhubl, 2007). Les Polynucléaire basophiles sont les plus rares des polynucléaires (moins de 1 % des cellules inflammatoires). Elles présentent également un cytoplasme qui contient de très nombreuses granulations riches en médiateurs pro-inflammatoires. Les basophiles sont des cellules phagocytaires qui interviennent principalement dans les réactions allergiques (Rankin, 2004).

Les polynucléaires éosinophiles représentent de 1 à 6% des cellules inflammatoires. Elles possèdent aussi des propriétés phagocytaires (Rankin, 2004). Leur fonction principale est de s'attaquer aux parasites via le contenu de leurs granules. Elles interviennent aussi dans la modulation et la propagation de la réponse immunitaire adaptative en activant directement les lymphocytes T (Hogan *et al.*, 2008).

4. Médiateurs de la réaction inflammatoire:

Les changements locaux qui surviennent au niveau du site inflammatoire sont le résultat de la formation et/ou la libération séquentielle de médiateurs pro et anti-inflammatoires de nature divers ; amine (histamine et sérotonine), médiateurs lipidiques (prostaglandines et leukotrienes), et des cytokines de nature peptidique, protéique ou glycoprotéique, (Botting *et* Botting, 2000).

Tableau 01: Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire (Rankin, 2004).

Médiateurs	Origine cellulaire	Effets
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes.	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.

Sérotonine-	Mastocytes et plaquettes.	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Platelet activating factor (PAF)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales	Vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule la bronchoconstriction, l'aggrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment, induit la production des ROS et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
Kalicroïne	Présente dans le plasma	Transforme et active le système des Kinines
Plasmine	Présente dans le plasma	Clive le composant du complément C3 pour générer le C3a et le C3b
Leucotriènes : -LTC4, LTD4, LTE4	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité des micro- vaisseaux
LTB4	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin local, induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des ROS et attire et active les cellules inflammatoires.
Prostaglandines	Essentiellement par les leucocytes	Provoquent la vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.
Bradykinine	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes.	Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et stimule la contraction des muscles lisses
Facteur de Hageman (XII)	Présent dans le plasma et est activé par l'adhésion des plaquettes.	Impliqué dans la cascade de coagulation.
Thrombine	Présente dans le plasma	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes
Fibrine	Présente dans le plasma, formé à partir du fibrinogène	Intervient dans la formation du caillot sanguin.
L'IL-8	Monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocytes.	Chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des ROS. Intervient dans la réparation tissulaire

C3a	Fraction C3 du complément inactif.	Provoque la dégranulation des mastocytes.
C5a	Fraction C5 du complément inactif	Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophiles, exercé un effet chimiotactique en vers les phagocytes et stimule la contraction du muscle lisse.

5. Implication pathologique de l'inflammation:

De nombreuses maladies inflammatoires sont liées à des mécanismes considérés comme dysimmunitaires, à savoir les maladies auto-immunes systémiques et localisées, les maladies auto-inflammatoires, les affections inflammatoires de mécanisme indéterminé notamment, des affections iatrogènes ou paranéoplasiques dont le mécanisme n'est pas auto-immune (Charles *et al.*, 2010).

Tableau 02: Désordres dans lesquelles le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation (Charles *et al.*, 2010)

Désordres dans lesquelles le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation	
Asthme	Polyarthrite rhumatoïde
Artériosclérose	Arthrose
Goutte	Thyroïdite d'Hashimoto
Maladie d'Alzheimer disséminé	Lupus érythémateux
Eczéma	Maladie de Crohn
Maladies d'origine infectieux dans les quelle l'inflammation contribue dans la pathologie	
Hépatite C	Tuberculose
Tuberculose	Dysenterie bactérienne
Maladies d'origines divers dans lesquelles la fibrose poste inflammatoire est la cause principale de La pathologie	
Fibrose pulmonaire idiopathique	Bilharziose
Cirrhose hépatique poste virale ou alcoolique	

6. Anti-inflammatoire:

6.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens:

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde (Bidaut-russel, 2008 ; Meziti, 2009), sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques. Actuellement, il y a plus de 50 différents AINS sur le marché mondial. Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, (Ferradji, 2011), il repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase, enzyme qui permet la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique. Cette caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2), importants médiateurs de l'inflammation (**Fig. 03**). Même si d'autres modes d'action existent, cette activité explique largement les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des AINS, mais aussi une partie de leurs effets secondaires en raison du rôle ubiquitaire et des fonctions physiologiques des prostaglandines (Nicolas *et al.*, 2001). Ainsi, la production exagérée de prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale permet l'homéostasie tissulaire (production de mucus, de bicarbonates et maintien du flux sanguin sous muqueux gastrique, maintien de l'hémodynamique rénale en cas d'hypo-perfusion en particulier). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS semblait donc, jusqu'à récemment, devoir obligatoirement s'accompagner d'effets favorables et délétères (Blain *et al.*, 2000)

L'usage des AINS est associé à de nombreux effets indésirables avec une prévalence considérable de nouvelles maladies et de mortalité (Bidaut-Russell, 2001). Les effets secondaires du traitement par les AINS sont attribués à leur inhibition non sélective des isoformes de la cyclooxygénase dont la COX-1 qui est présente de façon constitutive dans la plupart des tissus humains. Celle-ci a pour rôle la régulation d'un nombre de processus physiologiques tel que la maintenance de l'intégrité de la muqueuse gastrique, la fonction rénale, et l'agrégation plaquettaire (Vonkeman, 2008). Pour cette raison, les laboratoires de l'industrie pharmaceutique ont essayé de développer des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui est une enzyme induite après l'exposition de l'organisme aux stimuli inflammatoires. Celle-ci induit (avec d'autres médiateurs) une réponse inflammatoire subséquente (Vonkeman, 2008).

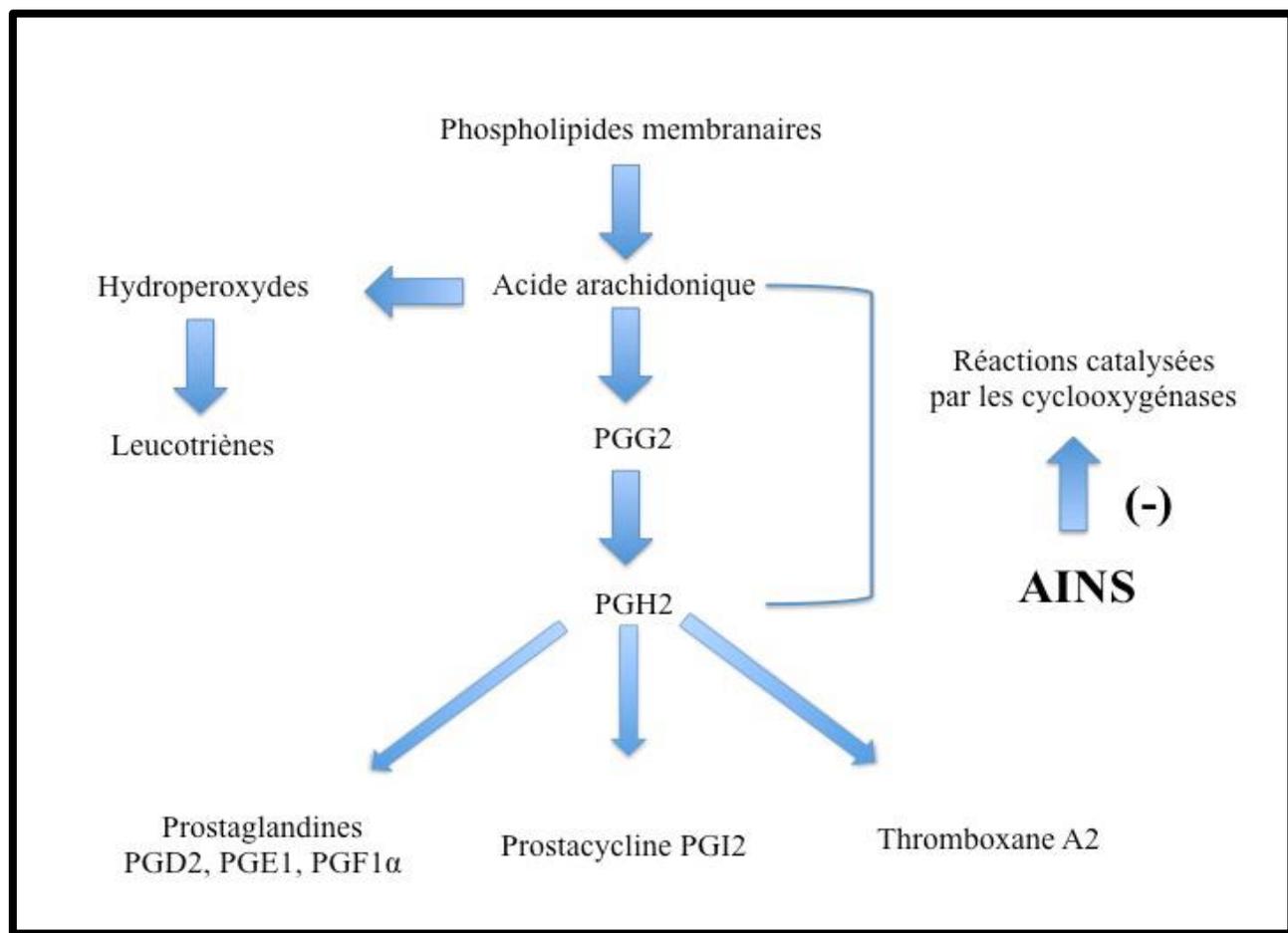


Figure 03: Mécanisme d'action des anti-inflammatoire non stéroïdiens (Nicolas, 2001).

6.2. Anti-inflammatoire stéroïdiens:

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol (*tab. 03*), principal glucocorticoïde surrénalien, Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto immunes (Payne *et* Adcock, 2001). Leur mécanisme d'action est le même que celui des glucocorticoïdes endogènes. Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Le cortisol, glucocorticoïde endogène de référence, est produit par les cellules de la zone fasciculaire de la corticosurrénale. (Barnes, 1998).

Tableau 03: Principaux glucocorticoïdes (Henzen, 2003)

Glucocorticoïde	Nom commercial
Cortisol (Hydrocortisone)	Hydrocortone, Solu-Cortef

Cortisone	Cortison CIBA
Prednisone	Prednison Streuli
Prednisolone	Spiricort, Ultracorten
Methylprednidlone	Urbason, Solu-Medrol
Triamcinolone	Kenacort, Ledercort
Bétaméthasone	Celestene, Diprostene
Dexaméthasone	Fortecortin, Decadron

Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR) du cytoplasme de la cellule. Après quoi, le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques. Ce processus est appelé Trans-activation et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes (*Fig. 04*). Le mécanisme opposé est appelé Trans-répression. Le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles. Les glucocorticoïdes sont capables d'empêcher la transcription de tous les gènes immuns, incluant celui codant IL-2 (Barnes, 1998).

Les glucocorticoïdes ordinaires ne font pas de différence entre la Trans-activation et Trans-répression, et influencent à la fois les gènes immuns "voulus" et ceux "non voulus" régulant les fonctions métaboliques et cardiovasculaires. Actuellement, les efforts de recherche visent à découvrir des glucocorticoïdes agissant sélectivement qui seraient capables de ne réprimer que le système immunitaire (Henzen, 2003).

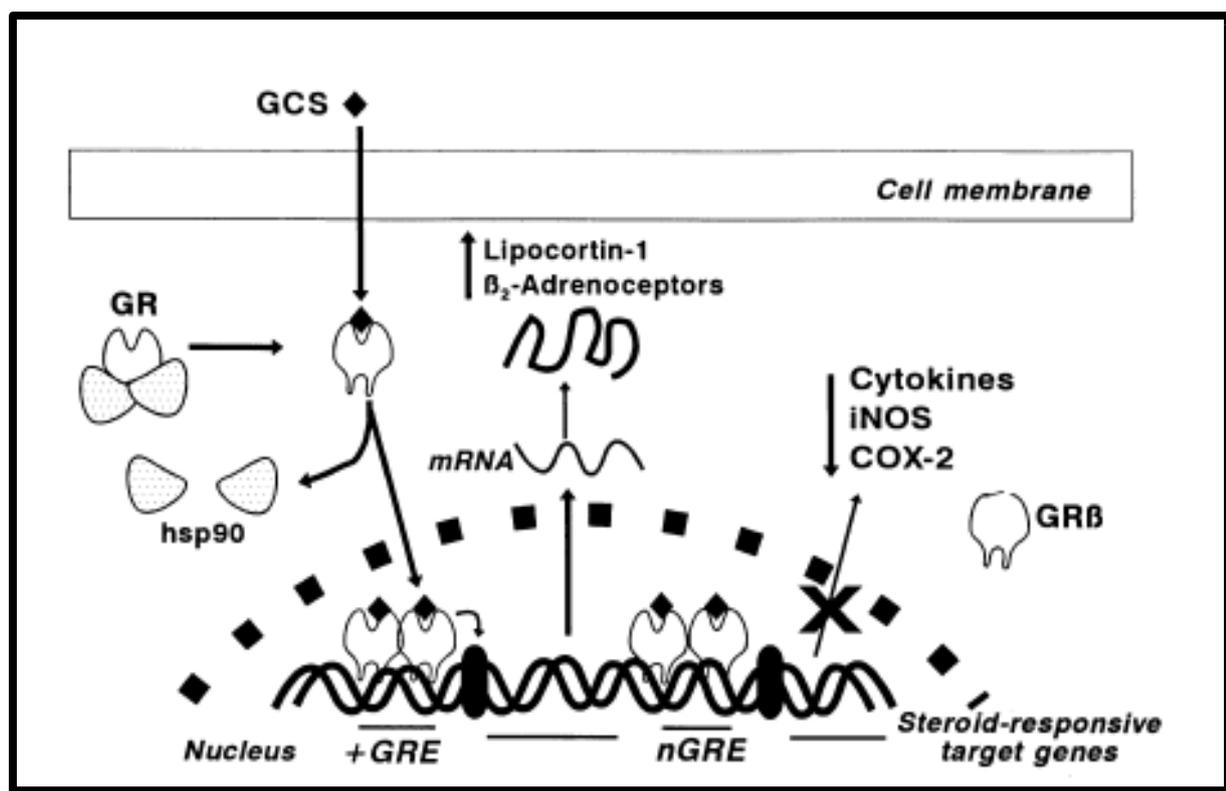


Figure 04 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Barnes, 1998).

Comme pour les AINS, l'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables. Le risque d'apparition de ces effets indésirables s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement et l'augmentation de la posologie. Divers troubles peuvent être observés. Ces troubles peuvent être aigus tel que l'hypertension artérielle, la dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement, l'euphorie avec insomnie allant jusqu'à une psychose aiguë et l'apparition d'ulcères gastroduodénaux. Des troubles chroniques peuvent aussi se manifester tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids (Henzen, 2003).

6.3. Anti-inflammatoire d'origine végétale:

Les plantes médicinales sont très utilisées en médecine traditionnelle à travers le monde pour le soulagement des maladies inflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, la bronchite, l'eczéma, l'arthrose, la goutte, la rhinite allergique, les ulcères gastriques et duodénaux (Setty et Sigal, 2005 ; Wiart, 2006). Quelques exemples de plantes douées d'activités anti-inflammatoires sont cités dans le *tab 04*.

Le nombre de composés phytochimiques, trouvés dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoires. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes. (Ferradji, 2011)

Tableau 04: Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires (Barnes, 1998 ; Erdemoglu *et al.*, 2003 ; Setty et Sigal, 2005).

Nom scientifique	Famille	Partie utilisée	Nom commun	Utilisation
Zingiber officinale	Zingiberaceae	Rhizome	Gingembre	arthrose, migraine, douleurs rhumatismales
Helleborus orientalis	Ranunculaceae	Racines	lenten-rose	oedèmes, douleurs rhumatismales
Urtica dioica	Urticaceae	feuilles racines	Ortie	rhinite allergique, eczéma goutte, douleurs rhumatismales
Laurocerasus officinalis R.	Rosaceae	Feuilles	Laurier	fièvre, pharyngite, douleurs d'estomac, hémorroïdes
Curcuma longa	Zingiberaceae	Graines Rhizome	Curcuma	douleurs rhumatismales, lupus systémique, psoriasis, infections rénales

Des études menées *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'effet anti-inflammatoire d'un grand nombre de ces plantes ainsi que le mécanisme d'action de plusieurs d'entre elles. Les substances actives des plantes peuvent agir à plusieurs niveaux de la réaction inflammatoire en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique, les mécanismes de transduction du signal impliqués dans l'activation des cellules inflammatoires, la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, l'expression des molécules d'adhésion, l'activation du facteur nucléaire kappa-B et la production des espèces oxygénées réactives (Dowiejua et Zeitlin, 1993).

II. La plante *Zygophyllum gaetulum*:

Zygophyllum gaetulum (zygophyllaceae) (Zg), connue aussi sous le nom de *Tetraena gaetula* (Belser et Chase, 2003), est une plante endémique au Sahara de l'Algérie et du Maroc où elle est appelée Aggaya ou El barraya (Ait El Cadi *et al.*, 2012). Cette plante est largement distribuée dans les régions arides et semi-arides, les terrains salés et les pâturages désertiques (Sheahan *et al.*, 2000 ; Jaouhari *et al.*, 1999), elle pousse sur les sols sableux ou les salins plates, la plante pousse dans des conditions climatiques sévères avec des précipitations moyennes de 100 mm/an, (Abi faraj, 2005) (**Fig. 5 et 6**), elle est aussi caractéristique des régions de l'Afrique du nord et de la région méridionale dont les îles canaries. (Berzou, 2013).



Figure 05: La plante *zygophyllum gaetulum*.



Figure 06: *Zygophyllum gaetulum* dans les sols sableux.

1. Classification de la plante:

Les Zygophyllacées: constituent une famille avec d'environ 500 espèces et 25 genres (Ozenda, 1997). Les *zygophyllacées* ont divisé en sept sous familles : *Peganoideae*, *Tetradiclidoideae*, *Morkillioideae*, *Augeoideae*, *Zygophylloideae*, *Nitrarioideae*, et *Balanitoideae* (Sheahan *et al.*, 1996).

Les Zygophylloideae: constituent la sous famille la plus large avec 180 espèces regroupées en 4 genres: *Augea*, *Tetraena*, *Fagonia*, et *Zygophyllum* (Ayad, 2008).

Le Zygophyllum: numériquement le plus important de la famille, comprend une certaine d'espèces (*Simplex*, *Album*, *Cornutum*, *Eichwaldii*, *Gaetulum*, *Geslini*.....) des désert et des steppes du vieux mondes. (Belguidoum, 2012).

La classification de la plante selon QUEZEL

Règne : plante

Embranchement: Spermaphytes

Sous-embranchement: Angiospermes

Division: Magnoliophyta

Classe: Magnoliopsida

Ordre: Zygophyllale

Famille: Zygophyllaceae

Genre: Zygophyllum

Espèce: *Zygophyllum Gaetulum*

2. Aspect botanique de la plante:

Le *Zygophyllum gaetulum* est un petit sous-arbrisseau vivace des steppes désertique, et de taille intermédiaire de 50cm (Abi faraj, 2005), intenses ramification des branches, bien vert et compacte qui peut atteindre 25-30 cm de hauteur, les jeunes pousses sont minces et son couverts de poils blancs, ses branches sont flexibles, cassantes et articulés (Berzou, 2013) (**Fig. 7**).



Figure 07: *Zygophyllum gaetulum*.

Les feuilles: sont petites, allongées, cylindriques, composées de deux folioles charnus (stipule) à la base de 1,5cm de longueur (Abi faraj, 2005), très succulents, de couleur rose-violet, également couvertes de poils blancs. (Benhouhou, 2011), (**fig. 8**).

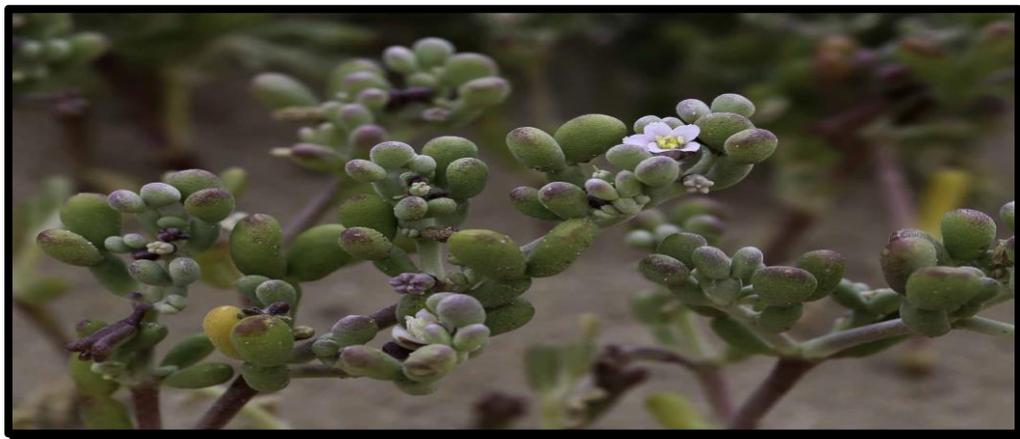


Figure 08: les feuilles de *Zygophyllum gaetulum*

Les fleurs: portées sur un petit pédoncule velu, sont minuscules de 5mm de longueur, ovoïdes, avec 5 pétales blancs. Les fleurs sont habituellement au printemps, mais a été observé en fleurs à l'automne (Abi faraj, 2005), (**Fig. 9**).



Figure 09: Les fleurs de *Zygochloa gaetulum*.

Le fruit: sont en forme cloche, à une base tubulaire qui s'élargit vers le haut avec 5 lobes et est approximativement 2cm long (Abi faraj, 2005), (**Fig. 10**).



Figure 10: La forme du fruit de *Zygochloa gaetulum*.

3. Usage thérapeutique traditionnel:

Le *Zygophyllum gaetulum* ou El Aggaya est très utilisée en Algérie, exactement les régions désertiques (nord-ouest/sud-ouest), et au Maroc (la région de zogara) comme condiment dans la cuisine (Jaouhari *et al.*, 1999) mais principalement en médecine traditionnelle pour ses multiples vertus, elle agit essentiellement comme antidiabétique (l'effet hypoglycémiant de ses feuilles rend la plante comme pour ses propriétés anti-diabète ses dernier sont bien connus par les nomades dans la zone de sa distribution) (Abi faraj, 2005), anti-inflammatoire, antispasmodique et anti-diarrhéique (Khabbel *et al.*, 2006), elle est également connue pour ses propriétés anti-eczéma, et aussi utilisée comme un bon remède pour les douleurs de l'estomac. Le *Zygophyllum gaetulum* possède aussi des effets antidépresseur, antipyrétique et analgésique (Capasso *et al.*, 1998 ; Larhsini *et al.*, 2002). Les têtes de fleurs séchées servent à faire boisson rafraîchissante ou à ajouter au thé (Abi faraj, 2005). Les graines en poudre sont indiquées contre les affections du tube digestif (EL hafian *et al.*, 2014).

A Tindouf, *Zygophyllum gaetulum* est utilisée principalement contre le diabète sucré, elle est aussi utilisée pour soigner les brûlures, en mélanger la poudre de ses graines à la poudre des graines de *Carum carvi* (karwya), les feuilles de *Centaurea maroccana* (Tafagha) suspendu dans un mélange de lait, eau et huile d'olivier sont utilisées par voie orale pour soigner les douleurs gastro-intestinales.

4. Activité biologique de la plante:

Zygophyllum gaetulum est une plante désertique populaire en médecine traditionnelle, elle est largement utilisée dans le traitement des brûlures et des maladies anti-inflammatoire (Jaouhari *et al.*, 2000). plusieurs travaux scientifique ont confirmée certaines activités de *Zygophyllum gaetulum* telles que l'activité analgésique, anti-oxydante (Jaouhari *et al.*, 1999 ; Jaouhari *et al.*, 2000), antispasmodique (Ait el cadi *et al.*, 2008), antipyrétique (Capasso *et al.*, 1998 ; Larhsini *et al.*, 2002 ; Khabbal *et al.*, 2006) anti-hypertensive (Tahraoui *et al.*, 2007), possédé aussi des effets antidépresseur, anti-eczéma (Capasso *et al.*, 1998 ; Larhsini *et al.*, 2002 ; El hamsas el youbi *et al.*, 2010), *Zygophyllum gaetulum* est un bon remède pour les douleurs de l'estomac (Bellakadhar *et al.*, 1981). L'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum* connue comme antidiabétique est très utilisés dans le traitement des diarrhées (Ait El Cadi *et al.*, 2008).

Des études phytochimiques réalisées sur les extraits des feuilles de *Zygophyllum gaetulum* ont permis la séparation et l'identification de plusieurs composés bioactifs, tels que les stérols, les flavonoïdes, les saponines et les tanins (Rhajaoui *et al.*, 2003), qui n'ont aucun effet toxique mais avec des activité biologiques intéressant (Skim *et al.*, 1999).

La partie expérimentale de ce travail a été réalisée au niveau du laboratoire d'immunologie de l'Université 8 Mai 1945 de Guelma, Département de Biologie. Cependant, les résultats relatifs à la formule de numération sanguine (FNS) ont été fournis par laboratoire d'analyses médicales de Dr KHELIFIA BILAL à la wilaya de Guelma, la FNS est réalisée automatiquement grâce à un appareil appelé : automate.

1. Matériel:

1.1. Animaux:

L'étude a été réalisée sur des souris mâles et femelles *Swiss albinos* (**fig. 11**), pesant entre 25 et 35 g, fournis par l'institut pasteur d'Alger. Les animaux ont été placés dans des cages en polypropylène ou ils ont accès libre à l'eau et alimentation. Les animaux ont été utilisés pour l'étude *in vivo* après une période d'adaptation de 7 jours.



Figure 11: Souris *Swiss albinos*

1.2. Matériel végétal:

La plante *Zygophyllum gaetulum*, étudiée dans cette approche provient du Sahara algérien. Cette espèce a été identifiée d'après (Ozenda, 1977-A-). La cueillette des échantillons de *Zy. gaetulum* a été faite au mois de février 2017 dans la région de Tindouf. La plante a été nettoyée et séchée à l'abri de la lumière du soleil et à température ambiante puis moulue jusqu'à l'obtention d'une poudre fine de couleur verte. La poudre est préparée juste avant l'extraction.

1.3. Réactifs:

Les réactifs chimiques utilisés dans la présente étude sont:

- Indométacine
- Xylène

1.4.Appareils:

- Papier filtre
- Rota vapeur
- Balance électronique
- Microscope
- Lyophilisateur
- Automate (Mindray BC-3000 plus) (FNS)
- Agitateur magnétique
- PH metre

1.5. Solutions de travail :

- NaCl 0.9% : préparé dans du 1000ml eau distillée
- Solution tampon PBS : préparée en mélangeant progressivement dans l'eau distillée (1000ml), 1.15g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.2g de $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et 0.2g de KcL jusqu'à obtention d'un pH égale à 7.4. le mélange obtenu est ensuite supplémenté par du NaCl (8g).
- Les solutions des extraits aqueux de *Zygophyllum gaetulum* et l'indométacine utilisées dans les essais *in vivo* sont fraîchement dans du NaCl 0.9%.

2. Méthodes :

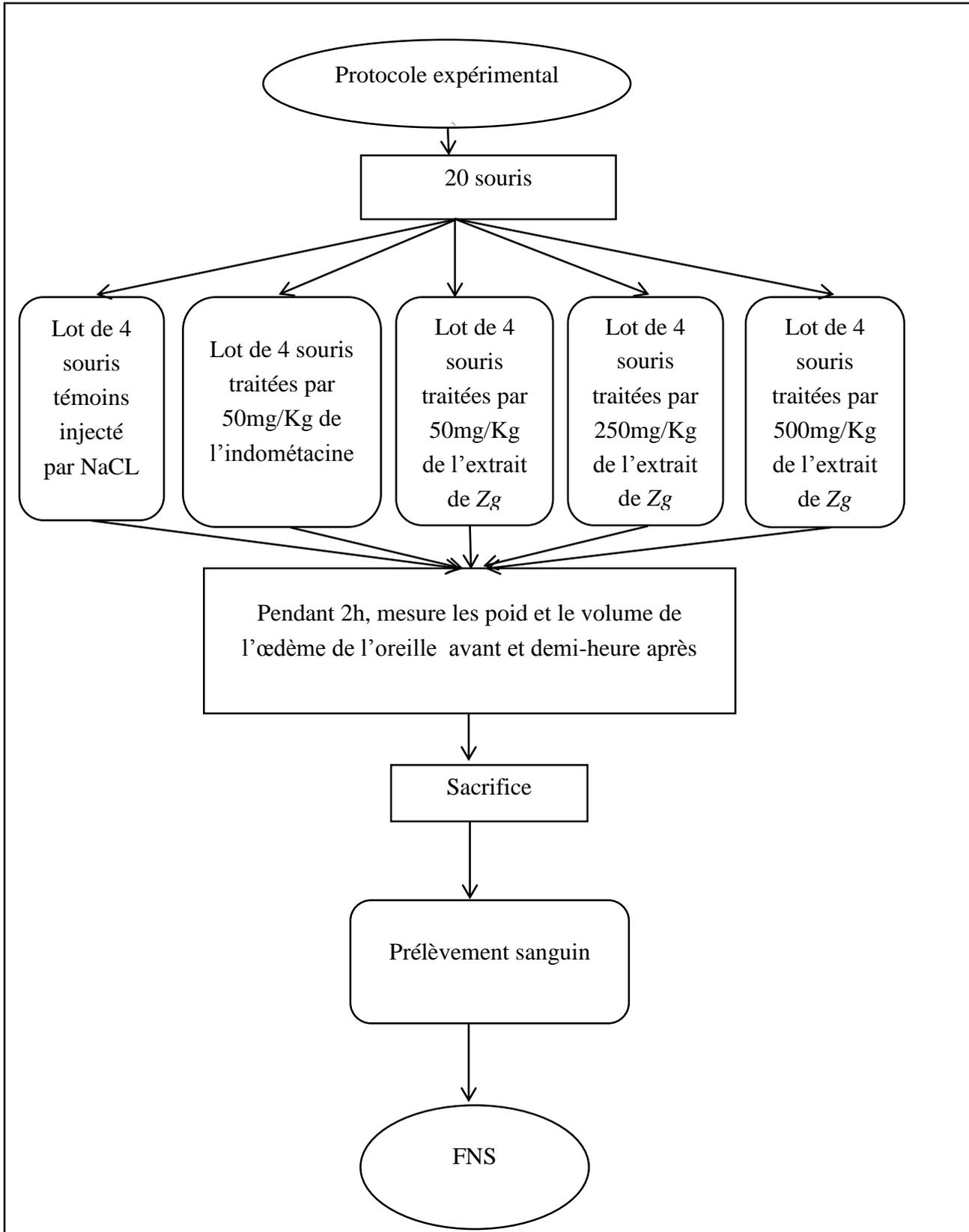


Figure 12: Schéma résumant le protocole expérimental suivi.

2.1. Préparation de l'extrait aqueux:

L'extrait aqueux est préparé selon la méthode de Ferreira et ses collaborateurs (2006). Brièvement, Après séchage dans un endroit sec et aéré, à l'abri de la lumière du soleil, la plante est broyée entièrement, puis pesée (100 g). La matière végétale obtenue est mise à bouillir sous agitation pendant 30 minutes dans de l'eau distillée (100 g/ 100 ml), Le décocté obtenu est refroidi puis, et le filtrat obtenu congelé (-70°C), puis lyophilisé (lyophilisateur Christ Alpha 1-2 LD), La poudre obtenue est conservé à 4°C jusqu'à utilisation. Le rendement de l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum gaetulum* (Zg) est de 20.76% (fig. 13).

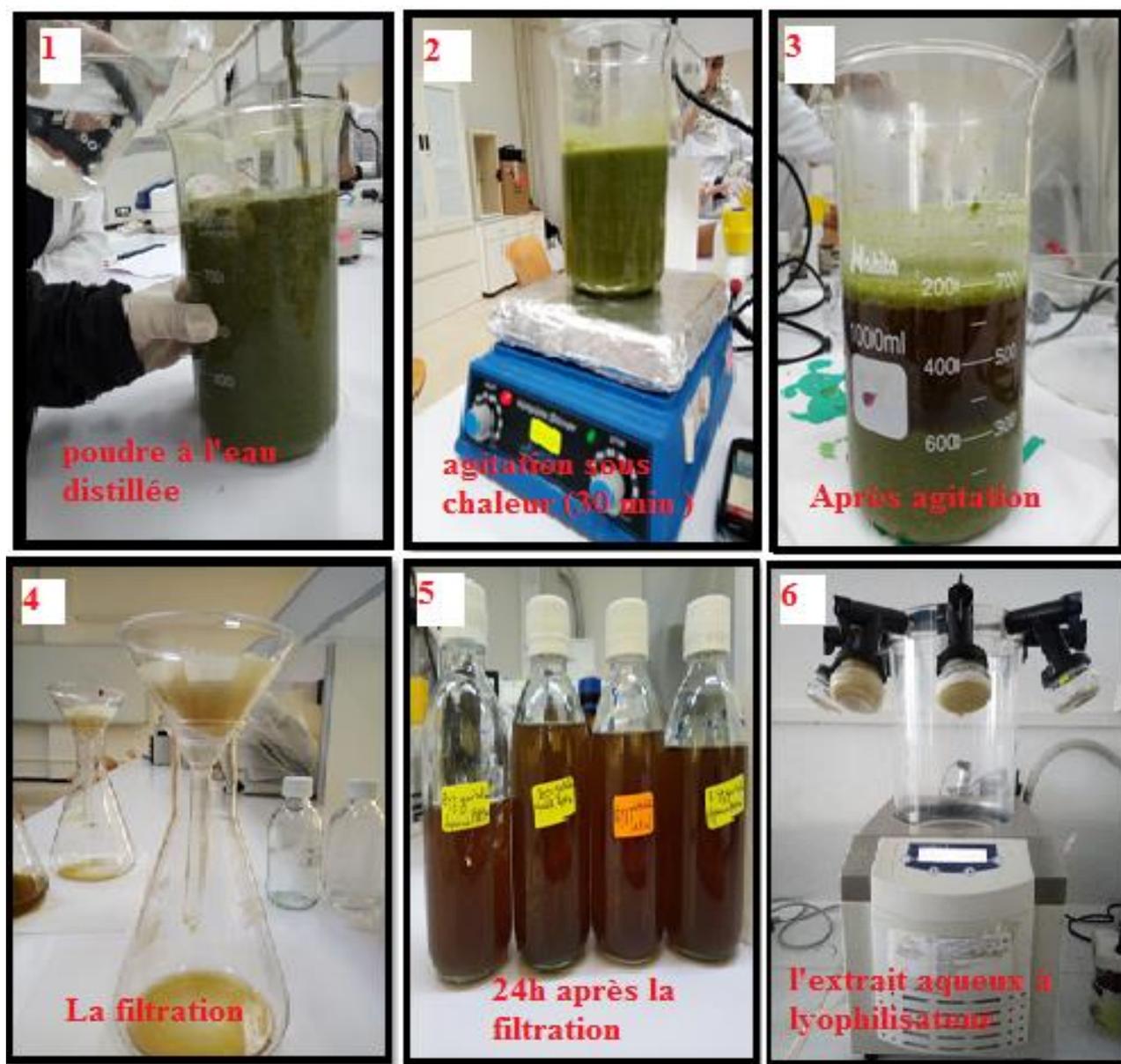


Figure 13: La préparation de l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum*.

2.2. Activité anti-inflammatoires *in vivo*:

2.2.1. Œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris:

Pour évaluer l'effet anti-œdémateux de l'extrait aqueux de la partie aérienne de *Zygophyllum gaetulum*, l'œdème de l'oreille est induit par le xylène selon la méthode de Rotelli et ses collaborateurs(2003) .Cinq groupes de souris sont utilisés dans ce test :

les souris des groupes traités reçoivent 500, 250,et 50mg/kg de l'extrait aqueux et 50mg/kg de l'indométacine (anti-inflammatoire de référence) respectivement par voie orale (**fig. 14**), une deux heure avant l'induction de l'œdème alors que les souris du groupe témoin reçoivent 1 ml d'une solution de NaCl 0,9%. L'œdème de l'oreille est induit par l'application topique de 30µl de xylène sur la face interne de l'oreille droite de chaque souris des 5 groupes à l'aide d'une micropipette (**fig. 15**). l'épaisseur de l'oreille est mesurée avant et une demi-heure après l'induction de l'inflammation par un pied à coulisse digital (Delaporte *et al.*, 2004)(**fig. 16**). La différence de l'épaisseur avant et après l'application du xylène est calculée le pourcentage d'inhibition de l'œdème est défini par rapport au groupe témoin selon la formule suivante :

$$\% \text{inhibition} = (n \text{ témoin} - n \text{ traité} / n \text{ témoin}) \times 100$$



Figure 14: Administration du traitement



Figure 15: Application du xylène



Figure 16: Mesure de l'œdème de l'oreille.

2.2.2. Numération des cellules dans le sang:

La capacité de l'extrait de *Zygodhylum gaetulum* à stimuler les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire est évaluée en effectuant une FNS (Formule Numération Sanguine). Après traitement, les souris sont sacrifiées (afin de récolte le maximum de sang) (*fig. 17*), et le sang est récupéré dans des tubes à EDTA (*fig. 18*), et analysé dans un laboratoire d'analyse médicales. La FNS permet de donner le taux des éléments figurés du sang y compris les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire (les plaquettes, globules Blancs, granulocytes, neutrophiles, eosinophiles, basophiles, monocytes et lymphocytes).



Figure 17: Sacrifice d'une souris.



Figure 18: Prélèvement sanguin.

2.3. Analyses statistiques:

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM de trois expériences indépendantes. L'analyse de variance par One-way ANOVA suivie par le test de Tukey pour les comparaisons multiples est effectuée en utilisant la version 5.0 de GraphPad Prism pour Windows (GraphPad Software, San Diego, CA). Le seuil de signification est fixé à $p < 0.05$.

I. Résultats:

1. Préparation de l'extrait aqueux de *Zygodphyllum gaetulum*:

Le rendement de l'extraction aqueuse est de 20,76 % pour le poids sec de la plante étudiée.

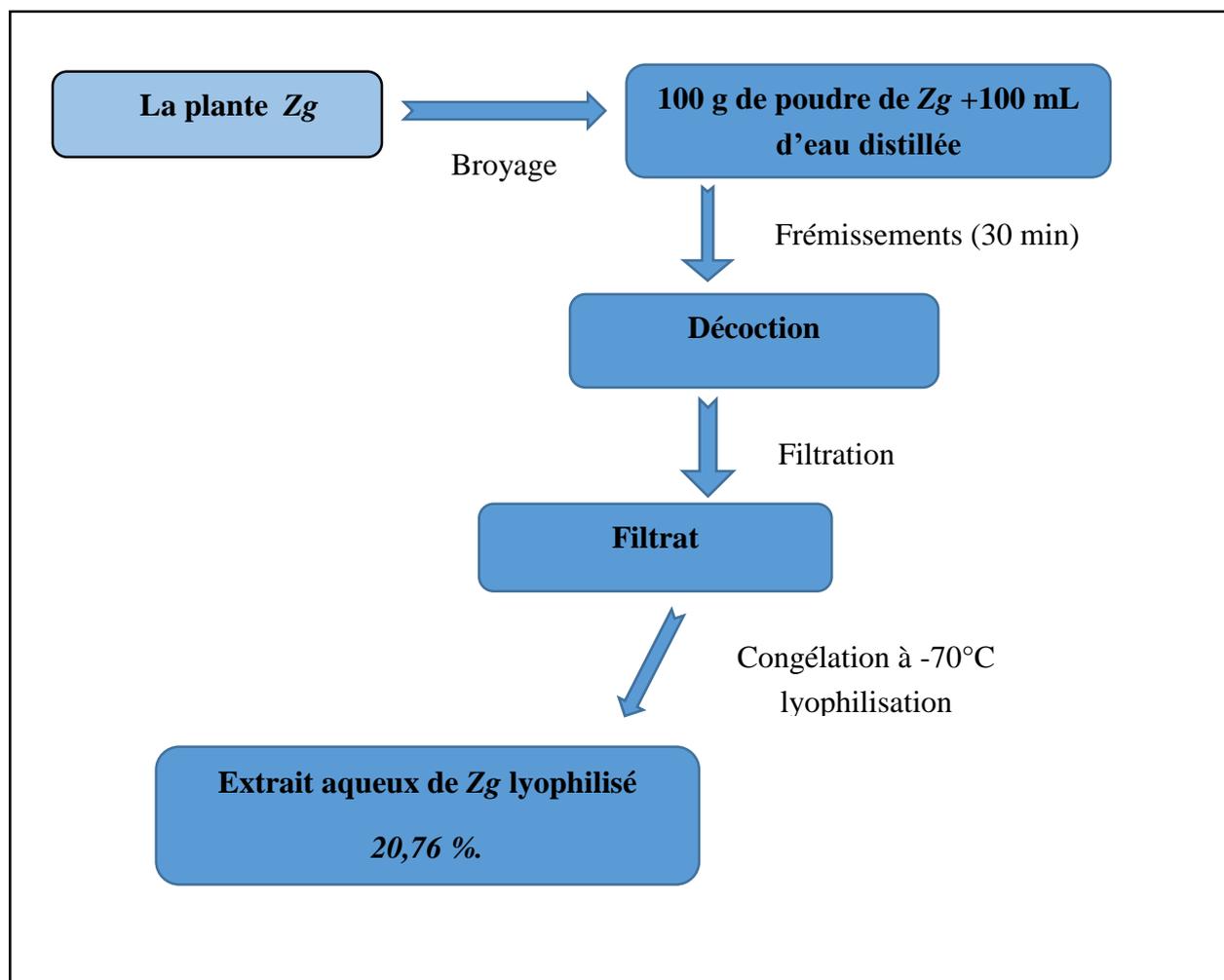


Figure 19 : Préparation de l'extrait aqueux de *Zygodphyllum gaetulum*

2. Activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait de *Zygodphyllum gaetulum*:

2.1. Effet de l'extrait de *Zygodphyllum gaetulum* sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris:

Afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de Zg, l'œdème de l'oreille de souris induit par le xylène a été utilisé. Ce modèle, consiste en l'application locale de 30 µl de xylène pur sur l'oreille droite de la souris, qui après une heure provoque une inflammation caractérisée par le développement rapide d'un œdème, ce dernier atteint son maximum au bout d'une demi-heure (Lua

et al., 2006). La réponse œdémateuse est ensuite quantifiée par mesure de l'épaisseur du pavillon de l'oreille à l'aide d'un pied à coulisse numérique.

Les souris du groupe témoin (groupe non Traité) qui ont reçu par voie orale, 1 ml de sérum physiologique (véhicule) deux heures avant l'application du xylène ont développé au bout d'une demi-heure un œdème caractérisé par une augmentation de l'épaisseur de l'oreille. L'épaisseur obtenue est de $0,046 \pm 0.006$ mm.

L'administration de 50mg/Kg de l'indométacine par voie orale deux heures avant l'induction de l'œdème provoque une diminution significative ($p < 0.005$) de l'œdème de l'oreille comparé à celui des souris du groupe témoin. L'œdème de l'oreille a été ainsi réduit d'environ 77,78 % par rapport aux souris du groupe témoin (**Fig. 20**).

Le traitement des souris par la dose la plus élevée, 500 mg/Kg, de l'extrait aqueux de Zg par voie orale induit une atténuation significative ($p < 0.005$) de l'inflammation par rapport aux souris du groupe témoin, cette inhibition est de 59,78 % (**fig.20**). Un effet anti-inflammatoire plus faible comparé à celui de l'indométacine, la différence entre les deux n'est pas significative (**fig.21**).

Le traitement par 250 et 50 mg/Kg de l'extrait aqueux provoque une réduction significative ($p < 0.05$) de l'inflammation. Comparé au témoin, cette inhibition est respectivement de 44,89 % et 43,89 % pour les doses 250 et 50 mg/Kg de l'extrait aqueux (**fig.20**). L'effet anti-inflammatoire des deux doses n'est pas significativement différent de celui de l'indométacine (**fig.21**).

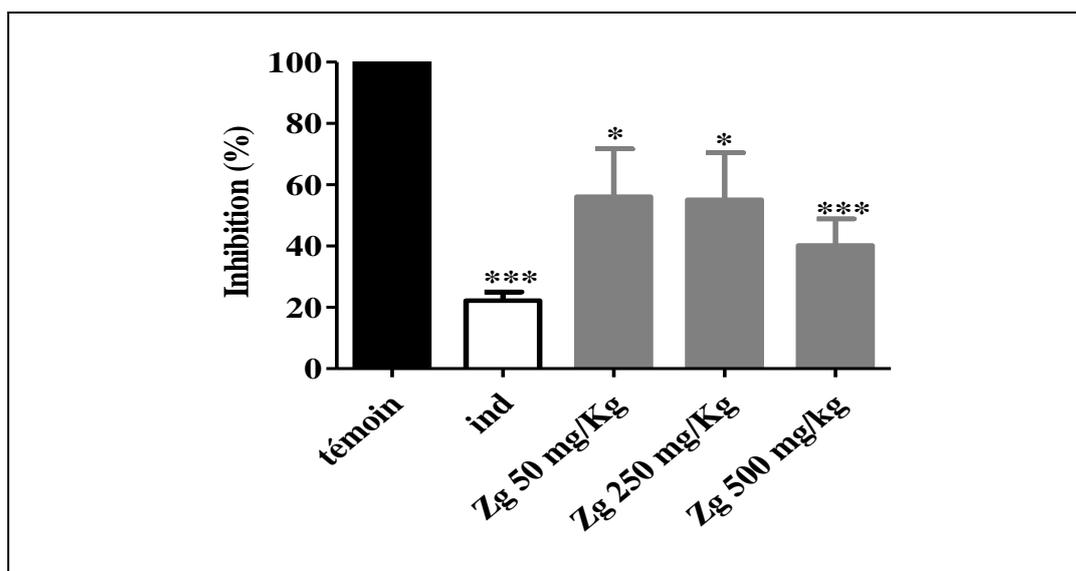


Figure 20: Effet de l'extrait aqueux de *Zygodium gaetulum* sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris. L'œdème est induit par l'application topique de 30 μ l de xylène sur la face interne de l'oreille droite. Les groupes de souris sont prétraités oralement par l'indométacine (ind) ou par l'extrait aqueux de Zg a des doses de 50, 250 et 500 mg/Kg respectivement. Le groupe de souris témoin reçoit du NaCl 0.9%. Les résultats sont représentés en pourcentage d'inhibition de l'œdème par rapport au témoin. Les valeurs sont une moyenne de 3 à 4 expériences indépendantes \pm SEM. * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,005$.

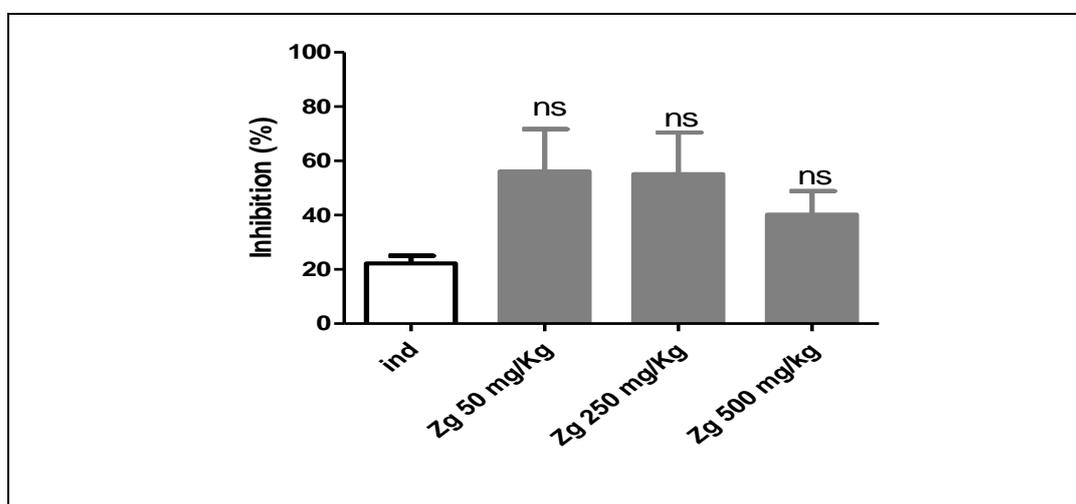


Figure 21: Effet de l'extrait aqueux de *Zygodium gaetulum* sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris. L'œdème est induit par l'application topique de 30 μ l de xylène sur la face interne de l'oreille droite. Les groupes de souris sont prétraités oralement par l'indométacine (ind) ou par l'extrait aqueux de Zg a des doses de 50, 250 et 500 mg/Kg respectivement. Le groupe de souris témoin reçoit du NaCl 0.9%. Les valeurs sont une moyenne de 3 à 4 expériences indépendantes \pm SEM. NS : non significatif.

2.2. Numération des cellules dans le sang:

Le deuxième test utilisé pour évaluer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait *in vivo* est la formule numération sanguine (FNS), après 24h de traitement des souris par les différentes doses de l'extrait aqueux de Zg, 50 µg/kg de l'indométacine ou 1 ml de NaCl 0,9 %, le sang est recueilli et analysé par un automate a FNS afin de quantifier le taux des cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Les résultats obtenus sont les suivants pour les différentes cellules:

➤ Lymphocytes:

Une augmentation significative du taux de lymphocytes comparée au témoin est observée chez les souris traitées, cette augmentation est respectivement de 7.66, 4.00, 30.00 et 13,76 pour l'indométacine, la dose 50, 250 et 500 mg/kg de l'extrait aqueux de Zg. (**fig. 22**).

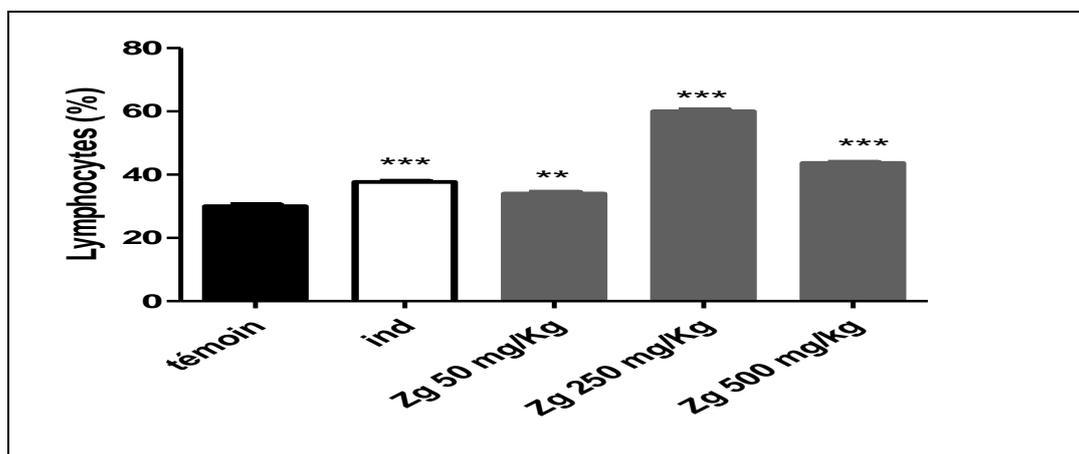


Figure 22: Taux des lymphocytes circulants dans le sang des souris. Après 24h de traitement des souris par les différentes doses de l'extrait aqueux de Zg, 50 µg/kg de l'indométacine (ind) ou 1 ml de NaCl 0,9, le taux des lymphocytes est évalué par FNS. Les valeurs sont une moyenne de 3 à 4 expériences indépendantes \pm SEM. ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.005$.

➤ Plaquettes:

Aucun effet significatif n'est observé concernant le taux des plaquettes des souris traitées par l'indométacine ou par les différentes doses de l'extrait aqueux de Zg comparé au témoin (**fig. 23**).

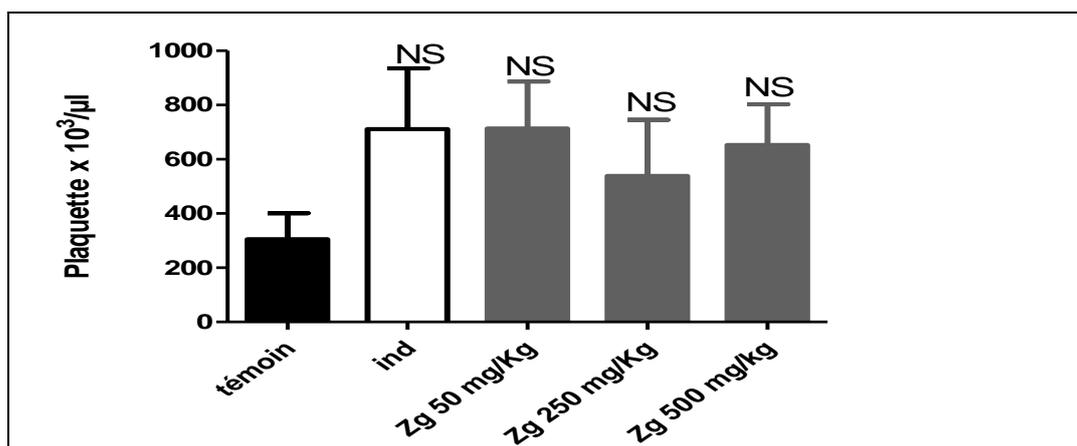


Figure 23: Taux des plaquettes circulants dans le sang des souris. Après 24h de traitement des souris par les différentes doses de l'extrait aqueux de Zg, 50 µg/kg de l'indométacine ou 1 ml de NaCl 0,9, le taux des plaquettes est évalué par FNS. Les valeurs sont une moyenne de 3 à 4 expériences indépendantes ± SEM. NS: non significatif.

➤ Monocytes:

Une diminution significative ($p < 0.005$) du taux des Monocytes est observée avec les souris traitées par l'indométacine et par les doses 50, 250 et 500 mg/Kg de l'extrait aqueux de Zg comparé au témoin (IND : 11,00 % ; Zg 50 mg/kg: 28,00 % ; Zg 250 mg/kg: 29,67 % ; Zg500 mg/kg: 17,33 %)(*fig. 24*).

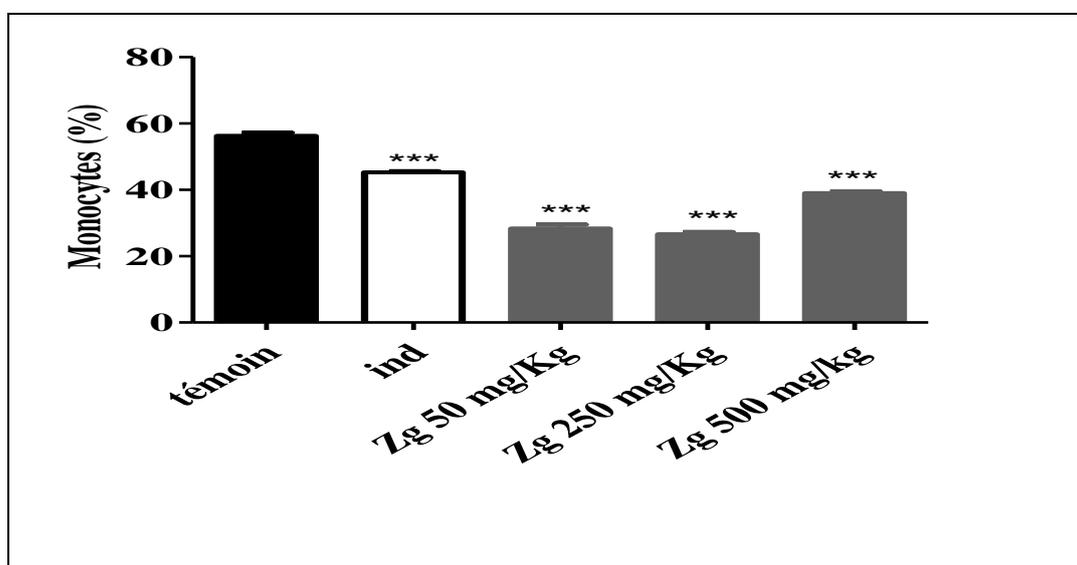
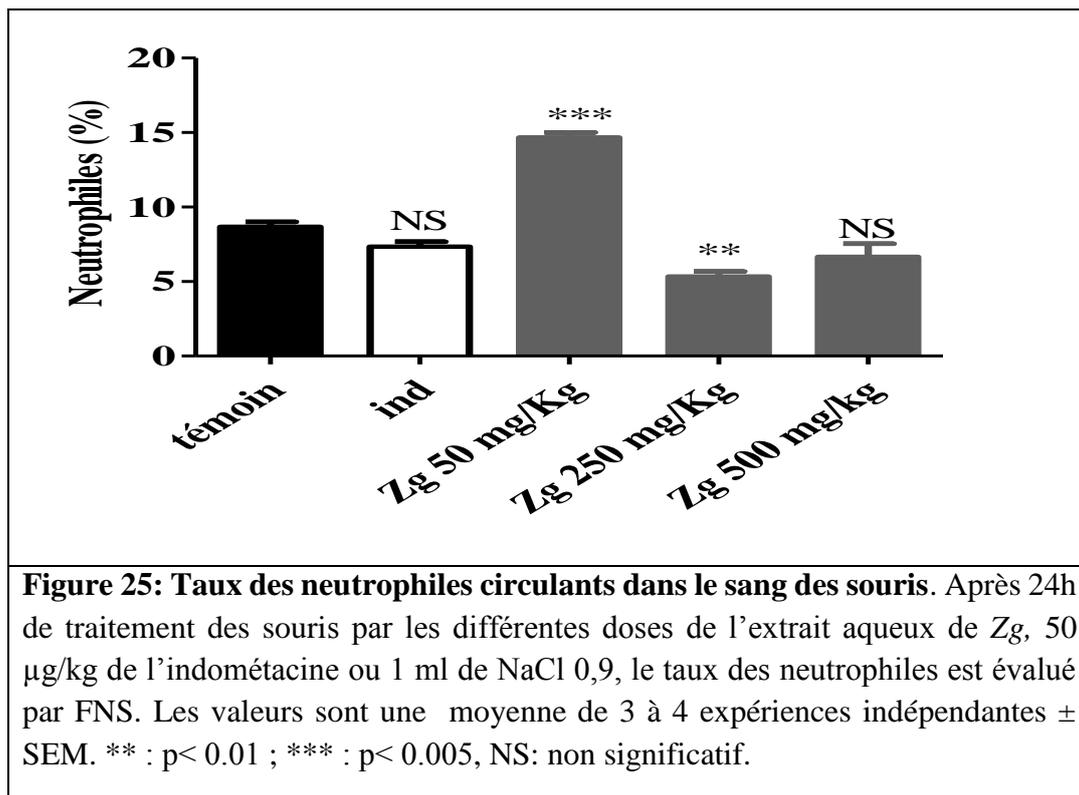


Figure 24: Taux des monocytes circulants dans le sang des souris. Après 24h de traitement des souris par les différentes doses de l'extrait aqueux de Zg, 50 µg/kg de l'indométacine ou 1 ml de NaCl 0,9, le taux des monocytes est évalué par FNS. Les valeurs sont une moyenne de 3 à 4 expériences indépendantes ± SEM. *** : $p < 0.005$.

➤ Neutrophiles:

Le résultat illustré dans la *fig. 25* montre une diminution non significative du taux de Neutrophiles chez les souris traitées par l'indométacine et par la dose 500 mg /Kg de l'extrait aqueux de Zg par rapport au témoin, par contre cette diminution est significative chez les souris traitées par les doses 50 mg/Kg ($p < 0.005$) et 250 mg/Kg ($p < 0.01$) de l'extrait aqueux.



➤ Basophiles:

La *fig. 26* montre que le taux des basophiles est de 0 % chez les souris témoin. Par contre un taux de 5,66 %, 10, 00 %, 3,00 % et 8,66 % est observé avec les souris traité par l'indométacine, 50, 250 ou 500 mg/kg de l'extrait aqueux respectivement.

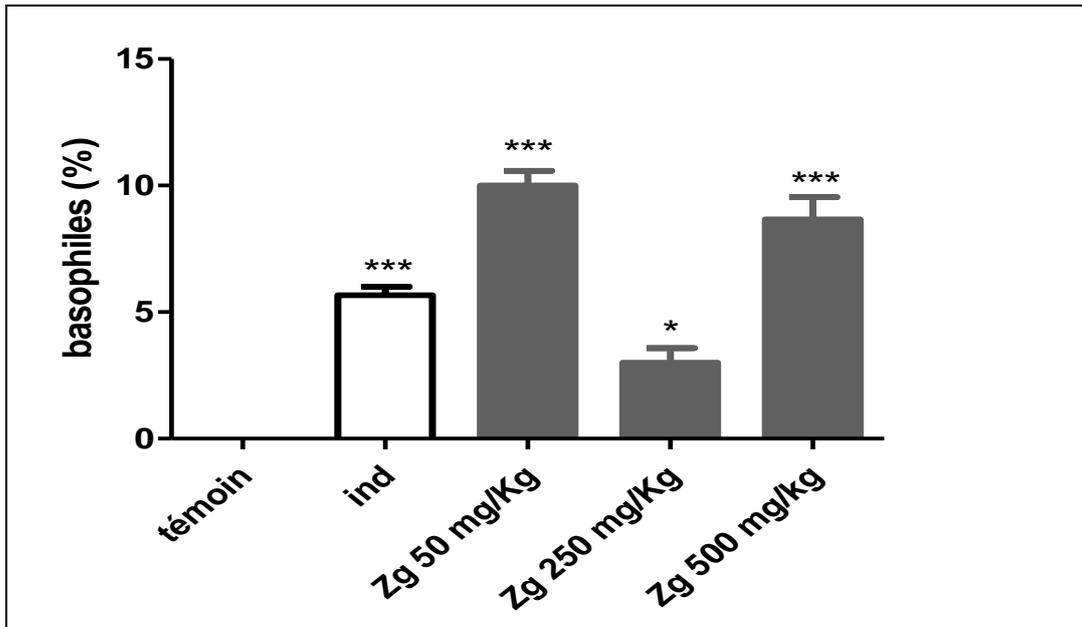


Figure 26: Taux des basophiles circulants dans le sang des souris. Après 24h de traitement des souris par les différentes doses de l'extrait aqueux de Zg, 50 µg/kg de l'indométacine ou 1 ml de NaCl 0,9, le taux des basophiles est évalué par FNS. Les valeurs sont une moyenne de 3 à 4 expériences indépendantes ± SEM. ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.005$.

II. Discussion:

Les plantes médicinales jouent un rôle important dans la prévention de plusieurs pathologies (Adisakwattana *et al.*, 2012). En effet, de nombreuses études ont rapporté les effets bénéfiques des extraits naturels tels que les plantes et/ou leurs produits sur l'inflammation. La présente étude a pour but de mettre en évidence les effets anti-inflammatoires de l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum* (Zg), extrait à l'eau chaude à partir de la partie aérienne de la plante, sur l'œdème de l'oreille provoqué par le xylène chez les souris et de mettre en évidence sur quel type de cellules impliquée dans la réponse inflammatoire agit cet extrait.

1. Préparation de l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum*:

L'extrait aqueux de Zg a été préparé selon la méthode traditionnelle de Ferreira et ses collaborateurs 2006, qui consiste à faire bouillir la poudre de la plante pendant 20 min dans de l'eau distillée. La poudre de la plante a été utilisée au lieu de la plante entière pour permettre une extraction plus efficace. Toutefois l'eau n'est pas le solvant idéal pour plusieurs constituants bioactifs des plantes. Elle permet d'extraire préférentiellement les composés polaires. A température élevée, l'eau peut aussi extraire quelques composés amphiphile. L'utilisation de l'extrait aqueux en médecine traditionnelle est expliquée par la simplicité de l'extraction et de l'innocuité de l'eau, et en plus l'eau est le solvant qui permet une bonne extraction des différentes familles de molécules chimiques. Le rendement de l'extraction est 20.76%. Un rendement relativement inférieur à celui obtenu par Ait El Cadi et ses collaborateurs (2012) et par Khabbal et ses collaborateurs (2006) qui ont estimé le rendement de l'extraction à 29 %.

2. Activité anti-inflammatoire in vivo de l'extrait aqueux de Zg:

2.1. Effet de l'extrait aqueux de Zg sur l'œdème de l'oreille:

L'inflammation aigüe est caractérisée par des symptômes classiques, comme la chaleur, la rougeur, le gonflement et la douleur. La mesure de l'œdème est donc un excellent outil pour la quantification de l'inflammation cutanée, induite par les agents phlogistique comme l'xylène. L'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris qui est un modèle d'inflammation aiguë important, a été utilisé pour évaluer l'effet anti-œdémateux de l'extrait aqueux de Zg. L'œdème de l'oreille induit par le xylène est un modèle expérimental reproductible et concède une bonne valeur prédictive pour le criblage des agents anti-inflammatoires (Lu *et al.*, 2005 ; Cabrini *et al.*, 2011).

L'application du xylène sur l'oreille induit une accumulation de liquide conduisant à la formation d'un œdème qui est caractéristique de l'inflammation aiguë (Okoli *et al.*, 2007).

L'épaisseur de l'œdème atteint son maximum 30 minutes après l'application du xylène (Lua *et al.*, 2006). L'extrait aqueux de Zg à un effet inhibiteur dose dépendant significatif sur l'œdème de l'oreille, La différence de l'épaisseur de l'oreille des souris avant et une demi-heure après l'application topique du xylène a été exploitée dans la présente étude pour évaluer l'effet anti-œdémateux de l'extrait aqueux de Zg.

L'utilisant l'œdème d'oreille induit par le xylène chez la souris et l'indométacine comme médicament de référence standard. C'est un préliminaire et simple modèle de dépistage de médicaments anti-inflammatoires potentiels, en particulier ceux qui inhibent la phospholipase A2. Le mécanisme moléculaire et cellulaire par lequel le xylène induit l'inflammation met en jeu les neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine qui suite à une stimulation, libèrent un nombre de médiateurs qui peuvent initier la réaction inflammatoire : la substance P et la calcitonine génèrent peptide CGPR dans la périphérie sont les principaux initiateurs de l'inflammation neurogénique (Rotelli *et al.*, 2003). Ce phénomène est connu sous le nom de l'inflammation neurogénique. Il induit une vasodilatation et une exsudation plasmatique en agissant sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins et les cellules endothéliales (Rotelli *et al.*, 2003), comme il peut activer directement les mastocytes et les autres cellules immunitaires. Il est également admis que les neurones sensoriels contiennent des cyclooxygénase capables de synthétiser les prostaglandines pro-inflammatoires (Richardson et Vasko, 2002).

Le traitement des souris par l'indométacine par voie orale réduit significativement (77,78 %) le développement de l'œdème de l'oreille comparé à celui des souris du groupe témoin. Li et ses collaborateurs (2008) et Ait El Cadi et ses collaborateurs (2012) ont rapporté un effet relativement similaire (51%, 82,46% respectivement). Le mécanisme d'action de l'indométacine sur l'inflammation est basé sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.

D'une manière similaire à l'indométacine, l'anti-inflammatoire de référence, le prétraitement des souris par l'extrait aqueux de Zg entraîne une inhibition dose dépendante significative du développement de l'œdème, avec un maximum d'inhibition de 59,79 % avec la dose la plus élevée utilisée (500 mg/kg). Cette inhibition peut être due à la réduction de la libération de la substance P ou à l'antagonisation de son action (Zhou *et al.*, 2008). Les résultats montrent clairement que les extraits aqueux de Zg ont exercé d'importants effets anti-inflammatoires contre l'œdème induit par le xylène. Nasri et ses collaborateurs (2017) ont rapporté un effet relativement similaire.

Ait El Cadi (2012) ont montré que L'extrait aqueux de *Z. gaetulum* a réduit l'augmentation l'œdème induit par la carragénine de la patte des rats albinos Wistar avec un pourcentage d'inhibition

de 47,48 % ($p < 0,01$), cela est dû à une activité inhibitrice vis-à-vis de la cyclooxygénase 2 responsable de la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.

2.2. Numération des cellules dans le sang:

Le deuxième test utilisé au cours de cette étude pour évaluer l'effet de l'extrait aqueux de Zg est la FNS, formule numération sanguine. Les cellules sanguines sont toutes les cellules qui peuvent être trouvées dans le sang. Ces cellules englobent: Les globules blancs, ou leucocytes, qui sont des cellules du système immunitaire, les hématies, ou globules rouges, qui transportent l'oxygène et les plaquettes, ou thrombocytes qui permettent la coagulation sanguine. Au cours de l'inflammation, les mastocytes et les leucocytes sont recrutés sur le site de la lésion, ce qui conduit à une "stimulation du métabolisme oxydatif", due à une assimilation accrue de l'oxygène et, par conséquent, une libération et une accumulation accrue d'espèces réactives de l'oxygène sur le site de dommage (Coussens et Werb, 2002; Hussain et al., 2003). D'autre part, les cellules inflammatoires produisent également des médiateurs solubles, tels que les métabolites de l'acide arachidonique ou linoléique, des cytokines et des chimiokines, qui agissent par le recrutement de cellules inflammatoires plus loin du site de la lésion et la production de plus d'espèces réactives.

Les résultats de la FNS montrent une augmentation significative de taux de lymphocytes par rapport aux souris témoin chez les souris traitées par les différentes doses de l'extrait aqueux de Zg, un effet similaire à celui de l'indométacine. Par contre une augmentation non significative des plaquettes est observée avec les différents traitements. Les plaquettes sanguines sont des cellules anucléées qui jouent un rôle majeur dans l'hémostase. Au-delà de cette fonction, elles possèdent une composante inflammatoire multifacette ; recouvrant la détection du signal de danger, la libération de cytokines et la migration leucocytaire. L'implication exacte des plaquettes dans le processus inflammatoire n'est pas encore bien décrite et pose de nombreuses questions. La majorité de ces questions reposent principalement sur l'induction de relargage des cytokines plaquettaires et la coopération des plaquettes avec les leucocytes. L'implication des plaquettes dans la réponse immunitaire a également été confortée par le fait qu'elles expriment des « Toll like Receptors » (TLR) fonctionnels, récepteurs clés dans la reconnaissance de motifs conservés à la surface des pathogènes (Garraud *et al.*, 2011). De par cette caractéristique les plaquettes pourraient alors être considérées comme des sentinelles de l'immunité innée. Les plaquettes interagissent également avec les leucocytes par un contact direct ou indirect *via* le fibrinogène (Gils *et al.*, 2009 ; Rondina *et al.*, 2013)

Une diminution significative des Monocytes est observée avec les souris traitées par l'indométacine et par les doses différentes de l'extrait aqueux de Zg comparé aux témoins. Les monocytes inflammatoires sont recrutés au site de l'inflammation suite à la libération de chimiokines

telles que CCL2 (Sebrina *et al.*, 2008, Serbina et Pamer, 2006). Les monocytes, ainsi recrutés au site infectieux, se différencient en macrophages qui complètent l'activité phagocytaire des neutrophiles. Ils sont également capables de phagocyter les neutrophiles sénescents et ont la capacité de présenter les antigènes aux lymphocytes T (Shi et Pamer, 2011). Les monocytes peuvent aussi se différencier en cellules dendritiques qui captent les antigènes et migrent dans les organes lymphoïdes secondaires pour les présenter aux lymphocytes T et mettre en route la réponse immunitaire adaptative.

La présente étude montre aussi une diminution non significative du taux de Neutrophiles chez les souris traitées par l'indométacine et par la dose 500 mg/Kg de l'extrait aqueux de Zg par rapport au témoin, par contre cette diminution est significative chez les souris traitées par les doses 50 mg/Kg et 250 mg/Kg de l'extrait aqueux. Les neutrophiles constituent un des puissants systèmes de défense contre les agents pathogènes et qui jouent un rôle primordial dans le processus inflammatoire. Arrivés au site enflammé par chimiotactisme, les neutrophiles neutralisent les agents agresseurs par la phagocytose, la libération des enzymes hydrolytiques et la production des espèces réactives de l'oxygène. Cependant, lorsque les mécanismes de régulation de ces différentes réponses échouent, le recrutement continu des neutrophiles vers le site inflammatoire et leur activation excessive causent des lésions tissulaires graves, qui sont à l'origine de nombreuses maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, la goutte, l'asthme, l'Alzheimer et le cancer. Vu l'implication des neutrophiles dans l'inflammation aiguë et chronique, la modulation des fonctions de ces prend part dans le traitement des maladies inflammatoires par les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, ainsi que par plusieurs plantes médicinales douées de propriétés anti-inflammatoires.

Le taux des basophiles augmente chez les souris traitées par les doses 50, 250 et 500 mg/Kg de l'extrait aqueux de Zg et par l'indométacine. Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'inflammation. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse.

Conclusion et perspectives:

Dans le présent travail, nous avons évalué l'effet anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum*.

L'inhibition du développement de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris permet de conclure que l'extrait aqueux possède une activité anti-inflammatoire importante lorsqu'il est administré par voie orale. Cette activité est comparable à celle de l'indométacine qui est un anti-inflammatoire de référence. Ceci est confirmé par les résultats du test de numération des cellules dans le sang (FNS).

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum* montre que cette plante possède un fort pouvoir pharmacologique, ce qui supporte son usage traditionnel pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.

Nous concluons que *Zygophyllum gaetulum* a un potentiel intéressant qui pourrait être utilisé de manière raisonnée dans le traitement de l'inflammation, et comme nouvelle molécule anti-inflammatoire.

D'autres travaux sont nécessaires pour tester d'autres doses et d'autres extraits de la plante. Il est intéressant aussi de définir les principes actifs de la plante ainsi que leur structure et leurs modes d'action.

Les références :

Abi faraj C. 2005. A guide to medicinal plants in north Africa. Espane : Malaga. p256. ISBN 2-8317-0893-1.

Ait El Cadi M., Khabbal Y., Alaoui K., Faouzi Ma., Bruno E. Mahraoui L. Cherrah Y. 2008. Activite antidiarrheique de *Zygophyllum gaetulum*. Pharmacognosie. **6**, 2-4.

Ait El Cadi M., Makram S., Ansar M., Khabbal Y., Alaoui K., Faouzi M., Cherrah Y., Taoufik J., 2012. Activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique de *Zygophyllum gaetulum*. Elsevier Masson. **70**, 113-116.

Aggarwal B., Vijayalekshmi R., Sung B., 2009. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. **15**, 425–430. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0149.

Ayad R. 2008. Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires de l'espèce : *Zygophyllum album*(*Zygophyllaceae*). Mémoire de magister : université de Constantine.

Barnes p. 1989. Anti-inflammatory actions of glucocorticoïdes : molecular mechanisms. Clinical Science. **94**, 557-572.

Barton G. 2008. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. J Clin Invest. **118**, 413-420.

Beier B.2003. Phylogenetic relationship and toxonomy of sub-family zygophyloïdese *zygophyllacea* based on molecular and morphological data. PL syst Evol. 204. 1-39.

Belguidoum M. 2012. Une approche phytochimique pour différencier deux espèces de genre *Zygophyllum*. Mémoire de magister. Ouargla : Université Kasdi Merbah. 44.

Bellakadhar J., Claisse R., Fleurtotin J., Younos C., 1981. Repertory of standard herbal drugs in the Moroccab pharmacopoea. Journal of Ethnopharmacologie. **35**, 123-143.

Benhouhou S. 2009. Guide to medicinal plants in north Africa. 274.

Berzou S. 2013. Effets d'un extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum gaetulum* sur le profil lipidique et le statut redox chez des rats soumis à un régime enrichi en cholestérol. Mémoire de magister : université Oran. 62.

-
- Bidaut-russell M. 2001.** Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs : consequences and costs. *Best practice & research clinical Gastroenterology*. **15**, 739-753.
- Blain. Jouzeau. Netter et Jeandel. 2000.** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *Rev Méd Interne*. **21**, 978-988.
- Botting R., Botting JH. 2000.** Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. *Clinical Drug Investigation*. **19**, 1-7.
- Capasoo A., Omar S., Fkih-tetouani S., 1998.** Properties and effects on isolated guinea pig ileum of zygophyllum gaetulum Species endemic in Moroccan sahara. *Pharmaceutical Biology*. **36**, 360-6.
- Charles N., Peter A., Derek W., 2010.** Fundamentals of Inflammation. *Cambridge University Press*. 2-3.
- Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V., 1996.** Cytokines pro-inflammatoires et cellules phagocytaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. **36**, 310-314.
- Dombrowicz D., Capron M., 2007.** Eosinophils, allergy and parasites. *Current Opinion in Immunology*. **13**, 716-720.
- Duwiejua M., Zeitlin I., 1993.** Plants as source of anti-inflammatory substances. In : *Drugs from Natural Products : Pharmaceuticals and Agrochemicals*. Harvey A L. Eds, Taylor & Francis (Royaume-Uni). p : 153.
- El hafian M., Benlamdini N., Elyacoubi h., Zidane L., Rochdi A. 2014.** Etude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales utilisées au niveau de la préfecture d'Agadir-Ida-Outanane(Maroc). *Journal of Applied biosciences*. **81**, p7198-7213. ISSN1997-5902.
- El hamsas El youbi A., Bousta D., Ouahid I., Aarab L. 2010.** Parimry pharmacological screening of an endimic plant from the southern Morocco (*Tetraena gaetula* [Emb & Maire] Beier & Thulin). *Comptes rendus biologies*. **333**, 736-43.
- Eming S., Krieg T. 2007.** Davidson J. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*. **127**, 514–525.
- Erdemoglu N., Kupeli E., Silada Y. 2003.** Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish Folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, **89**, 123-129.
- Fauve R., Hevin M. 1998.** Réaction inflammatoire et réactions immunitaires. In: inflammation. Russo-Marie F, Peltier A, Polla B S. Eds, John Libbey Eurotext (France). 10-19.

-
- Ferradji A. 2011.** Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies Pistacia Tentiscus. Mémoire de magister. Setif : université Farhat Abbas. **55**.
- Ferreira A., Proenc C., Serralheiro M., Araujo M. 2006.** The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *Journal of Ethnopharmacology*. **108**, 31–37.
- Garraud O., Berthet J., Hamzeh-Cognasse H., Cognasse F. 2011.** « Pathogen sensing, subsequent signalling, and signalosome in human platelets », *Thrombosis Research*, vol. **127**, no 4, p. 283-286.
- Hogan S., Rosenberg H., Moqbel R., Phipps S., Foster P., Lacy P., Kay A. 2008.** Rothenberg M. Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. *Clinical and Experimental Allergy*. **38**, 709–750.
- Henzen C. 2003.** Traitement aux glucocorticoïdes : risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*. **19**, 442-446.
- Jaouhari J., Lazrek H. Seddik A. 1999.** Jana M. Hypolycaemic reponse to zygophyllum gaetulum extracts in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, **64**, p211-217.
- Jaouhari J., Lazrek, H. Jana, M. 2000.** The hypoglycemic activity of zygophyllum gaetulum extracts in alloxan-induced hyperglycemic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **69**, p17-20.
- Khabbal Y., Ait el cadi M., Alaoui k. 2006.** Activité anti-inflammatoire de Zygophyllum. *Phytotherapie*, **4**, p227-9.
- Kim H., Son K., Chang H., Kang S. 2004.** Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J Pharmacol Sci*. **96**:229-45.
- Larhsini M., Markouk M., Jaouhari J., Bekkouche K., lazrek H., Jana M. 2002.** The antipyretic activity of some Moroccan medicinal plants. *Phytotherapy research*. **16**, p97-98.
- Li H., Lu X., Zhang S., Lu M., Liu H. 2008.** Anti_Inflammatory Activity of Polysaccharide from Pholiota nameko. *Biochemistry*. **73**, 669-675.
- Lin W., Karin M. 2007.** A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J. Clin. Invest.* **117**, 1175–1183. doi:10.1172/JCI31537
- Lu H., Liang Y., Yi L., Wu X. 2006.** Anti-inflammatory effect of Houttuynia cordata injection. *Journal of Ethnopharmacology*. **104**, 245–249.

- Meziti H. 2009.** Evaluation de l'effet anti-inflammatoire et antioxydant des extraits de *Malva Parviflora L.* Mémoire de Magister. Setif : université Farhat Abbas. **85**.
- Nicolas J., Florence C., Jean T. 2001.** Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. Johan Libbey Eurotext. 55-58.
- Nathan C. 2002.** Points of control in inflammation. *Nature*. **420**, 846-852.
- Okoli C., Akah P., Nwafor S., Anisiobi A. 2007.** Ibegbunam I. Erojikwe O. Anti inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia africana C.D. Adams*. *Journal of Ethnopharmacology*. **109**, 219–225.
- Ozenda P. 1977-A-**. Flore du Sahara. 2ème édition (Ed du Centre National de la Recherche scientifique). Paris. 318-320.
- Ozenda, P. 1977.** La flore du sahara. Deuxième édition. C.N.R.S.Paris.
- Quezel P. 1963.** Santa S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome I.C.N.R.S.Paris.
- Rankin J. 2004.** Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*. **15**, 3-17.
- Rhajaoui M., Oumzil H., Lyagoubi M., Benjouad A., Elyachioui M. 2003.** Effect of *Zygophyllum gaetulum* extracts on some pathogenic fungal growth. *Journal de mycologie médicale*. **13**, 193-198.
- Richardson J., Vasko M. 2002.** Cellular Mechanisms of Neurogenic Inflammation. *Perspectives in Pharmacology*. **302**, 839–845.
- Rondina M., Weyrich A., Zimmerman G. 2013.** « Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases », *Circ. Res.*, vol. **112**, no 11, p. 1506-1519.
- Rotelli A., Guardia T., Juarez A., la Rocha N., Pelzer L. 2003.** Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research*. **48**, 601-606.
- Russo-Marie F. 1998.** L'inflammation para : Editions Johan Libbey. Eurotext.
- Schoroderet M. 1992.** Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Volume 2. Eds, Office des publications universitaires (Alger). pp : 523-530.
- Schetter A., Heegaard N., Harris C. 2010.** Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis*. **31**, 37–49. doi:10.1093/carcin/bgp272.
- Serbina N., Jia T., Hohl T., Pamer E. 2008.** Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. *Annu Rev Immunol*. **26**:421-52.

- Serbina NV., Pamer EG. 2006.** Monocyte emigration from bone marrow during bacterial infection requires signals mediated by chemokine receptor CCR2. *Nat Immunol.* **7**(3):311-7.
- Setty A., Sigal L. 2005.** Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology : Mechanisme of action, Efficacy, and side effects. *Seminars in arthritis and rheumatism*, **34**, 773-784.
- Sheahan M., Chase M. 2000.** Phylogenetic relationships within Zygophyllaceae based on DNA sequences of three plastid regions, with special emphasis on Zygophylloideae. *Syst bol.* **25**, p371-384.
- Sheahan M., Chase M. 1996.** A phylogenetic analysis of Zygophyllaceae based on morphological, anatomical and rbcL DNA sequence data. *Botanical journal of the linnean society*, **122**, p279-300.
- Shi C., Pamer E. 2011.** Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* **11**(11):762-74.
- Skim F., Lazrek B., El Amri H., kaaya A., Jana M. 1999.** Toxicological studies on globularia alypum and Zygophyllum gaetulum in rats. *Phytotheraoy research.* **12**, 592-594.
- Steinhubl S. 2007.** Platelets as Mediators of Inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* **21**,115-121.
- Tahraoui A., El-Hilaly J., Israili Z., Lyoussi B. 2007.** Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *Journal of Ethnopharmacology.* **110**, 105-117.
- Van Gils J., Zwaginga J., Hordijk P. 2009.** « Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases », *J. Leukoc. Biol.*, vol. **85**, no 2, p. 195-204.
- Vonkeman H., Laar M. 2008.** Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs : Adverse effects and their prevention. *seminars in arthritis and rheumatism*, **10**, 10-16.
- Weill B., Batteux F., Dhainaut J. 2003.** Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris). 12-23.
- Williams C., Galli S. 2000.** The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology.* **105**, 847-59.
- Wirat C. 2006.** Ethnopharmacology of medicinal plants : Asia and the pacific. Eds, Humana Press (Totowa). 1-20.