

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة 8 ماي 1945 قالمة  
Université 8 Mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

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

### Thème

## Les effets anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique de la plante *Zygodhryllum gaetulum*

Présenté par : TOUAHRI besma

ELGRINI somia

Devant la commission composée de :

SANSRI .S	Président	Université de Guelma
BOUKAMARA .H	Encadreur	Université de Guelma
KAIDI .S	Examineur	Université de Guelma
BENDJEDDOU .D	Membre	Université de Guelma
HEMISSI .A	Membre	Université de Guelma
YOUNSI .M	Membre	Université de Guelma

Juin 2017

## 1. Discussion :

Récemment, les médicaments d'origine végétale ont reçu une grande attention comparée à ceux qui sont synthétiques en raison de leur accessibilité, leurs d'activité potentielle intéressante et leurs effets secondaires mineurs (**Tekeshwar & vishal, 2014**). Mais les règles de leur utilisation manquent parfois de rigueur et ne tiennent pas compte des nouvelles exigences de la thérapeutique moderne. Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientées vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté, l'efficacité et les secret des plantes utilisées et d'établir des règles scientifiques pour l'usage de ces plantes.

Dans ce contexte s'inscrit notre travail dont l'objectif principal est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum*, connue en arabe sous le nom de « l'âggaya ».

Les espèces appartenant au genre *zygophyllum* sont généralement des plantes caractérisés par leur vertus thérapeutiques et sont largement utilisé dans la médecine traditionnelle (**EL Hamsas El Youbi et al., 2010**). Plusieurs activités biologiques sont attribuées aux plantes de cette famille (**Anesini et al., 1998; Abou-Gazar et al., 2004**) Anti-diabétiques, anti-oxydantes, anti-fongiques, anti-microbiennes, anti-virales, anti-HIV, anti-tumorales et cytotoxiques. *Zygophyllum gaetulum* est utilisée traditionnellement comme anti inflammatoire, antipyrétique, antidiabétique et antispasmodique (**Bellakhdar, 1997; Rimbau et al., 1999**). Trois études réalisées auparavant ont confirmé ses activités antipyrétique, antidiabétique (**Soumyanath, 2006**) et antispasmodique (**Aquino et al., 2001; Larhsini et al., 2002**) L'activité antiinflammatoire de l'extrait aqueux a été déjà prouvée (**Khabbal et al., 2006**)

Le choix de l'extraction avec un mélange hydro-alcoolique (méthanol/ eau) est pour obtenir le maximum de composés polaire qui sont connu par leurs activité biologiques intéressantes. L'aptitude du méthanol d'augmenté la perméabilité des parois cellulaires facilite l'extraction d'un plus grand nombre de composés. L'utilisation du méthanol permet également de prévenir la croissance microbienne au cour de la macération (**Meziti, 2009**).

La recherche phytochimique réalisée sur l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Zygophyllum gaetulum* est effectuée parallèlement aux différents tests biologiques. La phytochimie qualitative consiste en la mise en évidence des différentes familles de composés par la réalisation de réactions chimiques caractéristiques. Les résultats obtenus des tests phytochimiques montré la présence des flavonoïdes, des saponosides, et des

tanins. D'autres études réalisées sur la même espèce ou des espèces de la même famille ont confirmés la présence de saponosides, des flavonoïdes (**Hassanean & Desoky, 1992; Ouf et al., 1994**) des tannins mais aussi celle des lignanes (**Lambert et al., 2005**) acides aminés, alcaloïdes (**Berrougui et al., 2006**) glucosides cardiotoniques, mucilages, coumarines, anthracénosides, huile volatile et acides gras (**Rimbau et al., 1999**).

Les flavonoïdes occupent un rôle central dans la recherche chimique et pharmaceutique, durant des années et jusqu'à présent, ces métabolites sont associés avec une série plus vaste des effets positifs pour la santé, fondée sur leurs activités anti-oxydantes et anti-inflammatoires... (**Middleton et al., 2000; Havsteen, 2002; Karkar et al., 2016**).

Les saponosides aussi ont des activités biologiques très intéressantes, **Catier et Roux (2007)** ont montré leurs effets anti-inflammatoires (**Catier & Roux, 2007**).

Au plan thérapeutique, les tanins ont des propriétés astringentes prononcées qui hâtent la guérison des blessures et des muqueuses enflammées (**Sereme et al., 2011**).

La composition chimique d'une plante reflète directement sa physiologie qui peut être le résultat d'une adaptation à un environnement.

L'inflammation aigue est caractérisé 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 (**Ferradji, 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, L'épaisseur de l'œdème atteint son maximum 30 minutes après l'application du xylène (**Meziti, 2009**). le xylène induit un œdème neural qui se produit en réponse à une stimulation des neurones sensoriels qui sécrètent des pro-inflammatoires neuro-péptidiques tels que la substance P. qui est un undecapeptide de la famille des tachykinines, il est largement distribué dans le système nerveux central et périphérique et on peut le trouver aussi dans les cellules endothéliales, les cellules inflammatoires, les fibroblastes, il fonctionne comme un neurotransmetteur ou neuro-modulateur dans divers processus physiologiques (**Nessler et al., 2006**). Généralement il aboutit à la localisation de la vasodilatation et à l'extravasation de l'exsudat (**Fulzele et al., 2007**).

L'effet de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* sur l'œdème de l'oreille induit chez la souris par le xylène n'a pas fait l'objet d'études antérieures. Les résultats apportés par la présente étude montrent que l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* possèdent un effet anti-œdémateux est pourvu d'un effet anti-

inflammatoire important. Cette inhibition est statistiquement similaire à celle exercée par l'anti-inflammatoire de référence (**l'indométacine**). Le mécanisme d'action de l'indométacine sur l'inflammation est basé sur l'inhibition de la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires. Un effet plus important que l'effet de l'indométacine est observé avec la dose 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**)

Des études réalisées ultérieurement ont montré que les extraits aqueux (**Ait et al., 2012; Khabbal et al., 2006**) et éthanolique (**Ait et al., 2012**) de *Zygophyllum gaetulum* ont un effet anti-inflammatoire en utilisant comme modèle d'inflammation l'œdème induit par la carragénine.

La FNS est utilisée dans cette étude afin de quantifier le taux des leucocytes et principalement les cellules de l'immunité innée : les monocytes/macrophages, les neutrophiles... Les leucocytes (globules blancs) sont des cellules produites dans la moelle osseuse selon le processus d'hématopoïèse et retrouvées dans le sang, la lymphe, et les tissus. Les lymphocytes (lymphocytes B, lymphocytes T, cellules NK (natural killer), lymphocytes T-NK) dérivent d'un précurseur lymphoïde. Les monocytes et les granulocytes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) dérivent d'un précurseur myéloïde. Les cellules dendritiques peuvent être, quant à elles, dérivées d'un précurseur myéloïde ou lymphoïde.

Lors d'une inflammation ou d'une infection, les monocytes et les neutrophiles sont recrutés depuis le sang vers le lieu du désordre pour y remplir leurs fonctions de phagocytes (phagocytose d'agents infectieux, élimination de débris et réparation des tissus endommagés). Durant ce processus, les monocytes se différencient en macrophages. Avec les neutrophiles, ils sont aussi responsables de la résolution de l'inflammation. Cependant, dans certaines maladies telles que le cancer et les maladies inflammatoires chroniques, leur recrutement est massif et délétère.

Le résultat obtenu par FNS montre qu'aucun effet significatif n'est observé concernant le taux des monocytes, cellules qui peuvent être inflammatoires et anti-inflammatoires (**Robbins & Swirski, 2010**), et le taux des neutrophiles chez les souris traitées par l'indométacine ou par les différentes doses de l'extrait méthanolique de *zygophyllum gaetulum* comparé au témoin. Les neutrophiles et monocytes sont les premières cellules recrutées sur le site inflammatoire durant la réponse immunitaire innée (**Kumar & Robbins, 2007**) (**Kumar et al., 2013**). Les neutrophiles prédominent dans l'infiltrat inflammatoire au cours des 6 à 24 premières heures et sont remplacés par des

monocytes en 24 à 48 heures (**Kumar & Robbins, 2007**). Les neutrophiles et monocytes constituent respectivement 60 à 70% et 2 à 10% des leucocytes totaux du sang circulant. Le rôle de ces phagocytes est, dans un premier temps, de reconnaître l'agent pathogène via des récepteurs spécifiques appelés PRR puis de l'internaliser pour l'éliminer par phagocytose. Le mécanisme de la phagocytose met en jeu la mobilisation de granules contenant des enzymes protéolytiques (dégranulation) ainsi que l'activation du complexe enzymatique NADPH oxydase, renommée NOX2 qui produit des espèces hautement réactives dérivées de l'oxygène, que j'appellerai dans ce mémoire formes réactives de l'oxygène (FRO). **Bitencourt et al., (2011)** ont montré que le prétraitement des souris avec l'extrait méthanolique et aqueux de *Caulerpa mexicana* a diminué l'œdème induit par le xylène en inhibant la migration des leucocytes (**Bitencourt et al., 2011**) Pour les lymphocytes on a marqué presque une égalité entre la dose 250 et 500 mg/kg de *Zygophyllum gaetulum* par rapport au témoin et une diminution non significatif presque égale entre la dose 50 mg/kg de l'indométacine et de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum*.

Pour les plaquettes il–y-a une diminution non significatif dans leur nombre pour la dose 50 mg/kg de l'indométacine et 250 mg/kg de *Zygophyllum gaetulum* par rapport au témoin. Mais pour la dose 50 mg/kg on note une augmentation non significatif par rapport au témoin. On observe une augmentation significative pour la dose 500 mg/kg de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* par rapport au témoin. Les plaquettes de mammifères sont les éléments cellulaires les plus petits et les plus sensibles du sang ; Ils répondent rapidement à une variété de stimuli chimiques et physiques pour minimiser la perte du sang lorsque l'endothélium vasculaire est endommagé. Cette réactivité remarquable est apparemment nécessaire pour prévenir des saignements sévères, mais la capacité des plaquettes à reconnaître une large gamme de matériaux étrangers offre également la possibilité d'initier et de moduler des réponses inflammatoires (**Klinger, 1997**). Presque tous les processus inflammatoires sont des événements multicellulaires qui nécessitent une chimiotaxis, une adhésion et des interactions contrôlées entre les différents types de leucocytes, cellules endothéliales et plaquettes. En général, les interactions entre les plaquettes et d'autres cellules peuvent avoir des influences stimulantes et limitantes sur les processus d'inflammation (**Klinger, 1997**).



# CONCLUSION

## Conclusion :

Dans ce travail on a essayé d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de la plante *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 méthanolique possède une activité anti-inflammatoire importante lorsqu'il est administré par voie intrapéritonéale. Cette activité est comparable à celle de l'indométacine, qui est un anti-inflammatoire de référence, pour les doses 50 mg/kg et 250 mg/kg. Par contre la dose 500 mg/kg possède un effet anti-inflammatoire significativement supérieur à celui de l'indométacine,

Les résultats qu'on a obtenus à travers cette étude supportent l'usage thérapeutique traditionnel de *Zygophyllum gaetulum*.

C'est vrai que les résultats obtenus sont intéressants, mais d'autres études complémentaires approfondies et plus détaillées sont nécessaires :

Premièrement, pour connaître tous les composants bioactifs de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum*, et étudier l'effet de chaque composé.

Deuxièmement, découvrir les mécanismes d'action de l'extrait méthanolique au niveau cellulaire et moléculaire ainsi que leur effet sur l'ensemble du système immunitaire.



# Sommaire

**Remerciements**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction**

## **Première Partie : Synthèse Bibliographique**

### **Chapitre I : l'inflammation**

1.L'inflammation.....	01
1.1.Définition introductive .....	01
2.Différents types des inducteurs de l'inflammation.....	01
2.1.Les inducteurs endogènes .....	01
2.2.Les inducteurs exogènes.....	02
3.La déclenchement de l'inflammation.....	02
3.1.les toll-like récepteurs.....	03
3.2.l'inflammasome.....	03
4.Les types d'inflammation.....	03
4.1.L'inflammation aiguë.....	03
4.1.1.La phase vasculaire.....	04
4.1.2La phase cellulaire.....	06
4.1.3.La phase de la résolution.....	06
4.1.4L'évolution de l'inflammation aiguë.....	07
4.2.L'inflammation chronique.....	08
5.Les cellules de l'inflammation.....	08
5.1.Les neutrophiles.....	08
5.2.Les mastocytes.....	09
5.3.Les monocytes.....	09
5.4.Les éosinophiles.....	10
5.5.Les basophiles.....	10
5.6.Les plaquettes.....	10
5.7.Les fibroblastes.....	11

5.8. Les cellules endothéliales.....	11
5.9. Les lymphocytes.....	11
6. Les médiateurs inflammatoires.....	12
6.1. Les médiateurs dérivés de diverses cellules.....	12
6.1.1. Les amines vaso-active.....	12
6.1.2. Les écosanoides.....	13
6.1.3. Le facteur d'activation des plaquettes.....	14
6.1.4. Les cytokines.....	15
6.1.5. Les espèces réactives de l'oxygène.....	17
6.1.6. L'Oxyde nitrique.....	17
6.1.7. Les neuropeptides.....	18
6.2. Les médiateurs dérivés des protéines plasmiques.....	18
6.2.1. Le système du complément.....	18
6.2.2. Le système des kinines.....	18
6.2.3. Les protéines de la phase aiguë.....	19
7. Les anti-inflammatoires.....	21
7.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	21
7.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens.....	22
7.3. Les anti-inflammatoires de nature végétale.....	22
7.3.1. Les flavonoïdes.....	23
7.3.2. Les saponosides.....	24
<b>Chapitre II : la plante <i>zygophyllum gaetulum</i></b>	
1. La plante <i>zygophyllum gaetulum</i> .....	25
2. Description morphologique.....	25
3. Distribution géographique.....	26
4. Les activités biologiques.....	26
5. Les composés bioactifs.....	26

## **Deuxième Partie : La Partie Expérimental**

### **Chapitre III : matériels et méthodes**

1. Matériels.....	28
1.1. Animaux.....	28
1.2. Matériel végétal.....	28
1.3. Matériel de laboratoire.....	28
1.4. Les réactifs.....	28

1.5.Solution de travail.....	29
2.Méthodes.....	29
2.1.Préparation de l'extrait méthanolique de <i>Zygophyllum gaetulum</i> .....	29
2.2.Etude phytochimique.....	31
2.2.1.Flavonoïdes.....	31
2.2.2.Saponosides.....	31
2.2.3.Tanins.....	31
3.Activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> .....	32
3.1.Œdème de l'oreille induit par le xylène chez les souris .....	32
4.Formule numération sanguin.....	33
5.Analyse statistique.....	33

#### **Chapitre IV: résultats**

1.Résultats.....	34
1.1.Etude phytochimique de la plante (partie aérienne).....	34
1.2.Le rendement de l'extrait méthanolique de <i>Zygophyllum gaetulum</i> .....	35
1.3.Activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> de l'extrait méthanolique de <i>Zygophyllum gaetulum</i> .....	35
1.4.Comparaison des résultats avec le groupe témoin .....	36
1.5.Comparaison des résultats avec l'indométacine.....	37
1.6.Formule numération sanguin.....	38

#### **Chapitre V : discussion**

1.Discussion.....	43
-------------------	----

#### **Conclusion**

#### **Références Bibliographique**

#### **Résumé**

#### **Abstract**

#### **المُلخَص**

**PARTIE :**  
**REVUE BOBLIOGRAPHIQUE**

# INTRODUCTION

## Introduction :

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (pathogène ou tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre la réparation du tissu le plus rapidement possible. Cette réponse, dite inflammation aiguë, est bénéfique pour l'organisme et lui permet de retrouver son intégrité physiologique, elle peut toutefois se pérenniser et devenir chronique. Dans ce cas, la réaction inflammatoire devient défavorable et nécessite d'être contrôlée par un traitement anti-inflammatoire (Weill & Batteux, 2003).

Dans la réaction inflammatoire aiguë, il y a une orchestration complexe d'évènements impliquant l'exsudation, l'activation des cellules endothéliales, l'interaction entre les leucocytes sanguins et l'endothélium vasculaire, le recrutement des leucocytes, l'activation des macrophages du tissu, l'activation des plaquettes et leur agrégation, l'activation du complément, du système de coagulation et la libération des protéases et oxydants par les cellules phagocytaires. Le premier évènement qui marque la réponse inflammatoire aiguë est l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium vasculaire (Ward, 2010)

Le mode d'action des médicaments contre l'inflammation ou les anti-inflammatoires est purement symptomatique et non pas curative, elles agissent sur le symptôme et non sur la cause. En plus, les anti-inflammatoires sont connus par leurs effets secondaires indésirables. Pour cela, ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientées vers la médecine traditionnelle pour identifier des molécules naturelles dotées de pouvoir anti-inflammatoire sans avoir les effets secondaires des médicaments anti-inflammatoires.

Dans ce contexte s'inscrit ce présent travail de recherche dont l'objectif essentiel consiste à vérifier l'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de la plante *Zygopyllum gaetulum* connue en Algérie sous le nom « l'âaggaya ». Elle est utilisée pour traiter le diabète sucré et les problèmes digestifs. Dans la région d'Adrar, cette espèce est largement consommée comme condiment. Aussi, elle est utilisée contre les affections de la peau et comme désinfectant pour le nourrisson.

Ce manuscrit est organisé en deux parties principales. La première présente l'essentiel des données bibliographiques en relation avec ce travail de thèse, notamment l'inflammation et une petite description de la plante étudiée, *Zygopyllum gaetulum*. La seconde partie renferme l'ensemble des travaux de recherche réalisés, les résultats obtenus et enfin une discussion générale par rapport aux données de la littérature.

# Chapitre I

## L'inflammation

## 1. Inflammation :

### 1.1. Définition:

Le mot inflammation vient du mot latin *inflammare* qui signifie « mettre le feu » (Scott *et al.*, 2004), elle déclenche par la détection d'une agression de quelque nature qu'elle soit (Aymeric & Lefranc, 2009). La réaction inflammatoire est traditionnellement caractérisée par quatre signes cardinaux énoncés par *Celsus* au I<sup>er</sup> siècle : « *rubor* et *tumor cun calor* et *dolor* » (rougeur et gonflement avec chaleur et douleur) (Revillard, 2001; Espinosa & chillet, 2006; Owen *et al.*, 2014). Chaque mot reflète l'effet des cytokines et d'autres médiateurs inflammatoires sur les vaisseaux sanguins locaux (Janeway *et al.*, 2003). Quelques siècles plus tard, Galien a rajouté un cinquième signe « *functio laesa* » : perte de fonction (Espinosa & chillet, 2006; Owen *et al.*, 2014). L'inflammation peut être aiguë : effets à court terme contribuant à combattre l'infection et suivis par la guérison, par exemple : une lésion tissulaire locale, ou elle peut être chronique : long terme, non résolu, contribuant à des situations comme l'arthrite (Owen *et al.*, 2014). L'intensité de l'inflammation dépend de l'agent infectieux et de la localisation du foyer, et donc de la nature du tissu (Raymondjean, 2007). L'inflammation est considérée comme un mécanisme de l'immunité innée (Zelová & Hošek, 2013; Chrobok *et al.*, 2017).

## 2. Différents types des inducteurs de l'inflammation :

### 2.1. Les inducteurs exogènes :

Les inducteurs exogènes peuvent être classés en deux groupes : microbiens et non microbiens. Le groupe des inducteurs microbiens regroupe deux classes : (pathogen-associated molecular patterns) « PAMPs » et les facteurs de virulence (FV). Les PAMPs sont un ensemble limité et défini des motifs moléculaires conservés et portés par tous les micro-organismes qu'ils soient pathogènes ou commensaux. La deuxième classe des inducteurs microbiens comprend une variété de (FV) qui sont restreints aux agents pathogènes. Contrairement au PAMPs, les FV ne sont pas détectés directement par des récepteurs dédiés. Au lieu, les effets de leur activité sur les tissus de l'hôte sont responsables du déclenchement de la réaction inflammatoire. Les inducteurs exogènes de l'inflammation qui sont d'origine non-microbienne comprennent : des allergènes, des irritants, des corps étrangers (amiante, silice) et des composés toxiques (Medzhitov, 2008), les inducteurs exogènes sont résumés dans la (figure 01).



## 2.2. Les inducteurs endogènes :

Les inducteurs endogènes de l'inflammation sont des signaux émis par des tissus contraintes, endommagés ou mal fonctionnés (**Medzhitov, 2008**). C'est signaux sont appelés aussi alarmines ou DAMPs (Damage Associated Molecular Pattern) ils sont caractérisés par : leur libération rapide qui suit la mort non programmée de la cellule, et n'est pas l'apoptose (**Bianchi, 2007**). Les alarmines peuvent être : ATP, K<sup>+</sup>, acide urique, protéine S100 (**Medzhitov, 2008**). Les inducteurs endogènes sont résumés dans la (figure 01).

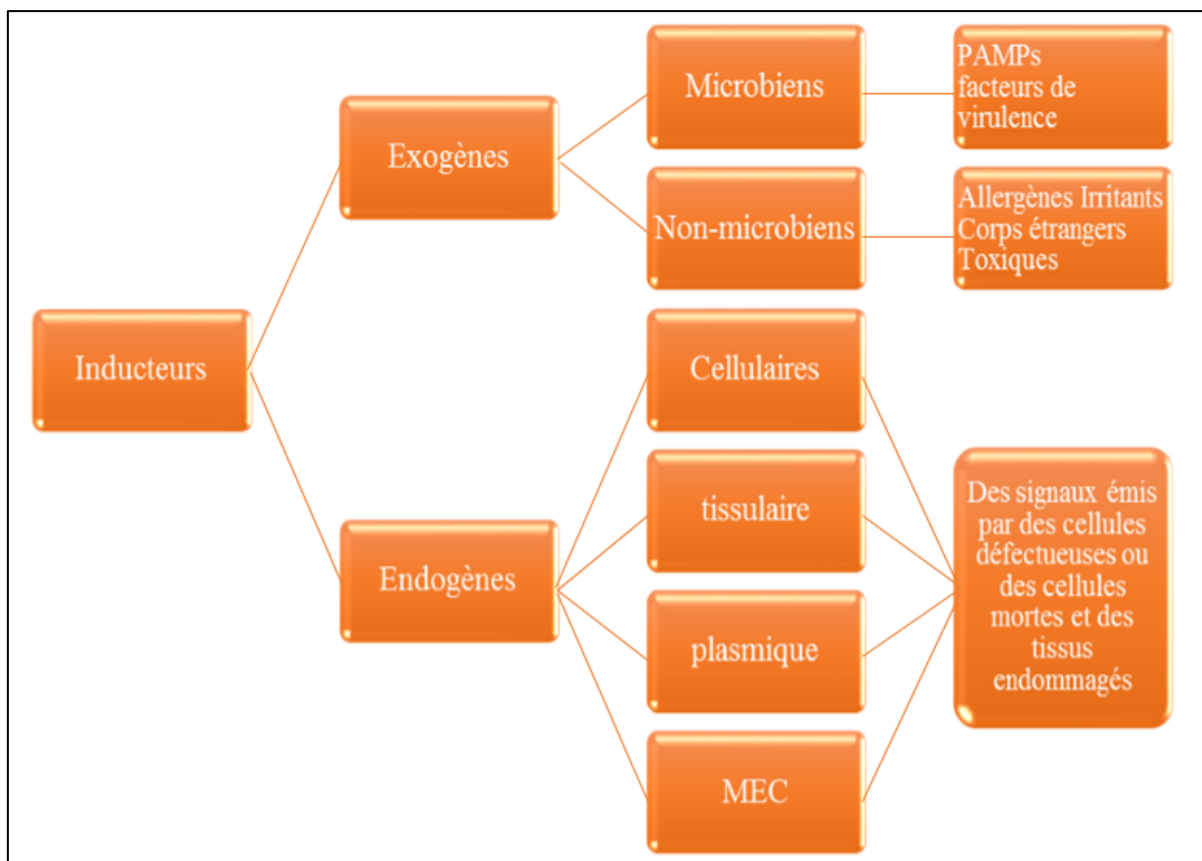


Figure 01 : représentation des différents inducteurs de l'inflammation (**Medzhitov, 2008**)

## 3. La déclenchement de l'inflammation :

Une question fondamentale liée à l'activation de la réponse immunitaire de l'hôte c'est : *comment les cellules reconnaissent-elles la présence des agents potentiellement malfaisants tels que les microbes dans les tissus ?* Il est établi maintenant que les phagocytoses, les cellules dendritiques et d'autres cellules comme les cellules épithéliales

qui ont à leur surface des récepteurs qui sont conçus pour détecter la présence des agents pathogènes et les substances relâchées par les cellules mortes. Ces récepteurs sont nommés: pattern recognition receptors (PRR). Les deux familles les plus importantes de ces récepteurs sont : Toll-like receptors(TLRs) et l'inflammasome (**Kumar *et al.*, 2013**).

### 3.1.Les toll-like récepteurs :

Les toll-like récepteurs (TLR) sont les récepteurs de l'immunité innée qui reconnaissent des structures particulières exogènes sur les microorganismes pathogen associated molecular pattern (PAMP) et des structures endogènes damage-associated molecular patterns (DAMP). Chez l'homme, 11 TLR ont été identifiés. Ce sont les récepteurs du danger situés sur les cellules du système immunitaire mais également sur d'autres cellules. Ils ont pour fonction primaire la reconnaissance des pathogènes et l'activation de la cellule qui les porte. Il en découle une action sur l'environnement cellulaire, les cellules de l'inflammation et une activation de l'immunité adaptative. La connaissance des voies de signalisation intracellulaire des TLR a permis de comprendre la physiopathologie de certaines maladies. Ainsi, plusieurs travaux utilisent les agonistes des TLR pour les stimuler : vaccins contre les maladies infectieuses, les allergies et les cancers. Les antagonistes sont eux utilisés pour bloquer les TLR dans les maladies auto-immunes et les maladies inflammatoires chroniques (**Essakalli *et al.*, 2009**).

### 3.2.L'inflammasome :

Quant à lui, est un complexe de l'immunité innée qui, en réponse à la détection de motifs microbiens ou de signaux de danger par certains PRR, conduit au contraire à l'activation spécifique d'une caspase inflammatoire, la caspase-1. La caspase-1 activée déclenche la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL)-1 $\beta$  et l'IL-18, ainsi qu'une mort cellulaire programmée appelée pyroptose (**Jamilloux & Henry, 2013**).

## 4. Les types de l'inflammation :

### 4.1.L'inflammation aiguë :

Elle est rapide et de court durée, persiste pour quelques minutes jusqu'au quelques jours (**Kumar *et al.*, 2013**). La fonction première de la réponse inflammatoire aiguë est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre, le plus rapidement possible, la réparation des tissus (**Weill & Batteux, 2003**). L'inflammation aiguë peut être divisée en trois grandes phases :

- Une phase vasculaire.
- Une phase cellulaire.

- Une phase de résolution (**Blétry *et al.*, 2005**).

#### 4.1.1. La phase vasculaire :

Le déclenchement de cette phase vasculo-sanguine se traduit par une tuméfaction locale, une rougeur, une tension douloureuse et une augmentation de la chaleur locale. Trois phénomènes vont se succéder :

- congestion active.
- Œdème.
- diapédèse leucocytaire (**Diebold *et al.*, 1995**).

##### 4.1.1.1. La congestion active :

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

##### 4.1.1.2. L'œdème :

Il se traduit par l'infiltration du tissu conjonctif par un liquide riche en protéines provenant du sang contenu dans les vaisseaux sanguins. Cet œdème inflammatoire est riche en albumine, fibrinogène, facteurs de la coagulation, enzymes diverses, immunoglobulines. Cet œdème inflammatoire présente avant tout des effets bénéfiques :

- dilution des produits toxiques.
- apport local de substances de poids moléculaire élevé : immunoglobulines donc anticorps et complément jouant le rôle d'agents opsonisants, favorisant la phagocytose, fibrinogène donnant naissance d'un réseau de fibrine réalisant une barrière entre territoires lésés et sains, utile pour la mobilisation des phagocytes microphages (granulocytes) et macrophages (histiocytes) (**Diebold *et al.*, 1995**).

##### 4.1.1.3. Diapédèse leucocytaire :

Ce terme décrit la traversée par les leucocytes de la paroi des vaisseaux sanguins (capillaires et veinules d'origine). Ce phénomène se décompose en plusieurs temps successifs :

- Ralentissement du courant sanguin lors de la congestion active avec un flux central fait d'hématies et un film périphérique constitué de granulocytes avançant très lentement.

- Migration des leucocytes, qui adhèrent aux cellules endothéliales.
- Margination des leucocytes au travers de la paroi vasculaire avec dépolymérisation de la membrane basale par diverses enzymes.
- Constitution d'un manchon leucocytaire périvasculaire
- Migration des leucocytes dans le tissu conjonctif vers les lieux de l'agression, en raison de facteurs chimiotactiques positifs d'origine exogène (bactéries) ou endogène (produits de dégradation du complément et de la fibrine).

Les leucocytes qui présentent ce phénomène sont d'abord des polynucléaires surtout neutrophiles comme il est illustré dans la (figure 02).

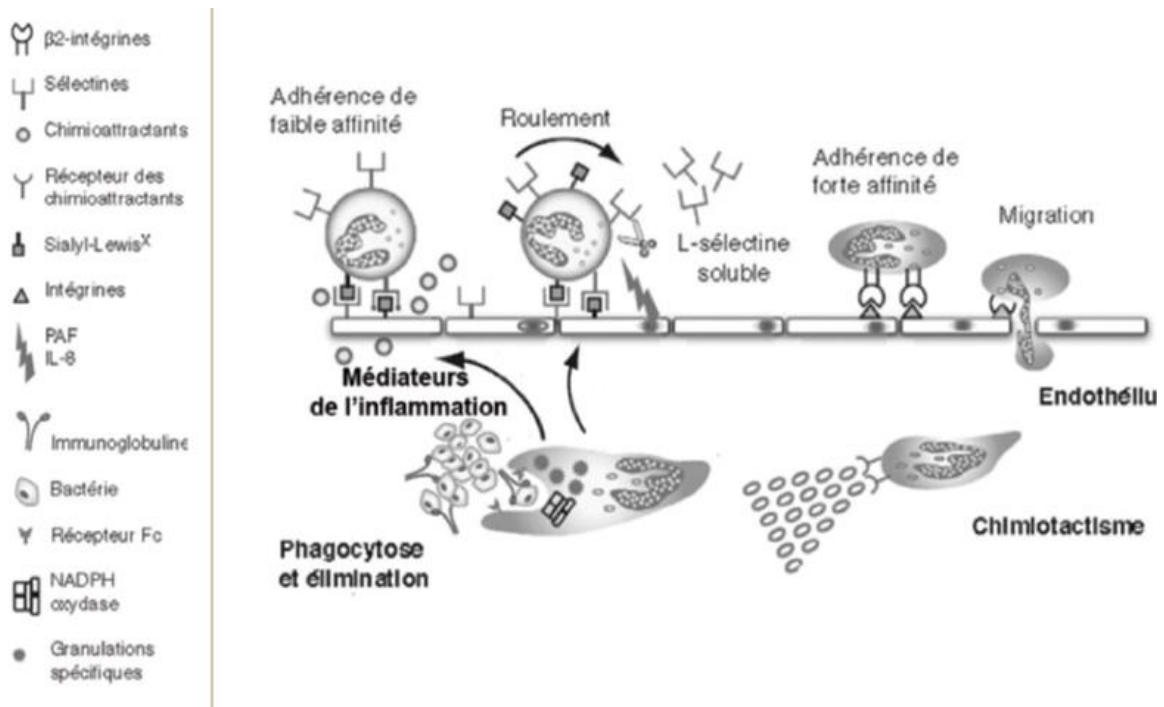


Figure 02 : Migration trans-endothéliale du PN (Hurtado-Nedelec *et al.*, 2014)

La diapédèse des polynucléaires débute dans les premières heures du processus inflammatoire, prédomine pendant 2 jours et cesse entre le 4<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour. Les monocytes prennent ensuite le relais et amorcent le passage à la phase cellulaire de l'inflammation, en se transformant en histiocytes. La diapédèse leucocytaire s'effectue grâce à l'expression de molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales et des leucocytes. Il s'agit de trois variétés de molécules :

- **sélectines** : E et P sur les cellules endothéliales, L sur les leucocytes.

- **molécules de la super famille des immunoglobulines** : ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) des cellules endothéliales réagissant avec les intégrines beta 2 leucocytaires du type LFA-1 (lymphocyte function associated antigen), VCAM1 (vascular cell adhesion molecule) des cellules endothéliales réagissant avec l'intégrine beta 1 VLA4 des leucocytes, ICAM-2, PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion ou CD31) intervenant dans la diapédèse des granulocytes neutrophiles et des monocytes.
- **Les intégrines** : famille de récepteurs membranaires reliant le cytosquelette d'une cellule avec celui d'une autre cellule ou avec les constituants de la matrice extracellulaire et comprenant des protéines VLA (type beta 2), les intégrines leucocytaires (type beta 2), et les cytoadhésines (type beta 3). La margination des leucocytes permet la reconnaissance des molécules d'adhérence des cellules endothéliales. Leurs accrochages et décrochages successifs permettent aux leucocytes de rouler sur la surface endothéliale puis de passer entre 2 cellules endothéliales. Les intégrines permettent aux leucocytes de s'accrocher aux molécules constituant les fibrilles du tissu conjonctif (collagène, laminine) (**Diebold et al., 1995**).

#### 4.1.2. La phase cellulaire :

La phase cellulaire, qui fait suite à la phase vasculaire, est caractérisée par un afflux extra vasculaire interstitiel de leucocytes évoluant en trois phases, la première met en jeu les cellules de l'immunité innée : polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages. Elle se met en place dans les premières minutes et a pour fonction d'éliminer les micro-organismes pathogènes et les tissus lésés. A cette première phase fait suite la mise en place d'une réponse non adaptative précoce. Cette réponse implique des lymphocytes porteurs de récepteurs pour l'antigène peu variable qui vont contribuer à l'élimination des micro-organismes. Enfin, si ces deux premières étapes n'ont pas été suffisantes pour contrôler définitivement l'infection, l'organisme développera une réponse immunitaire adaptative impliquant l'activation de lymphocytes B et T spécifiques (**Weill & Batteux, 2003**).

#### 4.1.3. Phase de la résolution

Toute inflammation responsable d'une destruction tissulaire est suivie après détersion d'une phase de réparation aboutissant à la "restitutio adintegrum" ou à une cicatrisation. La détersion consiste en l'élimination de l'œdème, des débris tissulaires, des produits de nécrose, des agents microbiens ou parasitaires, des corps étrangers. Elle se fait par voie

interne : drainage lymphatique et veineux des liquides et macrophages, ou par voie externe : fistule ou incision chirurgicale qui représente une détersion artificielle (**Diebold et al., 1995**).

La phase de résolution, ou de réparation, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leurs stroma (collagène de type 1 et 3) ou de leur lame basale (collagène de type 4 et 5, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu. Les macrophage vont participer à l'angiogenèse, mais se sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine pour permettre la reconstruction des tissus. Le système de l'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (**Weill & Batteux, 2003**).

#### 4.1.4. Evolution de l'inflammation aigue :

Selon l'intensité de l'agression et sa persistance ou sa destruction, l'évolution peut se faire :

- *vers la "restitutio ad integrum"* après disparition de la congestion active et des leucocytes ayant gagné les tissus ;
- *vers l'abcédation* et la suppuration avec afflux continu de granulocytes neutrophiles, accumulation de granulocytes morts au sein d'un tissu nécrosé (pus) puis détersion (élimination des agents agresseurs et des déchets tissulaires) comprenant drainage des liquides par lymphatiques et veinules et phagocytose des débris par granulocytes et histiocytes activés en macrophages.
- *vers la cicatrisation* avec production d'un tissu conjonctif réparateur (bourgeon charnu ou blastème de régénération) qui comble la perte de substance éventuelle. Il est constitué de fibroblastes responsables de la rétraction du tissu de réparation et d'un réseau de néo-capillaires qui vase hiérarchiser progressivement (3). Les épithéliums ne régènèrent qu'après réparation de la perte de substance.

- *vers l'inflammation chronique* avec formation de granulomes si certains agents infectieux persistent (**Diebold et al., 1995**).

#### 4.2.L'inflammation chronique :

Elle peut apparaître d'emblée ou être secondaire à une phase d'inflammation aiguë (**Diebold et al., 1995**). L'inflammation aiguë peut entraîner une inflammation chronique, qui est définie par des processus simultanés d'endommagement et de guérison (**Chrobok et al., 2017**). L'inflammation est dite chronique lorsqu'elle perdure plusieurs jours sans entrer dans la phase de résolution (**Raymondjean, 2007**). L'inflammation chronique est une inflammation de longue durée de quelques semaines à des années (**Kumar et al., 2013**). La définition du caractère chronique d'une inflammation n'est pas toujours aisée : le meilleur critère de chronicité est une durée supérieure à six semaines (**Weill & Batteux, 2003**). Contrairement à l'inflammation aiguë qui peut être distinguée par un changement vasculaire, œdème et l'infiltration des neutrophiles, l'inflammation chronique est caractérisée par un ensemble de réactions différentes :

- Infiltration des mononucléaires y compris les macrophages, les lymphocytes et les cellules de plasma.
- Destruction tissulaire induit par les produits des cellules inflammatoires.
- Réparation, impliquant la prolifération des nouveaux vaisseaux (angiogenèse) et fibrose (**Kumar et al., 2013**).

### 5. Les cellules de l'inflammation :

#### 5.1.Les neutrophiles :

Les principaux leucocytes dans l'inflammation aiguë sont les neutrophiles (**Kumar et al., 2013**). Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules à migrer du sang circulant vers un foyer inflammatoire (**Hurtado-Nedelec et al., 2014**). 30 à 60 minutes après l'instauration de l'inflammation, les neutrophiles adhèrent aux parois endothéliales et manifestent une activité « amiboïde » puis sous l'impact de facteurs chimiotactiques, les cellules pénètrent dans les zones tissulaires enflammées (**Cavaillon, 1998**). Une fois arrivés sur le lieu de l'agression, les polynucléaires exercent leurs propriétés de phagocytose. Il y a d'abord adhérence avec le corps à phagocyter, puis production de pseudopodes tout autour de la zone d'adhérence. Cette adhérence est un phénomène de reconnaissance. Elle est favorisée par la présence sur le corps à phagocyter d'opsonines (IgG, IgM avec C3). Il y a ensuite englobement avec formation d'une vacuole appelée phagosome. Des lysosomes primaires et secondaires d'origine golgienne s'ouvrent par

fusion membranaire dans les phagosomes donnant naissance aux phagolysosomes où se fait la digestion (**Diebold *et al.*, 1995**). Après l'entrée dans les tissus, les neutrophiles ont une courte durée de vie, ils meurent par apoptose et disparaissent dans les 24 à 48 heures alors que les monocytes survivent plus longtemps (**Kumar & Robbins, 2007**). Ces cellules jouent un rôle clé dans la protection des tissus contre les infections par la phagocytose, les effets antibactériens des radicaux d'oxygène et l'activation du complément (**Wong & Wahl, 1990; Diebold *et al.*, 1995**).

### 5.2. Les mastocytes :

Le mastocyte est un principal effecteur de l'inflammation (**MacDonald *et al.*, 1998**). Les molécules responsables du déclenchement immédiat de la réponse inflammatoire sont, sans aucun doute, les amines vasoactives libérées par les mastocytes et les plaquettes des tissus et des capillaires (**Cavaillon, 1998**). Les mastocytes jouent un rôle central dans la pathogenèse des réactions allergiques et inflammatoires par la libération de médiateurs vasoactifs tels que l'histamine à partir de granules sécrétoires cytoplasmiques ainsi que la synthèse et la libération d'eicosanoïdes et de diverses cytokines (**Lau & Kam, 2005**). Le mastocyte possède à sa surface cellulaire des récepteurs de type TLR et dectin-1 reconnaissant directement certains pathogènes, entraînant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et IL-6. Cela permettra la pérennisation de la réaction inflammatoire notamment par l'activation de polynucléaires neutrophiles et de macrophages (**Frenzel & Hermine, 2013**).

### 5.3. Les Monocytes :

Le monocyte peut être inflammatoire et anti-inflammatoire (**Robbins & Swirski, 2010**). Il a le privilège du contrôle de la réaction inflammatoire par sa capacité à synthétiser une pléiade de cytokines (**Descamps-Latscha & Witko-Sarsat, 1999**). Les monocytes et les macrophages sont des acteurs clés dans les processus inflammatoires après une infection ou des lésions tissulaires. Les monocytes adhèrent et extravasent dans le tissu enflammé, se différencient en macrophages et produisent des médiateurs inflammatoires pour combattre les agents pathogènes. En outre, ils absorbent des cellules mortes et des débris et, par conséquent, participent à la résolution de l'inflammation (**Chrobok *et al.*, 2017**).



#### 5.4. Les éosinophiles :

La recherche active pendant ces dernières années a clairement montré que l'éosinophile est une puissante cellule inflammatoire prenant une part active à presque tous les types de processus inflammatoires (**Venge, 1990**) y compris les helminthes parasites, les infections bactériennes et virales, les lésions tissulaires, l'immunité tumorale et les maladies allergiques. En réponse aux divers stimuli, les éosinophiles sont recrutés depuis la circulation vers les foyers inflammatoires où ils modulent les réponses immunitaires à travers un éventail de mécanismes. Le déclenchement des éosinophiles par l'engagement de récepteurs pour les cytokines, les immunoglobulines et le complément peut conduire à la sécrétion d'un ensemble de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL) -2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18 et facteur de croissance transformant (TGF) - $\alpha$  /  $\beta$ , chimiokines telles que CCL5 / RANTES et CCL11 / eotaxin-1 et des médiateurs lipidiques tels que le facteur d'activation des plaquettes (PAF) et leucotriène (LT) C<sub>4</sub>. Ces molécules ont des effets pro-inflammatoires qui incluent une régulation positive des systèmes d'adhérence, la modulation du trafic cellulaire et l'activation et la régulation de la perméabilité vasculaire, la sécrétion de mucus et la constriction musculaire lisse (**Hogan et al., 2008**).

#### 5.5. Les basophiles

Les basophiles sont les leucocytes les plus rares, habituellement elles ne représentent que moins de 1% des cellules nucléées dans le sang chez les humains (**Gibbs, 2005**). Les basophiles ne se trouvent jamais dans les tissus sains de l'Homme (**Marone et al., 2000**). Comme les mastocytes, les basophiles expriment des récepteurs d'immunoglobuline E (IgE) de grande affinité (Fc $\epsilon$ RI) et synthétisent l'histamine (**Gibbs, 2008; Raap et al., 2015**). Les basophiles et les mastocytes fonctionnent comme des cellules effectrices qui produisent un ensemble commun de molécules bioactives telles que l'histamine, les cytokines, les chimiokines, les médiateurs lipidiques et les protéases en réponse à IgE plus des antigènes. Ces médiateurs suscitent des réponses immunitaires inflammatoires, y compris une inflammation allergique et une réaction protectrice contre les infections parasitaires (**Yamanishi & Karasuyama, 2016**).

#### 5.6. Plaquette sanguine :

Les plaquettes sanguines sont de petits éléments cellulaires anucléés issus de la fragmentation d'une cellule d'amont d'origine hématopoïétique, le mégacaryocyte (**Garraud et al., 2011**). Outre leurs fonctions dans le processus hémostatique et dans la

formation de thrombus après une lésion endothéliale, Les plaquettes sanguines participent également aux processus de l'inflammation et la réparation tissulaire qui le suit (**Klinger, 1997**). Les plaquettes jouent un rôle central dans l'inflammation par leur interaction directe avec d'autres types de cellules, comme les leucocytes et les cellules endothéliales, et par la libération de nombreux facteurs, c'est-à-dire les lipides tels que le thromboxane (TX) A2 et les protéines (un large nombre Des facteurs angiogènes et de croissance) stockés dans des granules  $\alpha$  et du diphosphate d'adénosine (ADP) stockés dans des granules denses (**Dovizio et al., 2014**).

### 5.7. Les fibroblastes :

Les fibroblastes ne servent pas seulement comme des cellules réparatrices productrices de matrice, mais présentent une large gamme de fonctions dans les réponses inflammatoires et immunitaires, l'angiogenèse et le néoplasie. Les fibroblastes sont des cellules mésenchymateuses, distribuées abondamment dans les tissus conjonctifs de la plupart des organes (**Shinde & Frangogiannis, 2013**). Des études récentes ont montré que les fibroblastes modifient la qualité, la quantité et la durée de l'infiltration inflammatoire lors de l'induction de réponses inflammatoires (**Flavell et al., 2008**).

### 5.8. Les cellules endothéliales :

Des preuves émergentes impliquent l'endothélium comme un effecteur central dans la réponse inflammatoire. Grâce à l'expression de protéines de surface et à la sécrétion de médiateurs solubles, l'endothélium contrôle le tonus vasculaire et la perméabilité, régule la coagulation et la thrombose, et guide le passage des leucocytes vers les zones d'inflammation (**McGill et al., 1998**).

### 5.9. Les lymphocytes :

Les lymphocytes sont mobilisés dans le cadre de toute stimulation immunitaire spécifique (infections) ainsi que dans l'inflammation (une nécrose ou un traumatisme) et sont les principaux effecteurs de l'inflammation dans de nombreuses maladies auto-immune et d'autres maladies inflammatoires chroniques. L'activation des lymphocytes T et B fait partie de la réponse immunitaire adaptative dans les maladies infectieuses et immunologiques. Les deux classes de lymphocytes migrent vers les sites inflammatoires en utilisant certains des mêmes paires de molécules d'adhésion et des chimiokines qui recrutent d'autres leucocytes. Dans les tissus, les lymphocytes B peuvent se développer en cellules plasmiques, qui sécrètent des anticorps, et les lymphocytes T CD4 + sont activés pour sécréter des cytokines. En raison de la sécrétion de cytokines, les lymphocytes CD4 +

favorisent l'inflammation et influencent la nature de la réaction inflammatoire. Il existe trois sous-groupes de lymphocytes auxiliaires CD4 + qui sécrètent différents groupes de cytokines et provoquent différents types d'inflammation :

- Les cellules Th1 produisent la cytokine INF- $\gamma$ , qui active les macrophages dans la voie classique.
- Les cellules Th2 sécrètent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, qui recrutent et activent les éosinophiles et sont responsables de la voie alternative de l'activation des macrophages.
- Les cellules Th17 sécrètent l'IL-17 et d'autres cytokines qui induisent la sécrétion de chimiokines responsable du recrutement de neutrophiles et de monocytes dans la réaction (**Kumar *et al.*, 2013**).

## 6. Les médiateurs inflammatoires :

Le processus inflammatoire se manifeste par des changements de cellules et de tissus qui sont en grande mesure produites par la médiation de substances dérivées de diverses cellules ou d'une Sources de plasma (**Henson, 1974**).

### 6.1. Les médiateurs dérivés de diverses cellules :

#### 6.1.1. Les amines vasoactive :

Les deux amines vasoactives, l'histamine et la sérotonine, sont stockées sous forme de molécules préformes dans les mastocytes et autres cellules et parmi les premiers médiateurs à libérer dans une inflammation aiguë (**Kumar *et al.*, 2013**).

##### 6.1.1.1. L'histamine :

L'histamine ou 4-(2-aminoethyl) imidazole (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>), est une substance endogène largement distribuée dans les tissus de mammifères (**Levy, 1974**). Bien que les mastocytes du système immunitaire soient la principale source d'histamine chez l'homme, il est présent aussi dans presque tous les tissus, y compris les basophiles, les cellules gastro-entérochromaffines, les lymphocytes, les plaquettes, les macrophages et les neurones à des concentrations allant de 1 à 100  $\mu$ g/g (**Khan, 2011**). L'histamine déclenche la réponse inflammatoire. Dans le cadre d'une réponse immunitaire à des agents pathogènes étrangers, l'histamine est produite par les basophiles et par les mastocytes trouvés dans les tissus conjonctifs proches. L'histamine augmente la perméabilité des capillaires aux leucocytes et aux protéines (**Das, 2011**). Chez l'homme, l'histamine provoque une dilatation artériolaire et augmente rapidement la perméabilité vasculaire en induisant une contraction endothéliale vénulaire et une formation d'écarts inter-endothéliaux (**Kumar *et al.*, 2013**).

6.1.1.2. La sérotonine :

La sérotonine ou (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est une monoamine largement distribuée dans l'organisme (Bourgoin *et al.*, 2017). Et un médiateur vasoactif se trouve dans les granules des plaquettes et il est libéré lors de l'agrégation plaquettaire, il induit une vasoconstriction pendant la coagulation, il est produit principalement dans certains neurones et cellules entérochromaffines, il est un neurotransmetteur et il régule la motilité intestinale (Kumar *et al.*, 2013).

6.1.2. Les eicosanoïdes :

Au cours des processus inflammatoires, les cellules phagocytaires libèrent aussi des médiateurs dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique. Parmi ceux-ci, les leucotriènes, les prostaglandines et les thromboxanes font partie du groupe des eicosanoïdes comme il est illustré dans la (figure 03) (Haeffner-Cavaillon, 1998).

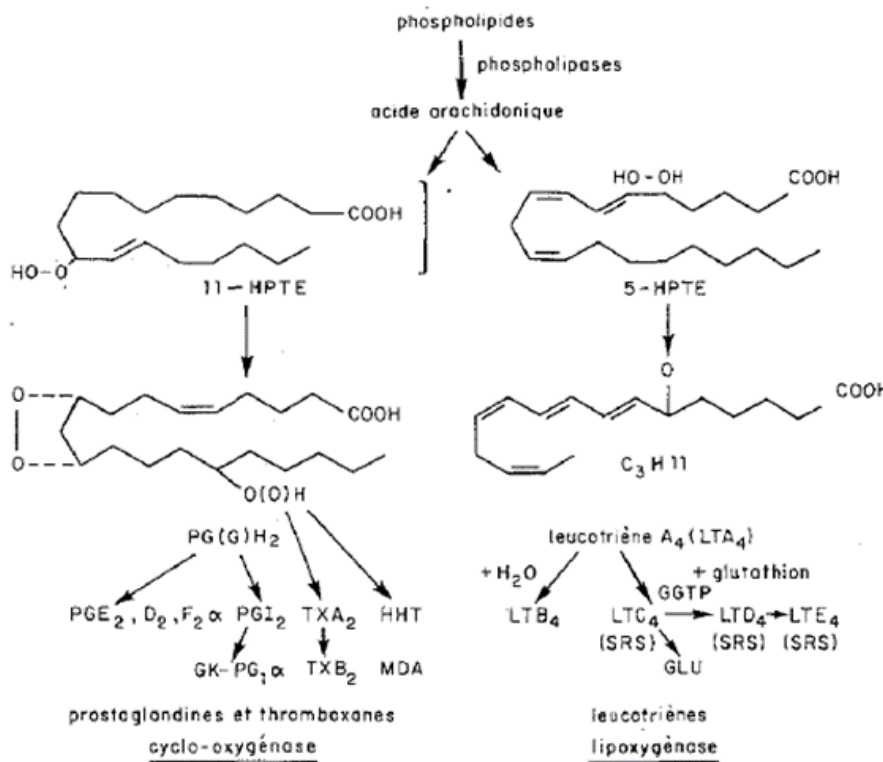


Figure 03 : Les deux voies métaboliques de l'acide arachidonique (Boyer, 1983)

6.1.2.1. Les prostaglandines :

La plupart des types de cellules impliqués dans l'inflammation aiguë et chronique (plaquettes, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) ont la capacité de synthétiser les prostaglandines PGs (Sala & Folco, 1991). Les signes cardinaux de l'inflammation, la

rougeur, le gonflement, la chaleur et la douleur sont tous induits par les prostaglandines. Cela est expliqué en grande partie par leur capacité à dilater les vaisseaux et à augmenter la perméabilité vasculaire (**Zurier & Ramwell, 1981**).

#### 6.1.2.2. Les thromboxanes :

Le thromboxane A2 (TXA2) a une demi-vie de 30 secondes et est transformé en thromboxane B2 (TXB2) plus stable (**Cohen & Jacquot, 2008**). La plaquette activée est capable de synthétiser le TXA2 qui est doué de propriétés agrégantes et vasoconstrictives puissantes (**Weill & Batteux, 2003**).

#### 6.1.2.3. Les leucotriènes :

Les leucotriènes sont des acides gras hydroxylés insaturés (**Cohen & Jacquot, 2008**). Ces substances par leurs effets sur la perméabilité vasculaire, la sécrétion du lysosyme et le chimiotactisme pour les polynucléaires, sont déjà considérés comme des médiateurs ubiquitaires de l'inflammation (**Boyer, 1983**).

#### 6.1.2.4. Les lipoxines

Une fois que les leucocytes entrent dans les tissus, elles modifient progressivement leurs principaux produits d'acide arachidonique dérivés de la lipoxigénase, des leucotriènes aux médiateurs anti-inflammatoires appelés lipoxines, qui inhibent la chimiotaxie des neutrophiles et leur adhésion à l'endothélium et servent donc d'antagonistes endogènes des leucotriènes. Les plaquettes qui sont activées et adhérentes aux leucocytes sont également des sources importantes de lipoxines. Les plaquettes seules ne peuvent pas synthétiser les lipoxines A4 et B4 (LXA1 et LXB4), mais elles peuvent former ces médiateurs à partir d'un dérivé intermédiaire provenant de neutrophiles adjacents, par une voie de biosynthèse transcellulaire. Par ce mécanisme, les produits de l'acide arachidonique peuvent passer d'un type de cellule à une autre (**Kumar et al., 2013**).

#### 6.1.3. Platelet activating factor :

Platelet activating factor (PAF) ou PAF-acéther, est un dérivé de phospholipides qui est un agent d'agrégation puissant. Il est formé par les plaquettes elles-mêmes et aussi par les basophiles, les neutrophiles, les monocytes et les macrophages, y compris les macrophages alvéolaires (**Vargaftig et al., 1980**). En plus de la stimulation des plaquettes, le PAF provoque une bronchoconstriction et il est 100 à 1000 fois plus puissant que l'histamine pour induire une vasodilatation et une perméabilité vasculaire accrue, elle stimule également la synthèse d'autres médiateurs, tels que les eicosanoïdes et les cytokines, par les plaquettes et d'autres cellules (**Kumar et al., 2013**). Il a aussi une action

chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles, il active les phagocytes et agit sur les fibroblastes et les fibres musculaires (**Weill & Batteux, 2003**).

#### 6.1.4. Cytokines :

Au cours des processus inflammatoires, les cytokines jouent un rôle primordial non seulement dans le recrutement et l'activation des cellules immunitaires mais aussi dans les interactions de ces dernières avec les cellules épithéliales et endothéliales (**Pacheco et al., 1993**).

##### 6.1.4.1. Les principales cytokines dans l'inflammation aiguë :

Les principales cytokines dans l'inflammation aiguë sont : TNF, IL-1, IL-6 et un groupe des cytokines Chimio-attractant nommés les chemokines (**Kumar et al., 2013**).

##### 6.1.4.1.1. Tumor necrosis factor :

Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) également connu sous le nom de cachectine est une forte cytokine pro-inflammatoire (**Zelová & Hošek, 2013**). Les membres de la famille du TNF sont impliqués dans la croissance cellulaire, la différenciation, l'inflammation, la réparation des plaies, la stimulation de la réponse immunitaire et la régulation de la mort cellulaire (**Lewko et al., 2009**). Le TNF- $\alpha$  participe à la vasodilatation et à la formation d'œdèmes, et l'adhésion aux leucocytes à l'épithélium par l'expression de molécules d'adhésion ; Il régule la coagulation du sang, contribue au stress oxydatif dans les sites d'inflammation et induit indirectement la fièvre (**Zelová & Hošek, 2013**).

##### 6.1.4.1.2. Interleukin-1 :

L'IL-1 était à l'origine appelée facteur d'activation des lymphocytes pour ses effets sur les cellules thymiques traitées par des mitogènes. Il a également été appelé pyrogène leucocytaire et pyrogène endogène, pour ses effets inducteurs de fièvre. Les monocytes, les macrophages, les kératinocytes, les lymphocytes T, les cellules B, les cellules NK, les éosinophiles, les cellules dendritiques, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les neurones, les cellules gliales et les astrocytes produisent IL-1 (**Lewko et al., 2009**). L'IL1 induit une augmentation de l'expression de protéines d'adhésion telles que ICAM et ELAM qui participent au passage des leucocytes dans les tissus. Cette interleukine induit la production de GM-CSF qui prime le polynucléaire neutrophile (**Pacheco et al., 1993**).

##### 6.1.4.1.3. Interleukin-6 :

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire avec une large gamme de fonctions biologiques (**McClintock et al., 2005**). Comme l'IL-1, elle est produite par de

nombreuses cellules (épithéliales, endothéliales, monocytes, macrophages, kératinocytes, mastocytes, hépatocytes, cellules gliales) sous l'effet de différents stimuli. Au cours de l'inflammation l'IL-6 agit comme un pyrogène endogène, à l'image de l'IL-1 et du TNF- $\alpha$ . Elle est aussi le principal inducteur des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par les hépatocytes, en synergie avec l'IL-1 et le TNF (Weill & Batteux, 2003).

#### 6.1.4.1.4. Chemokines :

L'attraction des leucocytes vers les tissus est essentielle pour l'inflammation et la réponse de l'hôte à l'infection. Le processus est contrôlé par des chimiokines, qui sont des cytokines chimiotactiques (Luster, 1998) de 70 à 130 acides aminés qui sont sécrétés par des leucocytes ou des cellules tissulaires (Baggiolini & Loetscher, 2000). Elles dirigent le mouvement des leucocytes circulants vers les sites d'inflammation ou de lésions comme il est illustré dans (figure 04) (Charo & Ransohoff, 2006). Et induisent la dégranulation et

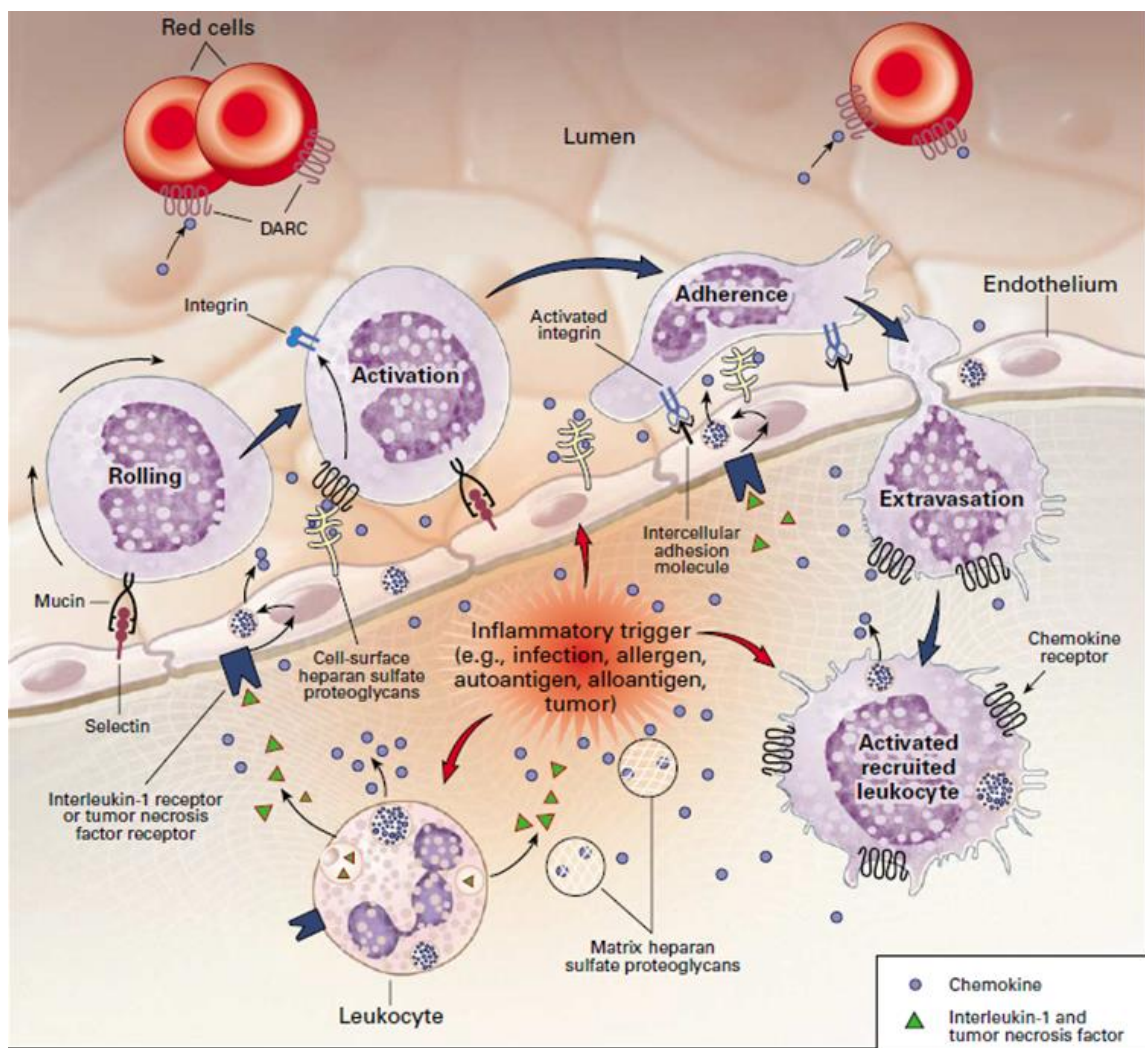


Fig 04 : régulation du mouvement des leucocytes par les chimokines (Luster, 1998)

l'activation de ces cellules, provoquant la libération massive au sein du foyer inflammatoire d'enzymes lysosomiales, d'oxydants et de médiateurs lipidiques (**Henrotin et al., 2001**)

#### 6.1.4.2. Les principales cytokines dans l'inflammation chronique :

Il y a d'autres cytokines qui sont plus importantes dans l'inflammation chronique y compris : interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-12 et une cytokine nommée IL-17 (**Kumar et al., 2013**).

##### 6.1.4.2.1. Interféron- $\gamma$ :

L'IFN- $\gamma$  est une lymphokine classique, produite principalement par des lymphocytes T activés et par des cellules tueuses naturelles (NK) (**Heremans & Billiau, 1992**).

##### 6.1.4.2.2. L'interleukine-21 :

L'IL-21 est principalement produite dans l'organisme par les cellules T CD4+ helper (Th1, Th2, Th17, ThF) et les cellules NK. L'IL-21 possède des effets pro-inflammatoires sur les macrophages en induisant la sécrétion d'IL-8, qui permet notamment le recrutement des neutrophiles dans les tissus inflammatoires (**Iannello et al., 2012**).

##### 6.1.4.2.3. L'interleukine-17 :

L'interleukine-17 (IL-17) est une cytokine pro-inflammatoire produite par les lymphocytes T CD4. Elle stimule les monocytes, les macrophages, les fibroblastes, les cellules épithéliales et les cellules endothéliales induisant la sécrétion de plusieurs autres cytokines pro-inflammatoires (**Mathian et al., 2008**).

#### 6.1.5. Les espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène ( Reactive oxygen species ROS ) sont synthétisées via la voie de la NADPH oxydase (phagocyte oxydase) et sont libérés par les neutrophiles et les macrophages qui sont activés par les microbes, les complexes immuns, les cytokines et par d'autres stimulations inflammatoires. Lorsqu'ils sont sécrétés à des niveaux faibles, les ROS peuvent augmenter l'expression des chimiokines, des cytokines et des molécules d'adhésion, amplifiant ainsi la cascade de médiateurs inflammatoires. À des niveaux supérieurs, ces médiateurs sont responsables de lésions tissulaires (**Kumar et al., 2013**).

#### 6.1.6. L'oxyde nitrique

L'oxyde nitrique ( Nitric oxide NO ) est un gaz soluble, à faible durée de vie, produit par de nombreux types de cellules et capable de médier une variété de fonctions. Dans le système nerveux central, il régule la libération des neurotransmetteurs ainsi que le flux sanguin. Les macrophages l'utilisent comme un agent cytotoxique pour tuer des microbes



et des cellules tumorales. Lorsqu'il est produit par des cellules endothéliales, il relâche le muscle lisse vasculaire et provoque une vasodilatation (**Kumar *et al.*, 2013**).

### 6.1.7. Neuropeptides

Comme les amines vasoactives, les neuropeptides peuvent déclencher des réponses inflammatoires ; Ce sont de petites protéines, telles que la substance P, qui transmettent des signaux de douleur, régulent la tonalité des vaisseaux et modulent la perméabilité vasculaire. Les fibres nerveuses qui sécrètent les neuropeptides sont particulièrement importantes dans les voies respiratoires pulmonaires et gastro-intestinales (**Kumar *et al.*, 2013**).

## 6.2. les médiateurs dérivés des protéines plasmiques :

### 6.2.1. Le système de complément :

L'activation de ce système par la voie classique (complexe antigène-anticorps) ou par la voie alterne (endotoxines bactériennes) favorise la vaso-dilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire (anaphylatoxines C3a et C5a), augmente le chimiotactisme des polynucléaires et des monocytes (C2b, C4a, C3b, C5b-7), l'opsonisation et la libération d'histamine par les plaquettes. L'histamine augmente la concentration des fibres musculaires lisses et la perméabilité vasculaire par contraction des cellules endothéliales. Elle a aussi un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles (**Weill & Batteux, 2003**).

### 6.2.2. Le système des kinines

Les kininogènes, précurseurs inactifs des kinines, donnent naissance, sous l'effet des kallicréines, à de nombreux petits peptides vaso-actifs qui augmentent la chaleur locale et la douleur. Ceux-ci sont rapidement détruits sous l'effet des kininases. La bradykinine, produit emblématique de cette famille, est un nonapeptide qui augmente puissamment la perméabilité vasculaire. La bradykinine est responsable de la douleur par interaction avec des récepteurs spécifiques sur les neurones sensoriels, et elle agit avec la plasmine en activant la voie alterne du complément, ce qui amplifie la réaction inflammatoire (figure 05) (**Weill & Batteux, 2003**).

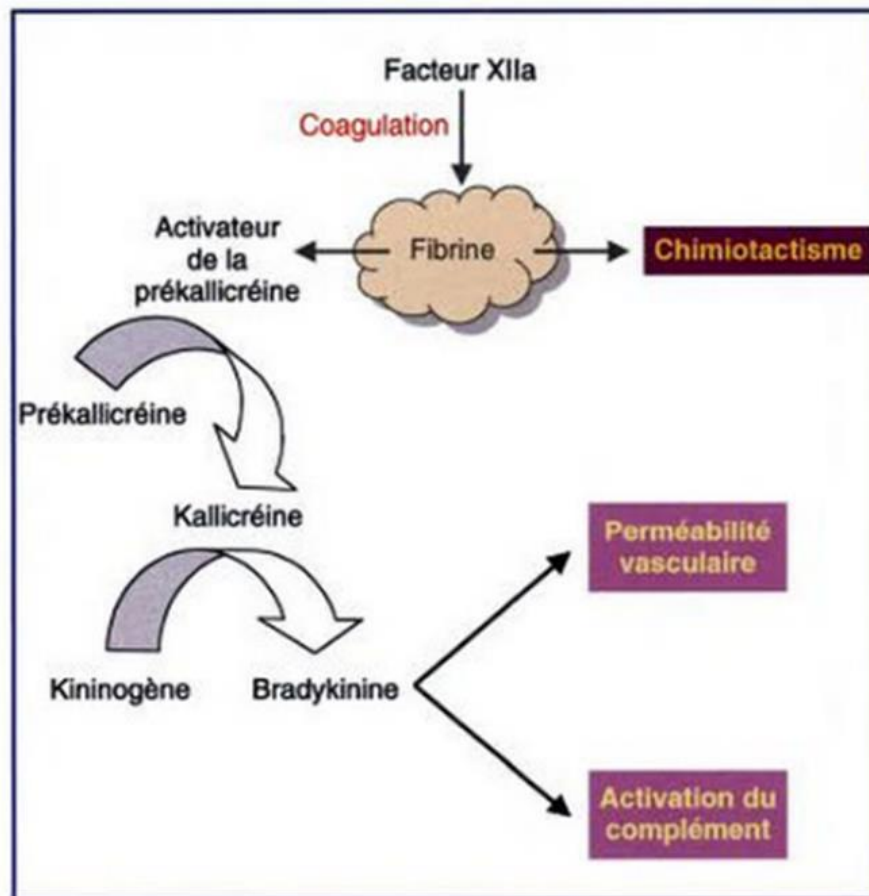


Figure 05 : Activateurs de la voie des kinines (Weill & Batteux, 2003)

### 6.2.3. Les protéines de la phase aiguë :

#### 6.2.3.1. La protéine C-réactive :

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine de la famille des pentraxines, elle se fixe sur les phosphorylcholines présentes à la surface de certaines bactéries. Lorsque la CRP est fixée à la bactérie, elle peut agir de deux façons, la première correspond à une opsonisation simple du micro-organisme favorisant sa phagocytose. La deuxième consiste en une activation de la voie classique du complément par fixation de la CRP sur le composé C1q avec lequel elle a une certaine parenté structurale (Weill & Batteux, 2003).

#### 6.2.3.2. La mannan binding lectin :

La mannan binding lectin (MBL) cette protéine est présente en faible quantité dans le sérum mais est produite massivement au cours de la réponse inflammatoire. Elle se fixe sur des résidus manose présents à la surface de nombreuses bactéries. Comme la CRP la MBL peut agir à la fois en opsonisant le micro-organisme ou en activant le complément (Weill & Batteux, 2003).

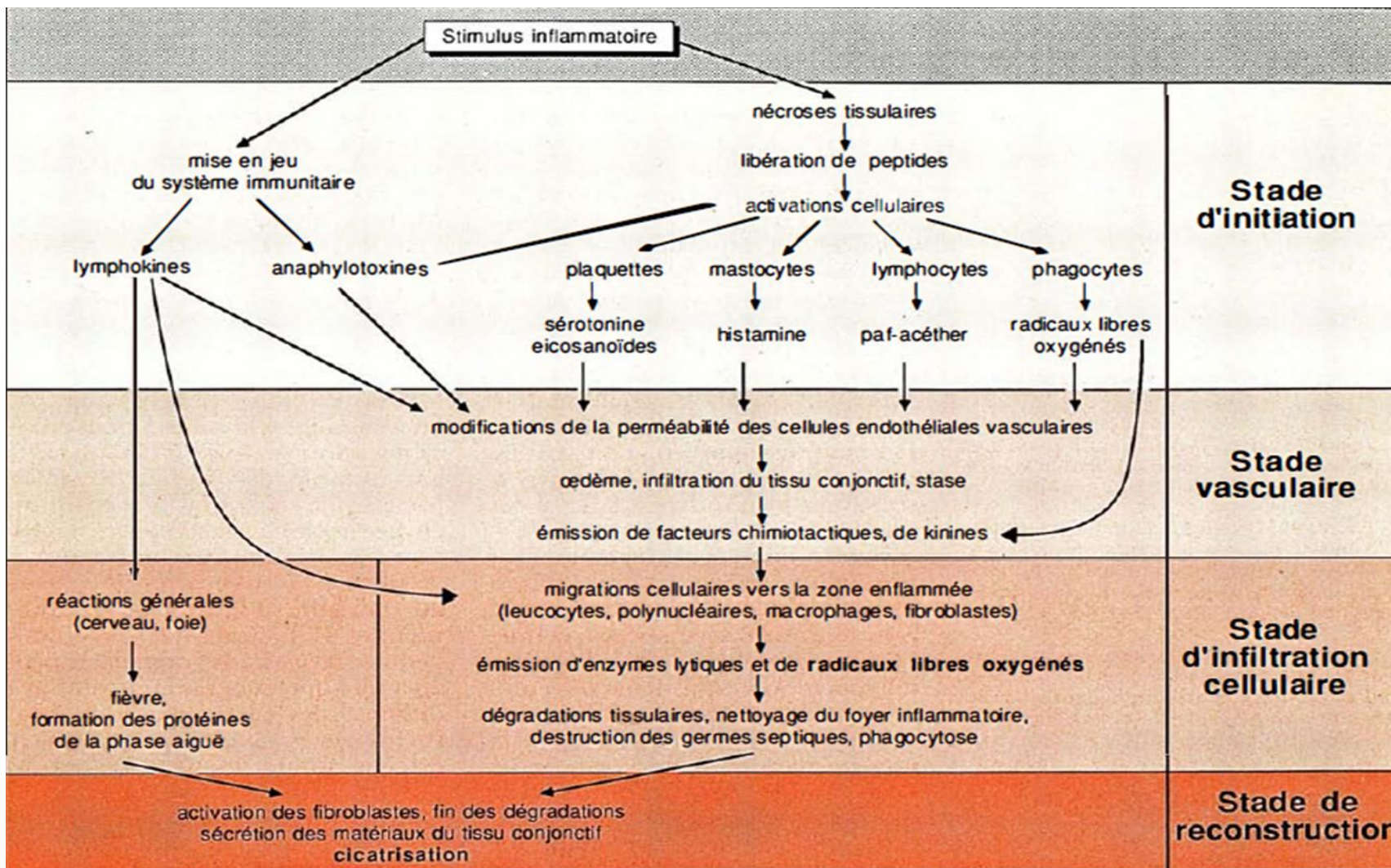


Figure 06 : Schéma résumé de l'inflammation (Borel *et al.*, 1988)

## 7. Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. Les anti-inflammatoires sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale, dans les maladies rhumatismales, dans les réactions immunitaires exagérées, dans les dégénérescences cartilagineuses des articulations (**Cohen & Jacquot, 2008**).

### 7.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont la classe de médicaments la plus fréquemment utilisée, que ce soit sur prescription médicale ou « over the counter » (OTC) (**Rollason et al., 2013**). Les AINS malgré la diversité de leur nature chimique, ont tous en commun le fait de contrer les manifestations de la réaction inflammatoire. À cette action, ils associent un effet antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire. Leurs effets secondaires sont susceptibles de toucher tous les appareils de l'organisme. La plupart se montrent bénins, mais certains peuvent avoir des conséquences graves (**Pillon, 2014**). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens comprennent les pyrazolés et les salicylés qui vont avoir une action sur la phase initiale de l'inflammation, l'indométacine et ses dérivés qui ont un effet sur la phase initiale et les phases tardives de l'inflammation. Ils inhibent la cyclo-oxygénase et la synthèse des prostaglandines (**Cohen & Jacquot, 2008**). Quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens sont sites dans le (tableau 01).

Tableau 01 : exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Meziti, 2009**)

Classe structurale	Nom scientifique	Nom commercial
Salicylates	Acétyle salicylique	Aspirine
	Salsalate (Sodium salicylates)	/
	Diflusal	Dolobid
Dérivés d'acide propionique	Ibuprofène	Ibuprofène
	Fenoprofène calcium	Nalfon
	Flurbiprofène	Ansaid
	Ketoprofène	Nalfon
Dérivés d'acide acétique	Diclofénac	Voltarene
Indoles	Indométacine	Indocine
	Tolmetin	Tolectine
	Sulindac	Clinoril

## 7.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien (**Faure, 2009**). Contrairement aux (AINS), les glucocorticoïdes sont capables d'inhiber toutes les phases de la réaction inflammatoire. Par leur action directe sur les vaisseaux, ils diminuent les phénomènes vasculaires de l'inflammation. Par leur effet antiprolifératif sur les histiocytes- monocytes-macrophages de tous les types, les lymphocytes, les plasmocytes, les fibroblastes et les polynucléaires neutrophiles, ils inhibent les phénomènes cellulaires précoces et tardifs de l'inflammation (**Muster, 2005**). Quelques glucocorticoïdes sont sites dans le (tableau 02).

Tableau 02 : principaux glucocorticoïdes (**Meziti, 2009**)

<b>Glucocorticoïde</b>	<b>Nom commercial</b>
Cortisol (Hydrocortisone)	Hydrocortone, Solu-Cortef
Cortisone	Cortison CIBA
Prednisone	Prednison Streuli
Prednisolone	Spiricort, Ultracorten
Methylprednisolone	Urbason, Solu-Medrol
Triamcinolone	Kenacort, Ledercort
Bétaméthasone	Celestene, Diprostene
Dexaméthasone	Fortecortin, Decadron

## 7.3. Autres molécules anti-inflammatoires de nature végétal :

Le nombre de composés phytochimiques, trouvé 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 inflammatoire. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes. Quelques exemples de plantes douées d'activités anti-inflammatoires sont cités dans le (tableau 03) (**Ferradji, 2011**)

Tableau 03 : principaux glucocorticoïdes (Meziti, 2009)

Nom scientifique	Famille	Partie utilisée	Nom commun	Utilisation
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Rhizome	Gingembre	arthrose, migraine, douleurs rhumatismales
<i>Helleborus orientalis</i>	Ranunculaceae	Racines	Lenten-rose	Oedemes, douleurs rhumatismales
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Feuilles, Racines	Ortie	Rhinite allergique, eczéma goutte, douleurs rhumatismales
<i>Laurocerasus officinalis R.</i>	Rosaceae	Feuilles	Laurier	Fièvre, pharyngite, douleurs d'estomac, hémorroïdes
<i>Curcuma longa</i>	Zingiberaceae	Rhizome	Curcuma	Douleurs rhumatismales, lupus systémique, psoriasis, infections rénales
<i>Nerium oleander L.</i>	Apocynaceae	Fleurs	Laurier rose	Douleurs, maux de tête
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Pédaliacées	Tubercule	Griffe du diable	Arthrose, lombalgie, nevralgie, maux de tête, fièvre
<i>Rhododendron ponticum L.</i>	Ericaceae	Feuilles	Rhododendron pontique	Oedèmes, états grippaux, mal de dents
<i>Juglans regia L.</i>	Juglandaceae	Feuilles, fruits	Noyer commun	Douleurs rhumatismales, fièvre, eczéma. Malaria
<i>Oenothera biennis</i>	Onagraceae	Graines	Onagre bisannuelle	Douleurs rhumatismales,

### 7.3.1. les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des produits largement distribués dans le règne végétal et sont couramment consommés quotidiennement sous forme de fruits, légumes et boissons telles que le vin et le thé. Ils sont capables de moduler l'activité de certaines enzymes et de modifier le comportement de plusieurs systèmes cellulaires, suggérant qu'ils pourraient exercer une multitude d'activités biologiques, notamment des propriétés antioxydantes, vasculoprotectrices, antihépatotoxiques, antiallergiques, anti-inflammatoires, antiulcéreuses et même antitumorales significatives (Ghedira, 2005). Ce sont des inhibiteurs enzymatiques à l'égard de l'aldose réductase, de la protéine kinase C et des enzymes de l'inflammation : la cyclo-oxygénase, la phospholipase A2 et la lipo-oxygénase. Certains d'entre eux réduisent l'activation du complément, diminuant de façon générale la réponse inflammatoire (Derbel & Ghedira, 2005).

### 7.3.2. Les saponosides :

Les saponosides ou saponines sont des hétérosides très répandus dans le règne végétal (**Mbodj, 2003**) ont également une action veinotrope et même des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et anti-œdémateuse ce qui justifie leur emploi dans les manifestations de l'insuffisance veineuse, le traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire et dans les troubles de la fragilité capillaire (**Catier & Roux, 2007**).

## Chapitre II

*Zygophyllum gaetulum*



### 1. La plante *Zygophyllum gaetulum* :

L'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques remonte depuis l'apparition de l'homme face aux différentes adversités de la nature. Il dût dégager par intuition et en intime contact avec elle et par une lutte incessante et subtile pour sa survie un savoir qui lui permet de distinguer ce qui est utile et ce qui est nuisible ; ce qui nourrit, ce qui guérit et ce qui tue. Ainsi naîtra l'art de guérir par l'utilisation de divers procédés dont l'usage des vertus des plantes. Au cours des millénaires, les connaissances de l'homme sur les plantes médicinales se sont constamment étendues et approfondies d'une civilisation à l'autre. Jusqu'au I<sup>er</sup> siècle la phytothérapie, c'est-à-dire le traitement des maladies par des préparations pharmaceutiques à base de drogues végétales, a constitué l'essentiel de l'arsenal thérapeutique (**Attisso, 1979**). Elle cédera peu à peu le pas aux formes médicamenteuses obtenues à partir des principes actifs isolés des plantes médicinales. Au point que celles-ci sont en partie tombées dans l'oubli au profit de la chimiothérapie de synthèse totale ou partielle. Très rapidement et de nos jours les plantes médicinales suscitent, dans le monde entier un vif regain d'intérêt (**Pelt, 1979**).

Les plantes médicinales constituent le plus souvent une « thérapeutique douce » et censées présenter moins d'inconvénients que les substances pures, que celles-ci soient extraites du règne végétal ou fabriquées par synthèse.

En Algérie, l'utilisation des plantes médicinales est une des principales composantes de la médecine traditionnelle. Parmi ses plante, *Zygophyllum gaetulum* « Emberger & Maire », est un sous-arbrisseau des steppes désertiques cette plante est de grand intérêt thérapeutique. *Zygophyllum gaetulum* également connue sous le nom de *Tetraena gaetula* (**Berzou, 2013**), et en arabe connue sous les deux noms de : « *aâgaya* » ou bien « *berraya* » (**Benhouhou, 2005**).

### 2. Description morphologique :

*Zygophyllum gaetulum* est une plantes florissantes appartenant au genre *Zygophyllum* et à la famille des *Zygophyllaceae*. El aâgaya un petit sous-arbrisseau vivace des steppes désertiques, très ramifié bien vert et compacte qui peut atteindre 25-30 cm de hauteur. Les jeunes pousses sont minces et sont couvertes de poils blancs. Ses branches sont flexibles, articulées et cassantes avec des feuilles charnues, cylindriques, composées de deux folioles allongées de 1,5 cm de longueur, très succulentes, de couleur rose-violet. Ses fruits sont en forme de cloche s'élargit vers le haut à cinq lobes (**Berzou, 2013**) (figure 07).



Figure 07 : *Zygophyllum gaetulum* (prise personnelle)

### 3. Distribution géographique :

Elle est plus particulièrement caractéristique des régions de l'Afrique du nord et de la région méridionale dont les îles canaries (**Berzou, 2013**). Une plante herbacée pousse dans les régions du sud de Maroc et de l'Algérie (**Soumyanath, 2006**).

### 4. Les activités biologiques :

*Zygophyllum gaetulum* est une plante non toxique avec des effets anti-diabète (**Soumyanath, 2006**), anti-inflammatoire (**Khabbal et al, 2006**), antidiarrhéique (**El Cadi et al , 2008**), Elle est également connue pour ses propriétés antispasmodique, antieczéma et comme un bon remède pour les douleurs de l'estomac, *Zygophyllum gaetulum* possède aussi des effets antidépresseur, analgésique et antipyrétique (**Berzou, 2013**).

### 5. Les composés bioactifs :

Des études phytochimiques réalisées sur des extraits de feuilles de *Zygophyllum gaetulum* ont permis la séparation et l'identification de composés bioactifs, tels que les

stérols, les flavonoïdes, les saponines, les tanins, zygophyline, de triterpènes, de zygophylosides, d'acide quinovique et de glycosides, constituants bioactifs. Par ailleurs, des études expérimentales ont montré que les feuilles de *Zygophyllum gaetulum* n'ont aucun effet toxique et que la dose létale 50 (DL50) est supérieure à 10 g/kg de poids corporel (**Berzou, 2013**).

**PARTIE :**  
**EXPERIMENTAL**

# Chapitre III

## Matériels et Méthodes

## 1. Matériel :

### 1.1. Animaux :

Les expériences sont effectuées sur des souris mâles et femelles Albinos pesant entre 25 et 34 g, ces souris sont fournies par l'institut Pasteur d'Alger. Ces souris sont utilisées après une période d'adaptation de 07 jours, durant laquelle elles ont été gardées dans des cages en polypropylène où elles ont accès libre à l'eau et à l'alimentation.

### 1.2. Matériel végétal :

La plante de *Zygophyllum gaetulum*, utilisée dans cette étude, a été récoltée durant le mois de février 2017 de la région Ouergla. La poudre de la plante est préparée juste avant l'extraction.

### 1.3. Matériel de laboratoire :

Rotavapeur (BUCHI)

Lyophilisateur (CHAIST)

Kit de filtration (SPARMAX)

Étuve

Balance électronique

Broyeur

Agitateur

Un pied à coulisse numérique

Des seringues stériles

La trousse de dissection

Les tubes à FNS (hépariné)

Papier filtre

La gaze

Les verreries de laboratoire

Les boîtes de pétri

Vortex

Les épendorffs

### 1.4. Les réactifs :

Eau distillée

Méthanol

Xylène

Ethanol

HCl

NH<sub>4</sub>OH

NaCl

FeCl<sub>3</sub>

### 1.5. Solution de travail :

Les différentes doses **de** *Zygophyllum gaetulum* et de l'indométacine utilisés dans les expériences sont fraîchement préparées dans du NaCl 0,9%.

## 2. Méthodes :

### 2.1. Préparation de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* :

L'extrait méthanolique de la partie aérienne de plante *Zygophyllum gaetulum* a été préparé selon la méthode de Tadeo et ses collaborateurs (2005). La partie aérienne de la plante *Zygophyllum gaetulum* a été nettoyée, séchée à l'abri de la lumière du soleil dans un milieu sec et aéré à une température ambiante puis broyé bien jusqu'à l'obtention d'une poudre fine de couleur verte (figure 08.a). Ensuite 300 g de la poudre obtenue ont été mis en macération pendant 15 jours avec agitation entre temps dans 1500 ml d'un mélange de l'eau (30%) et de méthanol (70%). L'extrait hydroalcoolique est récupéré dans un premier temps après filtration du mélange sur la gaze, puis sur papier filtre wattman (figure 08.b, figure 08.c), Le méthanol est ensuite éliminé du filtrat par évaporation sous pression réduite dans un rotavapor (figure 08.d). Après séchage de l'extrait obtenu à l'air libre (figure 08.e) ce dernier est lyophilisé (lyophilisateur PHYWE chrisa) pendant 12 heures (figure 08.f). Une poudre brune foncée est obtenue (figure 09).



Figure 08 : les différentes étapes de l'extraction (prise personnelle)



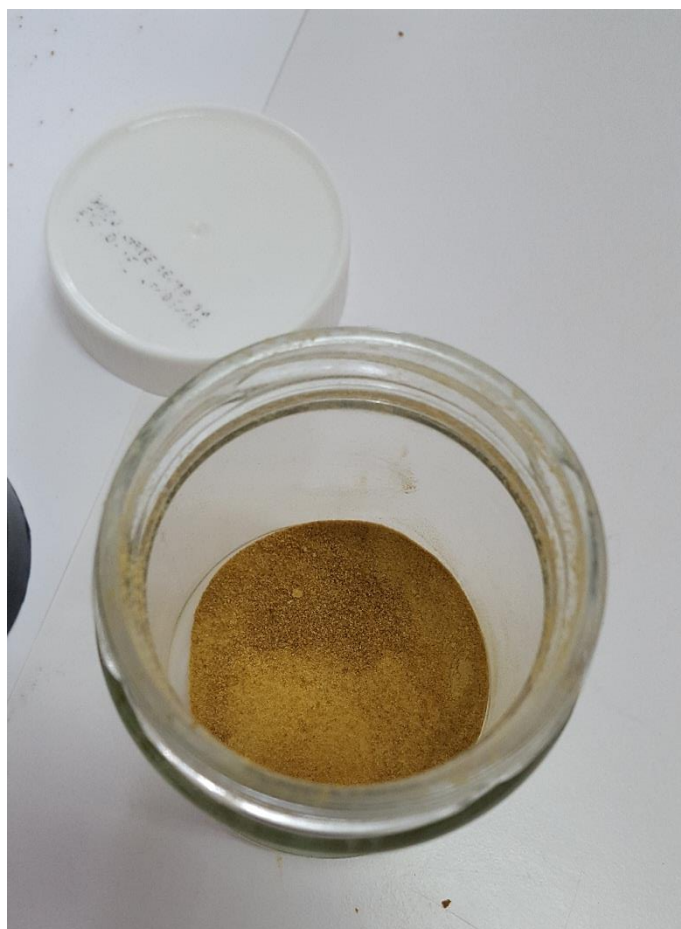


Figure 09 : la poudre obtenue après la lyophilisation (**prise personnelle**)

## 2.2. Etude phytochimique :

### 2.2.1. Flavonoïdes :

Macérer 10g de la poudre sèche dans 150 ml d'HCl dilué à 1% pendant 24 heures, filtrer à 10 ml du filtrat ajouter du  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Un test positif est révélé par l'apparition d'une couleur jaune dans la partie supérieure du tube (**Edeoga et al., 2005**).

### 2.2.2. Saponosides :

Mélangé 5 ml de l'extrait méthanolique avec 10 ml de l'eau distillé, puis agiter pendant 2 minute. L'apparition d'une mousse qui persiste au moins pour 15 minutes ou bien la formation d'une émulsion quand l'huile d'olive est ajoutée, confirme la présence des saponosides (**Karumi et al., 2004**).

### 2.1.3. Tanins :

1ml de l'extrait méthanolique est mélangé avec 10ml d'eau distillé puis filtré. A 2 ml de la solution à tester ajouter 2 à 3 gouttes de solution de  $\text{FeCl}_3$  à 2 %. Une couleur bleu

noir signifie la présence des tanins galliques. Un précipité vert signifie la présence des tanins catéchol (Karumi *et al.*, 2004).

### 3. Activité anti-inflammatoire *in vivo* :

#### 3.1. Œdème de l'oreille induit par le xylène chez les souris :

Pour évaluer les effets anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum*, la capacité de cette extrait a inhibé l'œdème de l'oreille induit chez les souris par application topique du xylène a été selon la méthode de Rotelli et ses collaborateurs (2003).

Trois doses différentes (50 mg/Kg, 250 mg/Kg et 500 mg/Kg) de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* ont été utilisées.

Une seule dose (50 mg/Kg) a été utilisée pour l'indométacine, anti-inflammatoire de référence, afin de comparer son effet à celui des différentes doses de l'extrait méthanolique.

Le test a été réalisé sur 15 souris répartis en 5 groupes, trois souris pour chaque groupe.

- Le premier groupe (témoin) est traité avec 1 ml du sérum physiologique (véhicule) (0,9 %).
- Le deuxième groupe (référence) est traité avec une dose de 50 mg/Kg de l'indométacine.
- Le troisième groupe est traité avec une dose de 50 mg/Kg de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum*.
- Le quatrième groupe est traité avec une dose de 250 mg/Kg de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum*.
- Le cinquième groupe est traité avec une dose de 500 mg/Kg de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum*.

Chacun des quatre groupes a reçu un volume de 1 ml soit de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* ou de l'indométacine ou du véhicule. Les solutions sont administrées aux souris par voie intra-péritonéale. Une heure plus tard, les souris reçoivent une application topique de 30 µl de xylène à l'aide d'une micropipette sur la surface antérieure de l'oreille droit. Après 30min, l'épaisseur des oreilles est déterminée à l'aide d'un pied à coulisse numérique. Le pourcentage d'inhibition de l'œdème est déterminé par rapport au résultat du groupe contrôle (témoin) considéré comme le 100% d'œdème en appliquant la formule suivante :

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

N témoins : moyens de l'épaisseur de l'œdème du groupe témoin.

N traités : moyens de l'épaisseur de l'œdème du groupe traité.

#### 4. Formule numération sanguine (FNS) :

Après 24 heures, on a sacrifié les souris et récupéré le sang dans des tubes héparinés afin de déterminer dès le taux des plaquettes et des globules blancs par un examen biologique appelé FNS (formule numération sanguin). La FNS est réalisée au niveau d'un laboratoire médicinal privé, laboratoire de Dr hafid BENMARCE.

#### 5. Analyse statistique :

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  $p < 0.05$ .



# Chapitre IV

## Résultats

## 1. Résultats :

## 1.1. Etude phytochimique de la plante (partie aérienne) :

Le screening phytochimique réalisé sur la partie aérienne de *Zygophyllum gaetulum* nous a permis d'avoir les résultats présentés au (tableau 04).

Tableau 04 : Tests phytochimiques réalisés sur la partie aérienne de *Zygophyllum gaetulum*.

<b>Composés</b>	<b><i>Zygophyllum gaetulum</i></b>
<b>Flavonoïdes</b>	Test positif (figure 10)
<b>Saponosides</b>	Test positif (figure 11)
<b>Tanins : tanins gallique</b>	Test négative (figure 12)
<b>Tanins catéchol</b>	Test positif (figure 12)

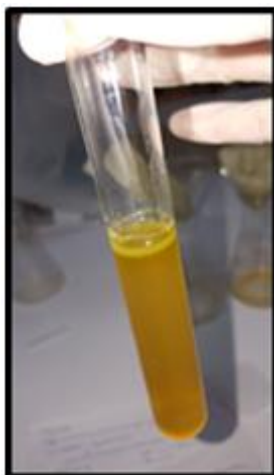


Figure 10: Test positif des flavonoïdes (**prise personnelle**)

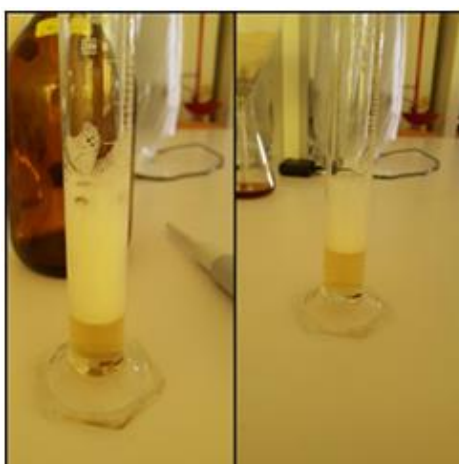


Figure 11 : Test positif des saponosides (**prise personnelle**)



Figure 12 : Test positif des tanins (**prise personnelle**)

### 1.2. Le rendement de l'extraction méthanolique de *Zygophyllum gaetulum*:

Le rendement de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Zygophyllum gaetulum* est relativement de 10%.

### 1.3. Activité anti-inflammatoire in vivo de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Zygophyllum gaetulum* :

L'effet anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* a été évalué en utilisant le modèle de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez les souris. L'application locale de 30 $\mu$ l de xylène pure sur l'oreille droite de la souris induit une inflammation traduit par l'apparition rapide de l'œdème qui atteint son maximum au bout d'une demi-heure (figure 13). La réponse œdémateuse est ensuite quantifiée par la mesure de l'épaisseur du pavillon de l'oreille à l'aide d'un pied à coulisse numérique.



Figure 13 : Oreille d'une souris avant et après l'application du xylène (**prise personnelle**).

#### 1.4. Comparaison des résultats avec le groupe des témoins :

Les souris du groupe témoin, qui ont reçu par voie intra-péritonéal 1 ml de sérum physiologique (véhicule) une heure avant l'application du xylène, ont développé au bout de 30 minutes un œdème caractérisé par un gonflement du pavillon de l'oreille et une rougeur. La moyenne de l'épaisseur obtenue est de  $0.18 \pm 0,02\text{mm}$ .

Pour Les souris du groupe traité par voie intra-péritonéal avec 50 mg/kg de l'indométacine (anti-inflammatoire de référence) l'œdème de l'oreille a été significativement réduit de 48,01 % ( $p < 0,005$ ) par rapport aux souris du groupe témoin (figure 14).

Chez les souris du groupe traité par voie intra-péritonéal avec les dose 50 et 500 mg/kg de l'extrait méthanolique de *Zygothymus gaetulum*, l'œdème de l'oreille a été significativement réduit, cette réduction est respectivement de 36,36 % ( $p < 0,05$ ) et 86,08 % ( $p < 0,005$ ) par rapport aux souris du groupe témoin (figure 14). Par contre le traitement des souris avec la dose 250mg/kg de l'extrait méthanolique de *Zygothymus gaetulum*,



réduit mais de manière non significative l'œdème de l'oreille, cette réduction est de 28,31 % comparé aux souris du groupe témoin (figure 14).

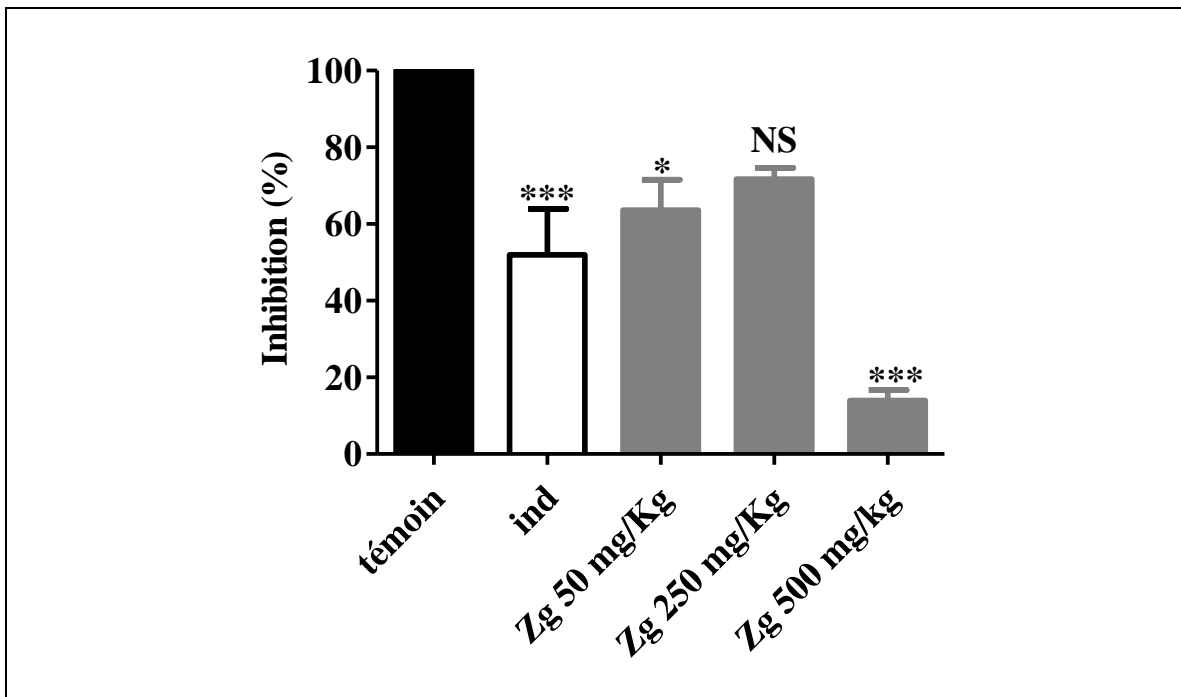


Figure 14 : Effet de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris. L'œdème est induit par l'application topique de 30  $\mu$ l de xylène sur la face interne de l'oreille droite. Les groupes de souris sont prétraités oralement par l'indométacine (ind) ou par l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* à 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 expériences indépendantes  $\pm$  SEM. \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$  ; \*\*\* :  $p < 0,005$ , NS : non significatif.

### 1.5. Comparaison des résultats avec l'indométacine :

L'indométacine réduit l'œdème de l'oreille chez les souris de 48,01 % par rapport au groupe témoin. L'effet obtenu par la faible dose (50 mg/Kg) et la dose moyenne (250 mg/Kg) de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* utilisées au cours de cette étude est relativement non différent de celui obtenu avec l'anti-inflammatoire de référence utilisé (L'indométacine) (figure 15).

Tandis que, le traitement des souris par voie intra-péritonéalement avec 500 mg/kg de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum*, réduit l'œdème de l'oreille de 86,08 % par rapport aux groupe témoin (figure 14) ce qui donne une différence significative de 38,07 ( $p < 0,05$ ) comparé au groupe traité par l'indométacine (figure 15).

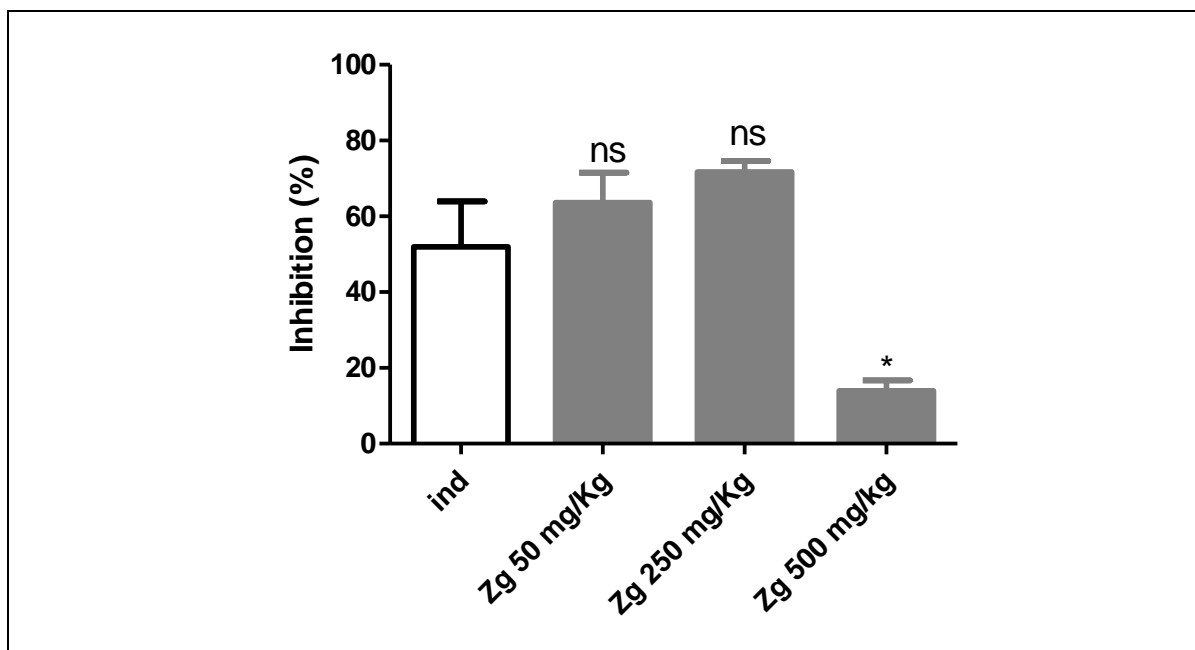


Figure 15 : Effet de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris par rapport au groupe référence. L'œdème est induit par l'application topique de 30  $\mu$ l de xylène sur la face interne de l'oreille droite. Les groupes de souris sont prétraités oralement par l'indométacine (ind) ou par l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* 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 à l'indométacine. Les valeurs sont une moyenne de 3 à 4 expériences indépendantes  $\pm$  SEM. \* :  $p < 0,05$ , NS: non significatif.

### 1.6. Formule numération sanguine (FNS) :

Le deuxième test utilisé pour évaluer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* est le test de FNS. **24 heures après l'induction de l'œdème**, les souris sont sacrifiées et le sang est récupéré pour être analysé par un automate afin de déterminer la formule de numération sanguine (FNS). Les résultats obtenus pour les différentes cellules sont les suivants :

#### ❖ Les monocytes :

Aucun effet significatif n'est observé concernant le taux des monocytes des souris traitées par l'indométacine ou par les différentes doses de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* comparé au témoin (Figure 16).

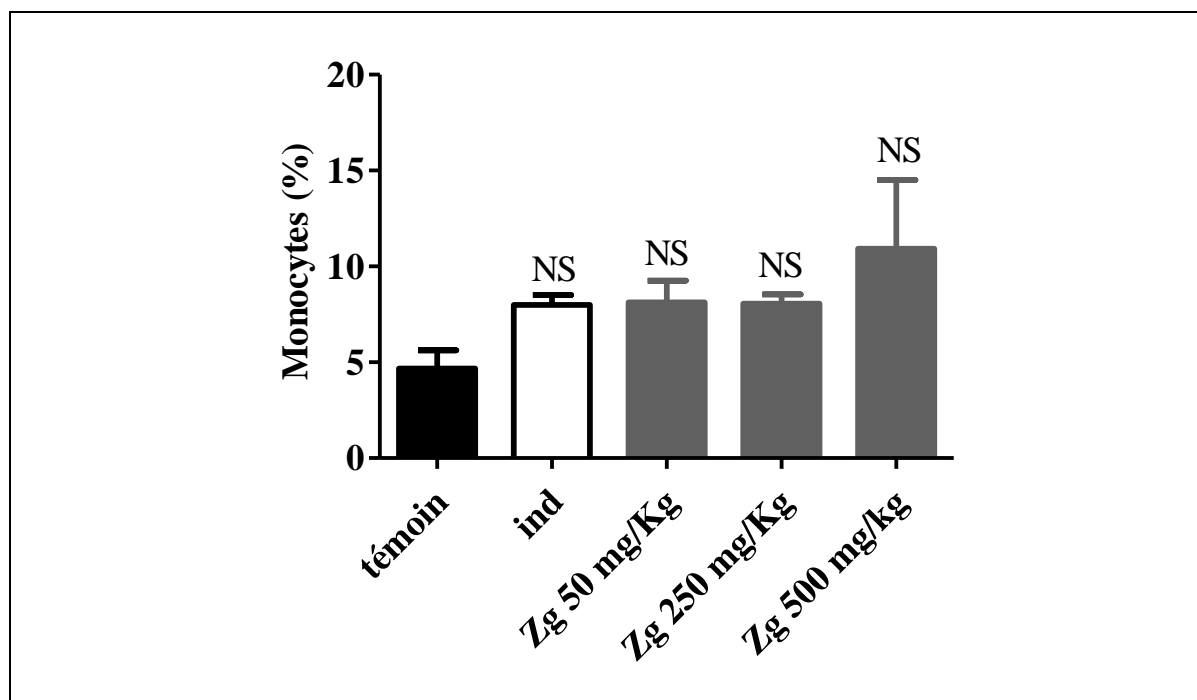


Figure 16 : **Taux des monocytes évalués par FNS.** Une heure avant l'induction de l'œdème par le xylène, Les souris sont traités par voie intra péritonéale par les doses (50, 250 ou 500 mg/Kg) de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* ou par l'indométacine (ind) (50mg/Kg), le groupe témoin ne reçoit que 1 ml de NaCl. Le taux des monocytes est évalué par FNS. Les valeurs sont une moyenne de 3 expériences indépendantes  $\pm$  SEM. \* :  $p < 0,05$ , \*\* :  $p < 0.01$  ; \*\*\* :  $p < 0.005$ , NS : non significatif.

#### ❖ Les neutrophiles :

Une augmentation du Taux des neutrophile est observée chez les souris traités par l'indométacine et par la dose 50mg/Kg de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* comparé au groupe témoin, mais cette différence reste non significative. De même, pas d'effet significatif observé avec la dose 250 et 500 mg/Kg de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* (figure 17).

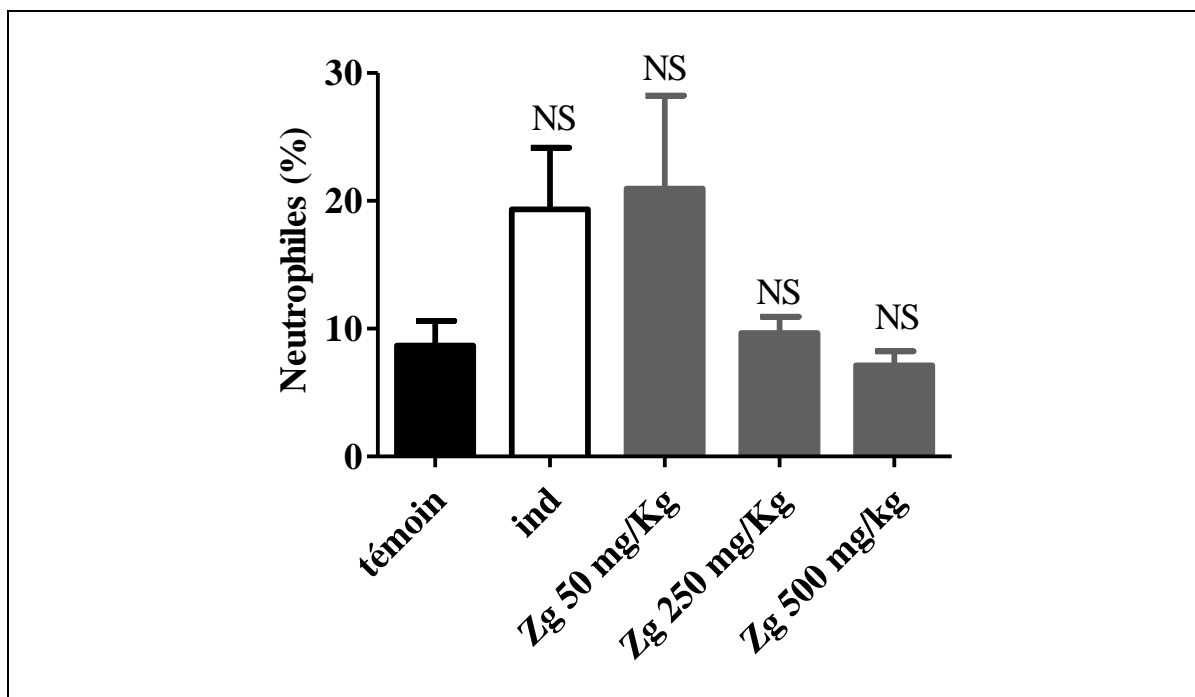


Figure 17 : **Taux des neutrophiles évalués par FNS.** Une heure avant l'induction de l'œdème par le xylène, Les souris sont traités par voie intra péritonéale par les doses (50, 250 ou 500 mg/Kg) de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* ou par l'indométacine (ind) (50mg/Kg), le groupe témoin ne reçoit que 1 ml de NaCl. Le taux des neutrophiles est évalué par FNS. Les valeurs sont une moyenne de 3 expériences indépendantes  $\pm$  SEM. \* :  $p < 0,05$ , \*\* :  $p < 0.01$  ; \*\*\* :  $p < 0.005$ , NS : non significatif.

#### ❖ les lymphocytes :

Le traitement des souris avec l'anti-inflammatoire de référence l'indométacine et les différentes doses de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* n'as pas influencé le taux de lymphocytes comparés au souris du groupe témoin (figure 18).

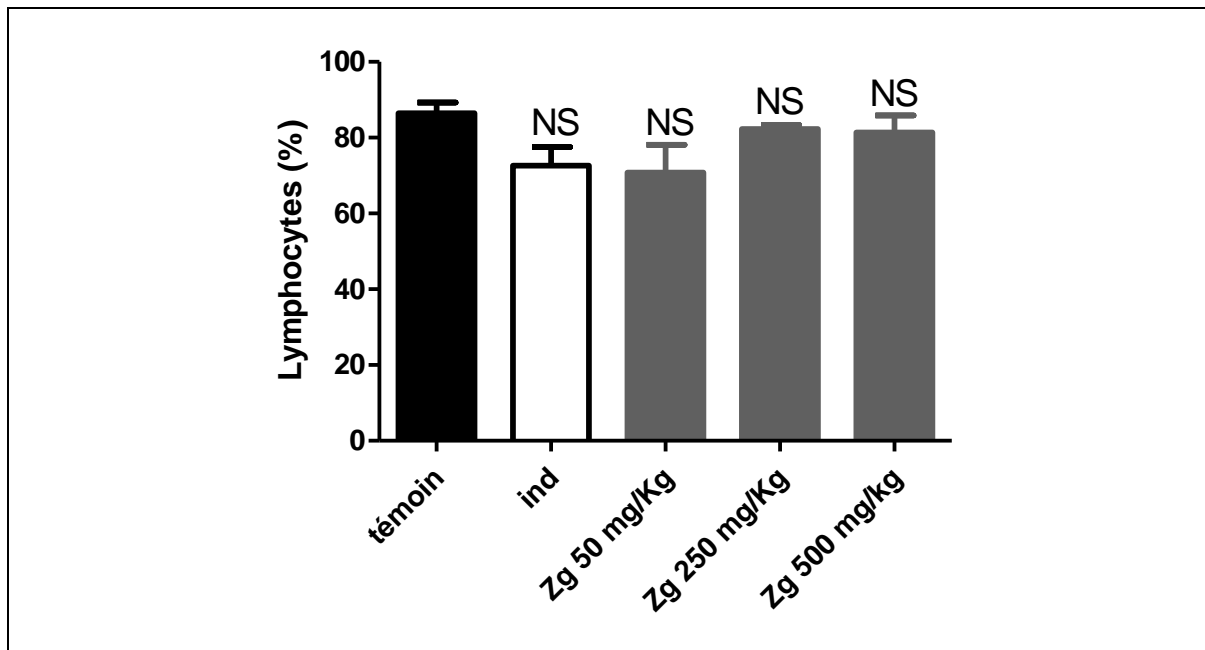


Figure 18 : **Taux des lymphocytes évalués par FNS.** Une heure avant l'induction de l'œdème par le xylène, Les souris sont traités par voie intra péritonéale par les doses (50, 250 ou 500 mg/Kg) de l'extrait méthanolique de *Zygodphyllum gaetulum* ou par l'indométacine (ind) (50mg/Kg), le groupe témoin ne reçoit que 1 ml de NaCl. Le taux des lymphocytes est évalué par FNS. Les valeurs sont une moyenne de 3 expériences indépendantes  $\pm$  SEM. \* :  $p < 0,05$ , \*\* :  $p < 0.01$  ; \*\*\* :  $p < 0.005$ , NS : non significatif.

#### ❖ Les plaquettes :

Les résultats obtenus montre que le traitement des souris par l'indométacine (50 mg/Kg) ou par les doses 50 et 250 mg/Kg de l'extrait méthanolique de *Zygodphyllum gaetulum* n'influence pas le taux de plaquettes comparé à celui du groupe témoin, par contre à une augmentation significative ( $p < 0,005$ ) est observé avec la dose 500 mg/Kg de l'extrait méthanolique de *Zygodphyllum gaetulum* (figure 19)

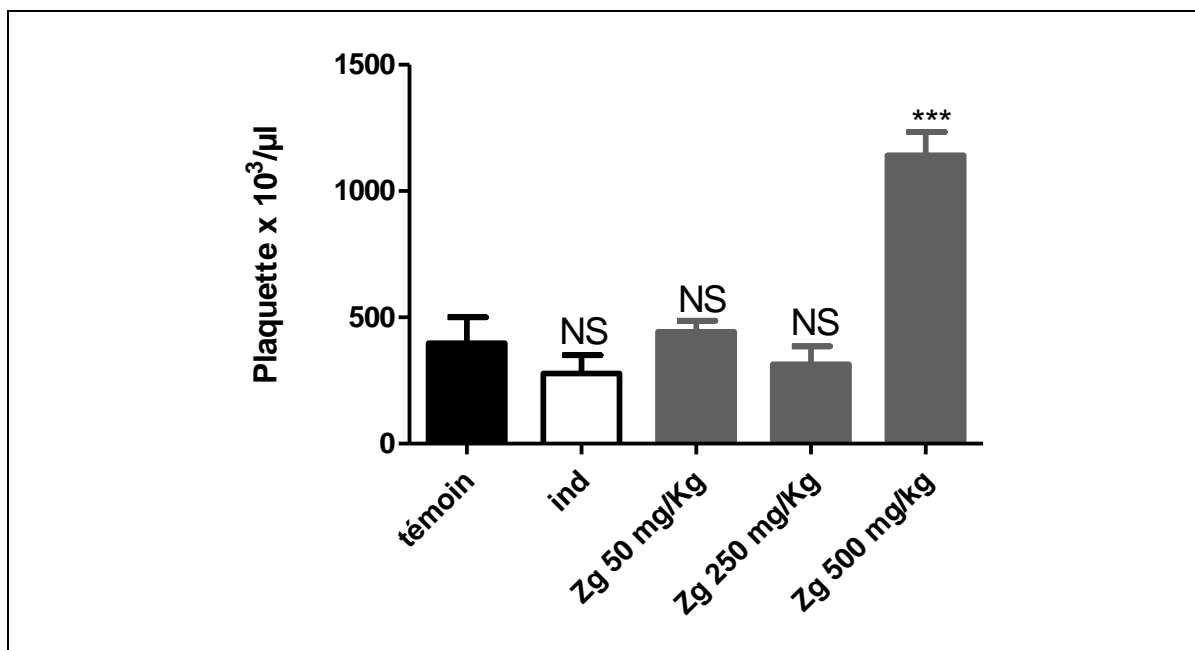


Figure 19 : **Taux des plaquettes évalués par FNS.** Une heure avant l'induction de l'œdème par le xylène, Les souris sont traités par voie intra péritonéale par les doses (50, 250 ou 500 mg/Kg) de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum gaetulum* ou par l'indométacine (ind) (50mg/Kg), le groupe témoin ne reçoit que 1 ml de NaCl. Le taux des plaquettes est évalué par FNS. Les valeurs sont une moyenne de 3 expériences indépendantes  $\pm$  SEM. \*\*\* :  $p < 0.005$ , NS : non significatif.

Chapitre V

Discussion

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUE**



- Abou-Gazar, H., Bedir, E., Takamatsu, S., Ferreira, D., and Khan, I.A. (2004). Antioxidant lignans from *Larrea tridentata*. *Phytochemistry* 65, 2499–2505.
- Ait, E.C.M., Makram, S., Ansar, M., Khabbal, Y., Alaoui, K., Faouzi, M., Cherrah, Y., and Taoufik, J. (2012). Anti-inflammatory activity of aqueous and ethanolic extracts of *Zygophyllum gaetulum*. pp. 113–116.
- Anesini, C., Genaro, A., Cremaschi, G., Boccio, J., Zubillaga, M., Borda, L.S., and Borda, E. (1998). “In vivo” antitumor activity of *Larrea divaricata* C.: comparison of two routes of administration. *Phytomedicine* 5, 41–45.
- Aquino, R., Tortora, S., Fkih-Tetouani, S., and Capasso, A. (2001). Saponins from the roots of *Zygophyllum gaetulum* and their effects on electrically-stimulated guinea-pig ileum. *Phytochemistry* 56, 393–398.
- Attiso, M.A. (1979). Une matière première de grand consommation. *Le courrier de L’UNESCO-ONU*, Paris, 7-8.
- Aymeric, J., and Lefranc, G. (2009). *immunologie humaine (bruxelles)*.
- Baggiolini, M., and Loetscher, P. (2000). Chemokines in inflammation and immunity. *Immunology Today* 21, 418–420.
- Bellakhdar, J. (1997). *La pharmacopée marocaine traditionnelle*. Paris Ibiss Press 532—33.
- Benhouhou, S. (2005). *A guide to medicinal plants in North Africa*.
- Berrougui, H., Martín-Cordero, C., Khalil, A., Hmamouchi, M., Ettaib, A., Marhuenda, E., and Herrera, M.D. (2006). Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from *Peganum harmala* L. seed’s in isolated rat aorta. *Pharmacological Research* 54, 150–157.
- 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 d’Oran.
- Bianchi, M.E. (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology* 81, 1–5.
- Bitencourt, M.A.O., Dantas, G.R., Lira, D.P., Barbosa-Filho, J.M., Miranda, G.E.C. de, Santos, B.V. de O., and Souto, J.T. (2011). Aqueous and Methanolic Extracts of *Caulerpa mexicana* Suppress Cell Migration and Ear Edema Induced by Inflammatory Agents. *Marine Drugs* 9, 1332–1345.
- Blétry, O., Kahn, J.-E., and Somogyi, A. (2005). *Immunopathologie, réaction inflammatoire* (Issy-les-Moulineaux: Masson).
- Borel, J.-P., Monboisse, J.-C., and Bellon, G. (1988). *Inflammation, collagène et radicaux libres oxygénés*.
- Bourgoin, S., Gautier, A., and Hamon, M. (2017). Le yin et le yang de la sérotonine : un Janus dans les contrôles de la douleur. *Douleur et Analgésie* 30, 35–56.

- Boyer, J. (1983). Les leucotriènes Aspects biochimiques, mode de production et activité biologique. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 23, 157–165.
- Catier, O., and Roux, D. (2007). botanique pharmacognosie phytothérapie (france: wolters kluwer).
- Charo, I.F., and Ransohoff, R.M. (2006). The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. *N Engl J Med* 354, 610–621.
- Chrobok, N.L., Sestito, C., Wilhelmus, M.M.M., Drukarch, B., and Van Dam, A.-M. (2017). Is monocyte- and macrophage-derived tissue transglutaminase involved in inflammatory processes? *Amino Acids* 49, 441–452.
- Cohen, Y., and Jacquot, C. (2008a). 33 - Anti-Inflammatoires. In *Pharmacologie* (6e Édition Révisée), (Paris: Elsevier Masson), pp. 324–342.
- Cohen, Y., and Jacquot, C. (2008b). 32 - Eicosanoïdes. In *Pharmacologie* (6e Édition Révisée), (Paris: Elsevier Masson), pp. 314–323.
- Das, U.N. (2011). Inflammation. In *Molecular Basis of Health and Disease*, U.N. Das, ed. (Dordrecht: Springer Netherlands), pp. 15–100.
- Derbel, S., and Ghedira, K. (2005). Les phytonutriments et leur impact sur la santé. *Phytothérapie* 3, 28–34.
- Descamps-Latscha, B., and Witko-Sarsat, V. (1999). Relations polynucléaires neutrophiles et monocytes-macrophages. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 39, 241–247.
- Diebold, J., Molina, T., Bigorgne, C., Audouin, J., and Le Tourneau, A. (1995). Les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire. *Revue Française Des Laboratoires* 1995, 21–26.
- Dovizio, M., Alberti, S., Guillem-Llobat, P., and Patrignani, P. (2014). Role of Platelets in Inflammation and Cancer: Novel Therapeutic Strategies. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 114, 118–127.
- Edeoga, H., Okwu, D.E., and Mbaebie, B.. (2005). Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology* 685–688.
- El Cadi, M.A., Khabbal, Y., Alaoui, K., Faouzi, M.-A., Bruno, E., Mahraoui, L., and Cherrah, Y. (2008). Activité antidiarrhéique de *Zygophyllum gaetulum*. *Phytothérapie* 6, 2–4.
- EL Hamsas El Youbi, A., Bousta, D., Ouahidi, I., and Aarab, L. (2010). criblage pharmacologique primaire d'une plante endémique originaire du sud marocain(*tetraena gaetula* Emb.&mair Beier&Thulin). *Compte Rendu Biologie* 333, 736–743.
- Espinosa, E., and Chillet, P. (2006). immunologie (paris).
- Essakalli, M., Atouf, O., Bennani, N., Benseffaj, N., Ouadghiri, S., and Brick, C. (2009). Toll-like récepteurs. *Pathologie Biologie* 57, 430–438.

- Faure, S. (2009). Anti-inflammatoires stéroïdiens. *Actualités Pharmaceutiques* 48, 51–56.
- Ferradji, ayoub (2011). activité anti-oxidant et anti-inflammatoire des extrait alcoolique et aqueue des feuilles et des Baies pistacia lentiscus. Mémoire de magister. ferhat abbas.
- Flavell, S.J., Hou, T.Z., Lax, S., Filer, A.D., Salmon, M., and Buckley, C.D. (2008). Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *British Journal of Pharmacology* 153, S241–S246.
- Frenzel, L., and Hermine, O. (2013). Mast cells and inflammation. *Joint Bone Spine* 80, 141–145.
- Fulzele, S.V., Babu, R., Ahaghotu, E., and Singh, M. (2007). Estimation of proinflammatory biomarkers of skin irritation by dermal microdialysis following exposure with irritant chemicals. *Toxicology* 237, 77–88.
- Garraud, O., Damien, P., Berthet, J., Arthaud, C.-A., Hamzeh-Cognasse, H., and Cognasse, F. (2011). Plaquettes sanguines, réponses aux signaux de danger infectieux et inflammation : vers un nouveau paradigme ? *Transfusion Clinique et Biologique* 18, 165–173.
- Ghedira, K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytotherapie* 3, 162–169.
- Gibbs, B.F. (2005). Human basophils as effectors and immunomodulators of allergic inflammation and innate immunity. *Clinical and Experimental Medicine* 5, 43–49.
- Gibbs, B.F. (2008). Basophils as Key Regulators of Allergic Inflammation and Th2-type Immunity. *World Allergy Organization Journal* 1, 123.
- Haeffner-Cavaillon, N. (1998a). La réponse inflammatoire. Seconde partie. *La Revue de Médecine Interne* 19, 748–750.
- Haeffner-Cavaillon, N. (1998b). La réponse inflammatoire. Première partie. *La Revue de Médecine Interne* 19, 585–588.
- Hassanean, H., and Desoky, E. (1992). An acylated isorhamnetin glucoside from *Zygophyllum simplex*. *Phytochemistry* 31, 3293–3294.
- Havsteen, B.H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics* 96, 67–202.
- Henrotin, Y., Deby-Dupont, G., and Reginster, J.-Y. (2001). Les mediateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue Médicale de Liège* 56, 433–442.
- Henson, P.M. (1974). Mechanisms of Mediator Release from Inflammatory Cells. In *Mediators of Inflammation*, G. Weissmann, ed. (Boston, MA: Springer US), pp. 9–50.
- Heremans, H., and Billiau, A. (1992). The role of interferon- $\gamma$  in inflammation. In *Mononuclear Phagocytes: Biology of Monocytes and Macrophages*, R. Van Furth, ed. (Dordrecht: Springer Netherlands), pp. 511–516.

- Hogan, S.P., Rosenberg, H.F., Moqbel, R., Phipps, S., Foster, P.S., Lacy, P., Kay, A.B., and Rothenberg, M.E. (2008). Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. *Clinical & Experimental Allergy* 38, 709–750.
- Hurtado-Nedelec, M., Dang, P.M.-C., Monteiro, R.C., Benna, J.E., and Gougerot-Pocidalo, M.-A. (2014). Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2014, 25–38.
- Iannello, A., Allam, O., Samarani, S., and Ahmad, A. (2012a). L'interleukine-21, une cytokine clé dans le contrôle du VIH et d'autres infections virales chroniques. *Med Sci (Paris)* 28, 605–611.
- Iannello, A., Allam, O., Samarani, S., and Ahmad, A. (2012b). L'interleukine-21, une cytokine clé dans le contrôle du VIH et d'autres infections virales chroniques. *Médecine/Sciences* 28, 605–611.
- Jamilloux, Y., and Henry, T. (2013). Les inflammasomes. *Med Sci (Paris)* 29, 975–984.
- Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M., and Shlomchic, M.J. (2003). *immunobiologie (paris)*.
- Karkar, M., Falleh, H., Msaada, K., Smaoui, A., errazak, Chedly, A., Legault, J., and Ksouri, R. (2016). anti-oxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of the medicinal halophyte *Reaumuria Vermiculata*. *EXCLI Journal* + 297–307.
- Karumi, Y., Onyeyili, P., and Ogugbuaja, V. (2004). identification of active principales of *M. balsamina* (balsam apple) leaf extract. *Journal of Medical Sciences* 179–182.
- Khabbal, Y., Cadi, M.A.E., Alaoui, K., Faouzi, M.A., and Cherrah, Y. (2006). Activité antiinflammatoire de *Zygophyllum gaetulum*. *Phytotherapie* 4, 227–229.
- Khan, M.M. (2011). Effects of Histamine on Lymphocytes. In *Biomedical Aspects of Histamine: Current Perspectives*, N. Khardori, R.A. Khan, and T. Tripathi, eds. (Dordrecht: Springer Netherlands), pp. 151–174.
- Klinger, M.H.F. (1997). Platelets and inflammation. *Anatomy and Embryology* 196, 1–11.
- Kumar, V., and Robbins, S.L. (2007). *Robbins basic pathology* (Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier).
- Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C., and Robbins, S.L. (2013). *Robbins basic pathology* (Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders).
- Lambert, J.D., Sang, S., Dougherty, A., Caldwell, C.G., Meyers, R.O., Dorr, R.T., and Timmermann, B.N. (2005). Cytotoxic lignans from *Larrea tridentata*. *Phytochemistry* 66, 811–815.
- Larhsini, M., Markouk, M., Jaouhari, J., Bekkouche, K., Lazrek, H., and Jana, M. (2002). The antipyretic activity of some Moroccan medicinal plants. *Phytotherapy Research* 16, 97–98.
- Lau, H.Y.A., and Kam, M.F.A. (2005). Histamine in allergy, inflammation, tissue growth

and repair. *Inflammation Research* 54, S05–S06.

Levy, D.A. (1974). Histamine and Serotonin. In *Mediators of Inflammation*, G. Weissmann, ed. (Boston, MA: Springer US), pp. 141–161.

Lewko, W.M., and Oldham, R.K. (2009). Cytokines. In *Principles of Cancer Biotherapy*, R.K. Oldham, and R.O. Dillman, eds. (Dordrecht: Springer Netherlands), pp. 155–276.

Luster, A.D. (1998). Chemokines — Chemotactic Cytokines That Mediate Inflammation. *N Engl J Med* 338, 436–445.

MacDonald, A.J., Wills, F.L., Lin, T.-J., and Befus, A.D. (1998). The Role of Mast Cells in Inflammation and Homeostasis. In *Allergy and Allergic Diseases: The New Mechanisms and Therapeutics*, J.A. Denburg, ed. (Totowa, NJ: Humana Press), pp. 103–125.

Marone, G., Triggiani, M., Spadaro, G., Onorati, A.M., and Genovese, A. (2000). Role of basophils in airways inflammation. In *Cellular Mechanisms in Airways Inflammation*, C.P. Page, K.H. Banner, and D. Spina, eds. (Basel: Birkhäuser Basel), pp. 53–77.

Mathian, A., Dorgham, K., Parizot, C., Haroche, J., Nochy, D., Miyara, M., Debré, P., Gorochov, G., Piette, J.C., and Amoura, Z. (2008). L'interleukine 17 : une nouvelle cytokine pro-inflammatoire produite en excès dans le lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne* 29, *Supplement 3*, S313.

Mbodj, N.A. (2003). etude de l'activité antidiabetique des extraits acetoniques, methanoliques et hexaniques de vernonia colorata willd/drak composees chez des rats wistar. thèse de docteur en pharmacie. université cheikh anta diop de dakar.

McClintock, S.D., Barron, A.G., Olle, E.W., Deogracias, M.P., Warner, R.L., Opp, M., and Johnson, K.J. (2005). Role of Interleukin-6 in Immune Complex Induced Models of Vascular Injury. *Inflammation* 29, 154–162.

McGill, S.N., Ahmed, N.A., and Christou, N.V. (1998). Endothelial Cells: Role in Infection and Inflammation. *World Journal of Surgery* 22, 171–178.

Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454, 428–435.

Meziti, H. (2009). évaluation de l'effet anti'inflammatoire et anti-oxydant des extraits de Malva parviflora L. mémoire magister. ferhat abbas.

Middleton, E., Kandaswami, C., and Theoharides, T.C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews* 52, 673–751.

Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. *EMC - Stomatologie* 1, 21–29.

Nessler, S., Stadelmann, C., Bittner, A., Schlegel, K., Gronen, F., Brueck, W., Hemmer, B., and Sommer, N. (2006). Suppression of autoimmune encephalomyelitis by a neurokinin-1 receptor antagonist—a putative role for substance P in CNS inflammation. *Journal of Neuroimmunology* 179, 1–8.

Ouf, S., Abdel Hady, F., Elgamal, M., and Shaker, K. (1994). Isolation of antifungal compounds from some *Zygophyllum* species and their bioassay against two soil-borne plant pathogens. *Folia Microbiologica* 39, 215–221.

Owen, J.A., Punt, J., and Stanford, S.A. (2014). immunologie le cours de janis Kuby (paris).

Pacheco, Y., Cheria, S., Hosni, R., Aloui, R., Gormand, F., Chabannes, B., Perrin Fayolle, M., and Lagarde, M. (1993). Cytokines et eicosanoïdes dans les processus inflammatoires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 33, 298–310.

Pelet, J.M., (1797). Les plantes médicinales : un savoir a réinventé. Le courrier de L'UNESCO-ONU, Paris, 8-13.

Pillon, F. (2014). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Actualités Pharmaceutiques* 53, 43–46.

Raap, U., Sumbayev, V.V., and Gibbs, B.F. (2015). The role of basophils in allergic inflammation. *Allergo Journal* 24, 28–33.

Raymondjean, M. (2007). Les mécanismes de l'inflammation périphérique. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2007, 21–28.

Revillard, J. (2001). immunologie (bruxelles).

Rimbau, V., Cerdan, C., Vila, R., and Iglesias, J. (1999). Antiinflammatory Activity of Some Extracts from Plants used in the Traditional Medicine of North African Countries (II). *Phytotherapy Research* 13, 128–132.

Robbins, C.S., and Swirski, F.K. (2010). The multiple roles of monocyte subsets in steady state and inflammation. *Cellular and Molecular Life Sciences* 67, 2685–2693.

Rollason, V., Samer, C., and Desmeules, J.A. (2013). Pharmacogénétique des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Douleur et Analgésie* 26, 195–202.

Sala, A., and Folco, G. (1991). Actual Role of Prostaglandins in Inflammation. *Drug Investigation* 3, 4–9.

Scott, A., Khan, K., Cook, J., and Duronio, V. (2004). What is “inflammation”? Are we ready to move beyond Celsus? *British Journal of Sports Medicine* 38, 248–249.

Sereme, A., Milogo-Rasolodimby, J., Guinko, S., and Nacro, M. (2011). Propriétés therapeutiques des plantes a tanins du Burkina Faso. *Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaine* 15, 41–49.

Shinde, A.V., and Frangogiannis, N.G. (2013). Fibroblasts in myocardial infarction: A role in inflammation and repair. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 70, 74–82.

Soumyanath, A. (2005). Médicaments traditionnels pour Modern Times Plantes antidiabétiques (CRC Press).

Tekeshwar, K., and Vishal, J. (2014). Antinociceptive and anti- inflammatory activities of

- Bridelia retusa methanolic fruit extract in experimental animals. *The Scientific World Journal* 1–12.
- Vargaftig, B.B., Chignard, M., Lefort, J., and Benveniste, J. (1980). Platelet-tissue interaction: Role of platelet-activating factor (PAF-acether). *Agents and Actions* 10, 502–506.
- Venge, P. (1990). The human eosinophil in inflammation. *Agents and Actions* 29, 122–126.
- Ward, P.A. (2011). acute and chronic inflammation. In *Fundamentals in Inflammation*, p.
- Weill, B., and Batteux, F. (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires* (Bruxelles: De Boeck).
- Wong, H.L., and Wahl, S.M. (1990). Inflammation and Repair. In *Peptide Growth Factors and Their Receptors II*, M.B. Sporn, and A.B. Roberts, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 509–548.
- Yamanishi, Y., and Karasuyama, H. (2016). Basophils and mast cells in immunity and inflammation. *Seminars in Immunopathology* 38, 535–537.
- Zelová, H., and Hošek, J. (2013). TNF- $\alpha$  signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflammation Research* 62, 641–651.
- Zhou, M., Wang, H., Kou, J., and Yu, B. (2008). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg. Leaves extract. *Journal of Ethnopharmacology* 117, 345–350.
- Zurier, R.B., and Ramwell, P.W. (1981). Prostaglandins and Other Arachidonate Metabolites. In *Immunodermatology*, B. Safai, and R.A. Good, eds. (Boston, MA: Springer US), pp. 161–175.

**Résumé :**

*Zygophyllum gaetulum* Emberger & Maire est un sous-arbrisseau endémique aux steppes désertiques du sud du Maroc et du Sahara Algérien. Cette plante a des propriétés thérapeutiques remarquables, elle est utilisée en médecine traditionnelle comme antidiabétique, dans le traitement de troubles digestifs et comme anti-inflammatoire. Il est proposé dans la présente étude d'en évaluer et d'en confirmer l'activité anti-inflammatoire *in vivo*. L'extrait a été préparé selon la méthode traditionnelle, l'étude a été réalisée sur des souris Albinos pesant entre 25 et 34 g. L'effet anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Zygophyllum gaetulum* a été investigué. L'administration par injection intrapéritonéale de 500 mg/kg, 250 mg/kg et 50 mg/kg de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de *Zygophyllum gaetulum* montre une inhibition significative de 86,08%, 28,31 % et 36,36% respectivement de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris. L'effet des doses 250 mg/kg et 50 mg/kg de l'extrait sont comparables à celui de l'indométacine (48,01 %) qui est un anti-inflammatoire de référence. Par contre, le traitement des souris par la dose 500mg/Kg montre une inhibition meilleure que celle de l'indométacine. La FNS effectuée 24 h après l'induction de l'œdème montre une variation non significative dans le Taux de certains types de globules blancs mais, seulement l'augmentation du nombre des plaquettes chez le groupe traité par la dose 500mg/Kg de l'extrait a été significative comparée au taux des plaquettes du groupe témoin. Nos résultats montrent que la plante *Zygophyllum gaetulum* possède des effets anti-inflammatoires intéressants ce qui supporte son usage dans la médecine traditionnelle.

**Mots clés :** Inflammation - *Zygophyllum gaetulum* - anti-inflammatoire - extrait méthanolique, Indométhacine.



## Abstract

*Zygophyllum gaetulum* Emberger & Maire is an endemic sub-shrub of the desert steppes of southern Morocco and Algerian Sahara. This plant has a remarkable therapeutic properties, it is used in traditional medicine as antidiabetic also in the treatment of digestive disorders and as an anti-inflammatory. In this study, it is proposed to evaluate and confirm the anti-inflammatory activity in vivo. The extract was prepared according to the traditional method; the study was applied on Albino mice weighing between 25 and 34 g. The anti-inflammatory effect of the methanoic extract of the aerial part of *Zygophyllum gaetulum* has been investigated. administration of 500 mg / kg, 250 mg / kg and 50 mg / kg of the methanolic extract of the aerial part of *Zygophyllum gaetulum* by intraperitoneal injection showed a significant inhibition of 86.08% 28.31% and 36.36 % Respectively of the ear edema induced in mice by the application of xylene . The dose effect of 250 mg / kg and 50 mg / kg of the extract is close to indomethacin's one (48.01%), which is a reference anti-inflammatory. On the other hand, the treatment of mice with the 500 mg / kg dose shows an inhibition which is too much better than indomethacin's inhibition. The test of CBC performed 24 h after the induction of edema showed a non-significant variation in the level of certain types of white blood cells but only the increase in platelet number in the group treated with 500 mg /Kg of the methanolic extract was significant compared to the platelet number in the witness group. Our results show that the plant *Zygophyllum gaetulum* has an interesting anti-inflammatory effect, which supports its use in traditional medicine.

**Keywords** : Inflammation - *Zygophyllum gaetulum* - anti-inflammatory - methanolic extract- Indomethacin.

## الملخص:

العكّاية هي شجيرة تسود السهوب الصحراوية لجنوب المغرب والصحراء الجزائرية، هذه النبتة تمتاز بخصائص علاجية رائعة فهي تستخدم في الطب التقليدي كمضاد لداء السكري و علاج لاضطرابات الجهاز الهضمي، كما تستخدم أيضا كمضاد للالتهاب. سنقوم في هذه الدراسة بتقييم و اثبات نشاطها المضاد للالتهاب في الجسم الحي. لقد تم تحضير المستخلص وفقا للطريقة التقليدية و قد أجريت الدراسة على فنران بيضاء وزنها ما بين 25-34 غ ليتم التحقق من النشاط المضاد للالتهاب للمستخلص الميثانولي الخاص بنبتة العكّاية . ان تناول 500مغ/كغ . 250مغ/كغ و 50مغ/كغ من المستخلص الميثانولي عن طريق الحقن في الصفاق يظهر تثبيطا معتبرا 86.08% . 28.31% . 36.36% على الترتيب لوذمة الاذن المفتعلة بالزيلين تأثير الجرعة 250مغ/كغ و 50مغ/كغ شبيهه بتاثير الاندوميثاسين (48.01%) الذي يعتبر مضادا مرجعيا للالتهاب اما بالنسبة للفنران المعالجة بـ 500مغ/كغ فقد أظهرت تثبيطا جد فعال افضل من الاندوميثاسين . تحليل العد الشامل للدم الذي اجري بعد 24 ساعة من افتعال الوذمة اظهر اختلافا غير معتبر في معدل بعض أنواع الكريات الدموية البيضاء و لقد كانت النسبة في زيادة عدد صفائح الدم بالنسبة للفنران المعالجة بالجرعة 500مغ/كغ هي النسبة الوحيدة المعتبرة بالمقارنة مع الفنران الشاهدة . ان النتائج التي تحصلنا عليها تظهر ان العكّاية تملك نشاط مضادا للالتهاب مهم وهو ما يدعم استخدامها في الطب التقليدي.

**الكلمات المفتاحية :** العكّاية - مضاد الالتهاب - المستخلص الميثانولي - الاندوميثاسين