

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité / Option : Immunologie appliquée

**Thème : Etude de l'activité anti-inflammatoire et anti-oxydante de
*L'ortie Urtica dioica l***

Présentée par :

HADDAD Sara

BOUCHEMEL Iman

ROUABHIA Chamss Elhouda

Devant le Jury composé de :

Président (e) : BOUDEN Ismail	(MCB)	Université de Guelma
Examineur : Mairif Sameh	(MCB)	Université de Guelma
Encadreur : KAIDI Souad	(MCB)	Université de Guelma

Juin 2022

Remerciement



Nous remercions premièrement le bon Dieu « ALLAH » le tout puissant de nous avoir accordé de nous donner la volonté, le courage et la patience pour finaliser et rédiger ce mémoire de fin d'études.

*Nous tenons également à remercier les membres de jury : Nos s'insères remerciements vont s'adresser à monsieur le Docteur **Bouden Ismail** pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre Jury.*

*Nous remerciments vont également s'adresser à monsieur le Docteur **Mairif Sameh** pour avoir bien voulu examiner ce travail.*

*Nos vifs remerciements et notre profonde gratitude s'adressent tout particulièrement à notre encadreur madame **Kaidi. S**, pour sa disponibilité, son suivi, son aide, ses précieux conseils, et son encouragement dans le but de mener à bien ce travail.*

*Nous tenons à remercier tous les personnels de département de **Biologie spécialité immunologie appliqué.***

Enfin à tous ceux, qui de près ou de loin, nous ont aidés à élaborer ce modeste travail.

Merci à tous.

Dédicaces



Au Nom d'ALLAH clément et miséricordieux,

Louange à ALLAH pour sa grâce et sa miséricorde,

Louange à ALLAH pour la science qui nous a offerte.

Je remercie ALLAH, le tout puissant, pour m'avoir donnée la force et la patience.

Je dédie ce modeste travail à

Mes très chers parents,

A mon père Salah, El-Ghali, Qui m'a toujours transmis l'amour du travail et le sens du perfectionnisme et Qui m'a toujours encadré avec beaucoup d'amour et d'attention, Que Dieu lui réserve bonne santé.

A Mouni ma mère qui ma supportée et ma aidée dans les pires moments, car tu a toujours crue en moi, je suis que suis maintenant ; Merci Maman.

A ma grande mère maternelle «Jamila», qu'Allah vous protège et vous donne de la santé, sans oublier ma chère grande mère paternelle «Zakia» qu'Allah bénisse son âme et fait son lieu de repos El ferdawss. Je ne t'oublierai jamais.

Aux âmes pures, que Dieu ait pitié de lui et demeure dans son vaste paradis. Mon grand-père "Abd El Hamid". A mon deuxième père, à mon grand-père "ALI".

À mes frères : Zaïd, Khalil, mon petit frère 'El mazoz' Abd el Rahman.

Que Dieu illumine pour eux la voie du succès

À ma sœur solitaire, Malak, je t'aime.

A toute ma famille

A toutes mes amies.

A tous ceux qui me sont chers.

Mes vifs remerciements à toutes

Personnes ayant contribué de loin ou de près à Accomplir ce travail.

En fin, les défis sont ce qui rend la vie intéressante, les surmonter est ce qui donne du sens à la vie

SARA

Dédicaces



*Si la détermination est disponible, le succès est un allié pour son propriétaire. L'ambition est un trésor sans fin. Omar Ibn Al-Khattab a dit :
"J'ai une âme avide qui a souhaité le califat, et je l'ai réalisé. Louange
à Dieu pour sa grâce .*

*J'ai obtenu mon diplôme et le plus important est que je dédie mon
diplôme à ceux qui ont récolté des épines sur mon chemin, pour m'ouvrir le
chemin de la connaissance, mon cher père, et à ceux qui m'ont soigné avec
amour, tendresse et baume de guérison, mon mère bien-aimée Fawzia, et
aux cœurs tendres et aux âmes innocentes, mes frères Muhammad Amin,
Abdul Karim, Shehab et mon neveu Shaheen Go veillez avec moi les nuits*

*Enfin l'histoire terminée, j'ai levé mon chapeau et dit au revoir
aux meilleurs jours de ma vie, qui m'ont présenté des gens que j'aime et
que je suis fier de connaître, en particulier mes bien-aimés Shams et Sarah,
la chose la plus merveilleuse qui soit arrivée dans ma vie.*

Merci de tout mon cœur

Iman

Dédicaces

Mes grands remerciements sont pour notre Dieu qui m'a aidé et m'a donné Le pouvoir, la patience et la volonté d'avoir réalisé ce modeste travail

Je dédie ce travail à mes chers parents :

A mon frère, mon ami, la joie de vivre, mon soutien et mon épaule qui ne plie ni ne fatigue mon père "BELGACEM". Merci pour tout ce que vous nous avez donné, je suis ici grâce à vos efforts et à votre travail acharné, peu importe de quoi vous parlez, je ne peux pas exercer votre droit. Tu es mon modèle dans cette vie. Mais tu es ma vie.

A mon âme dans la vie, à mon ange dans la vie, au sens de l'amour, de la tendresse et de la dévotion, au sourire de la vie et au secret de l'existence, ma joie, mon paradis qui a veillé les nuits pour atteindre ce stade de réussite à mon mère "FATIHA". je suis ici aujourd'hui grâce à toi dans ma vie.

Pour mon soutien, mon amie et ma seconde mère, au secret de mon bonheur, au joyau de ma vie dont la présence éclaire la maison, à ma chère sœur "MOUNA", je t'aime.

Au génie de la maison Au flambeau du savoir A qui je vois plaisir en le voyant A mon cher frère "ABED ERHAMAN".

Aux âmes pures, que Dieu ait pitié de lui et demeure dans son vaste paradis. Mon grand-père "MOHAMED ECHERIF".

A mon deuxième père, au sens de la tendresse, à qui je suis jeune quand je suis avec lui, à mon grand-père "EL BARKA".

Au patients dans un temps d'impatience, et au riche en valeurs dans le temps des nécessiteux, à mon ciel dans ce monde et ma promesse dans l'au-delà. Ma grandes mères : "MESSOUDA ", "ZAINEB "

A toute ma famille qui est restée, en particulier mon oncle qui me considère comme sa fille "ABED EL MADJID " "ALDJIA ", à mes oncles maternels "ABED EL GHANI " et MOHAMED EL SALEH, à ma tante NOURA, NADIA et AMEL, Et la femme de mon oncle "WAHIDA ", aux femmes de mes oncles "NADJET " et "KARIMA ", et aux jeunes enfants, et surtout à mon petit amour, "MARIA ".

A ceux qui ont été mon refuge et refuge A qui je vais manquer et j'espère que je leur manquerai A ceux qui m'ont accompagné dans mon bonheur et ma tristesse J'espère que leurs images restent dans mes yeux Ils sont comme le soleil qui brille dans ma vie et étoiles qui brillent dans mon ciel A mes compagnons, surtout : "SAFIA ", "AHLEM ", "TMEN ", et aussi à "SARA ", "HOUDA ", "SAWSEN (TOUTA)", "NABILA ", NADJET, "MARWA ".

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, à tous ceux que ma plume n'a pas écrits, mais dont mon cœur se souvient. Je t'aime.

Résumé

L'inflammation est un mécanisme physiologique de défense de l'hôte contre l'invasion par des agents pathogènes peut être aiguë ou chronique. La première est une réponse immédiate de courte durée, habituellement, elle disparaît spontanément ou avec un traitement. Toutefois, elle peut évoluer vers une inflammation chronique à laquelle plusieurs maladies peuvent être liées. Le stress oxydant se définit comme un déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants, dû soit à la défense antioxydant défaillante, soit à un état pro oxydatif accru. Un radical libre (RL) est une espèce chimique qui possède un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe. La présence d'un électron non apparié confère à ces molécules une grande instabilité.

Urtica doica est une plante herbacée appartenant à la famille des urticacées. Elle est utilisée dans différents domaines depuis la préhistoire. Le présent travail a comme but de connaître les activités biologiques des plantes médicinales utilisées traditionnellement par la population. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé : « La médecine traditionnelle est la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent, rationnellement ou non, sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales».

Notre travail porte sur l'activité anti inflammatoire et anti antioxydant de la plante *urtica doica* L, en confirmant la richesse de l'ortie en métabolites secondaires. Particulièrement les flavonoïdes.

Les mots clé : *Urtica doica* L, L'inflammation, Stress oxydant, médecine traditionnelle.

Summary:

Inflammation is a physiological defense mechanism of the host against invasion by pathogens can be acute or chronic. The first is an immediate response of short duration, usually it resolves spontaneously or with treatment. However, it can progress to chronic inflammation to which several diseases can be linked. Oxidative stress is defined as an imbalance between free radicals and antioxidants, due either to a faulty antioxidant defense or to an increased pro-oxidative state. A free radical (RL) is a chemical species that has one or more unpaired electrons on its outer layer. The presence of an unpaired electron gives these molecules great instability.

Urtica doica is a herbaceous plant belonging to the Urticaceae family. It has been used in different fields since prehistoric times. The purpose of this work is to know the biological activities of medicinal plants traditionally used by the population, According to the World Health Organization: "Traditional medicine is the sum total of knowledge, skills and practices which are based, rationally or not, culture-specific theories, beliefs, and experiences that are used to maintain human health and to prevent, diagnose, treat, and cure physical and mental illness.

Our work focuses on the anti-inflammatory and antioxidant activity of the *Urtica doica* L plant, confirming the richness of nettle in secondary metabolites, particularly flavonoids.

Key words: *Urtica doica* L, inflammation, oxidative stress, traditional medicine

ملخص:

الالتهاب هو آلية دفاع فسيولوجية للمضيف ضد غزو مسببات الأمراض يمكن أن يكون حاداً أو مزمنًا. الأول هو استجابة فورية لفترة قصيرة ، وعادة ما يتم حلها تلقائيًا أو مع العلاج. ومع ذلك، يمكن أن يتطور إلى التهاب مزمن يمكن أن يرتبط بعدة أمراض. يُعرّف الإجهاد التأكسدي بأنه خلل بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة ، إما بسبب دفاع مضاد للأكسدة معيب أو بسبب زيادة الحالة المؤيدة للأكسدة. إن وجود إلكترون غير متزاوج يعطي هذه الجزيئات عدم استقرار كبير ، أي أنها شديدة التفاعل وعمرها قصير ، لذا فهي تسعى للوصول إلى حالة مستقرة عن طريق تخصيص الإلكترونات من الجزيئات القريبة والتي بدورها تصبح غير مستقرة.

القراص هو نبات عشبي ينتمي إلى عائلة الإيغنيكا. لقد تم استخدامه في مجالات مختلفة منذ عصور ما قبل التاريخ. الغرض من هذا العمل هو معرفة الأنشطة البيولوجية للنباتات الطبية التي يستخدمها السكان تقليديًا ، وفقًا لمنظمة الصحة العالمية: "الطب التقليدي هو مجموع المعارف والمهارات والممارسات التي تستند إلى الثقافة- نظريات ومعتقدات وخبرات محددة تُستخدم للحفاظ على صحة الإنسان والوقاية من الأمراض الجسدية والعقلية وتشخيصها وعلاجها".

ركز عملنا على دراسة النشاط المضاد للالتهابات ومضاد الأكسدة لنبات *القراص*. الهدف من هذا العمل هو تأكيد ثراء نبات القراص على المستقبلات الثانوية ، وخاصة مركبات الفلافونويد.

الكلمات المفتاحية: القراص ، الالتهاب ، الإجهاد التأكسدي ، الطب التقليدي.

Liste des figures

Figure 1 : Processus de la réponse inflammatoire aigue ; phase d'initiation.....	5
Figure 2: Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux.....	6
Figure 3 : Cellules interviennent dans l'inflammation	11
Figure 4 : Activation de la voie NF- κ B au cours de la réponse inflammatoire	13
Figure 5 : Schéma représentant l'action des AIS et AINS.....	17
Figure 6 : Origine de stress oxydatif	18
Figure 7 : Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène.....	19
Figure 8 : Molécule instable dû à la perte d'un électron.....	20
Figure 9 : Principales sources des radicaux libres.....	21
Figure 10 : Les pathologies associer aux espèces réactives.....	22
Figure 11 : Systèmes de défense contre les radicaux libres.....	25
Figure 12 : Mécanisme de piégeage des radicaux libre par les antioxydants	26
Figure 13 : <i>Urtica dioïca</i> ; a : Feuilles, b : Tige, c : Poils urticants, d : Fruit, e : Racines	30
Figure 14 : <i>Urtica dioïca</i> ; a : Fleurs mâles, b : Fleurs femelles.....	32

Liste des tableaux

Tableau 1: Teneur en éléments minéraux et oligo-éléments en feuilles sèches34

Liste des abréviations

TNF: facteurs de nécrose tumorale

IL-1 : Interleukin-1

TGF- β : Le facteur de croissance transformateur

PMNs: Polymorphonucléaires

PECAM: Platelet/endothelial cell adhesion molecule

IFN: interférons

PAF: facteur d'activation plaquettaire

Th1: T helper

NF- κ B: nuclear factor-kappa B

MAPK: Mitogen Activating Protein Kinase

ERK: Extracellular signal-regulated kinases

JAK-STAT: Janus Kinase-Signal Transducer and Activators of Transcription

CaN: calcineurine

NFAT: Nuclear Factor of Activated T

LT: lymphocyte T

AIS: anti-inflammatoires stéroïdiens

GC: glucocorticoids

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

COX: cyclo-oxygenase

OMS : l'Organisation mondiale de santé

ADA : l'adénosine désamine

DPPH: 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.

ERO: espèces réactives de l'oxygène

Ca²⁺: Calcium

HIV: virus de l'immunodéficience humaine

NO : monoxyde d'azote

HSBP: l'hypertrophie bénigne de la prostate

SHBG: Sex Hormon Binding Globulin

Sommaire

Résumés

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction	1
Chapitre I : inflammation et stress oxydant	3
1. L'inflammation.....	3
1.1 L'inflammation aigue.....	3
a. Phase d'initiation.....	4
b. Phase cellulaire.....	5
c. Phase de résolution et de réparation.....	6
1.2 Inflammation chronique.....	7
1.3 Mécanisme.....	8
1.4 Cellules de l'inflammation.....	8
1.4.1. Polymorphonucléaires.....	9
1.4.2. Monocytes/macrophages.....	9
1.4.3. Lymphocyte.....	9
1.4.4. Plaquettes.....	10
1.4.5. Mastocytes.....	10
1.4.6. Fibroblastes.....	10
1.5. Médiateurs de l'inflammation.....	11
1.5.1. Médiateurs plasmatiques.....	11
1.5.2. Médiateurs cellulaires.....	12
1.6. Voies de signalisation inflammatoire.....	12
1.6.1. Voie NF- κ B.....	13
1.6.2. Voie des MAPK.....	14
1.6.3. Voie JAK-STAT.....	14

1.6.4. Voie de Calcineurine/NFAT.....	14
1.7. Pathologies inflammatoires.....	14
1.8. Traitement de l'inflammation.....	15
1.8.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (les glucocorticoïdes)	15
1.8.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	15
1.8.3. Anti-inflammatoires naturels	17
2. Stress oxydant.....	18
2.1. Cibles des espèces réactives de l'oxygène.....	18
2.2. Radicaux libres.....	19
2.3. Sources des radicaux libres.....	20
2.4. Rôles des radicaux libres.....	21
2.5. Pathologies associés.....	22
2.6. Antioxydants.....	22
2.6.1. Antioxydants endogènes.....	23
2.6.2. Antioxydants exogènes.....	23
a. Vitamines.....	24
b. Caroténoïdes.....	24
c. Polyphénols.....	24
2.7. Mécanismes d'action d'un antioxydant	25
2.8. Dépendance inflammation/stress oxydant.....	26
Chapitre II : Activités biologiques d'<i>urtica dioica</i>	28
1. phytothérapie	28
2. Types de phytothérapie.....	28
3. Plantes médicinales.....	28
4. Principes actifs.....	28
5. <i>Urtica dioica</i> L.....	29
5.1. Description.....	29
5.2. Dénomination.....	31

5.3.	Classification.....	31
5.4.	Reproduction.....	32
5.5.	Composition chimique.....	32
5.5.1.	Feuilles.....	33
5.5.2.	Tiges.....	34
5.5.3.	Poils urticants.....	34
5.5.4.	Fleurs.....	34
5.5.5.	Fruits.....	35
5.5.6.	Racines.....	35
5.6.	Répartition géographique	35
5.7.	Utilisation traditionnelle.....	35
5.8.	Activités biologiques.....	36
5.8.1.	Activité anti-inflammatoire.....	36
5.8.2.	Activité immun modulatrice.....	36
5.8.3.	Activité antioxydant.....	37
5.8.4.	Activité antiallergique.....	37
5.8.5.	Activité anti hypertensive.....	37
5.8.6.	Activité antivirale.....	38
5.8.7.	Activité antifongique.....	38
5.8.8.	Action diurétique.....	38
5.8.9.	Action anti diarrhéique.....	38
5.8.10.	Action bactéricide.....	38
5.8.11.	Action sur l’hypertrophie de la prostate.....	39
	Conclusion.....	40
	Référence bibliographique.....	41

Introduction

Introduction

L'inflammation est une partie de la réponse immunitaire qui peut prévenir une infection à travers la production et la synthèse des médiateurs chimiques pro-inflammatoires en réponse à la présence des facteurs endogènes ou exogènes. Ce processus de production et de synthèse est bénéfique dans la mesure où il permet de maintenir l'intégrité de l'organisme (Okombe et Nzuzi, 2019). Trois séquences d'événements complexes et intriquées composent la réponse inflammatoire : La phase d'initiation qui fait suite un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires. La phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation des effecteurs secondaires. La phase de résolution et de réparation : restaurer l'intégrité du tissu agressé (Prin *et al.*, 2000).

L'intérêt des recherches actuelles porte sur l'étude de molécules antioxydantes naturelles qui agissent comme captateurs de radicaux libres. Ces derniers sont produits quotidiennement par l'organisme. Ce sont des composés très réactifs comportant un électron célibataire et nécessaires à des mécanismes vitaux. La surproduction de ces radicaux peut être néfaste pour l'organisme. En effet, ils endommagent de nombreux composants cellulaires aussi divers tels que les protéines, les lipides ou l'ADN en entraînant un stress oxydatif (Pan *et al.*, 2008).

Depuis longtemps, le règne végétal considéré comme une source importante dans le traitement de toutes sortes de maladies (Bahorun *et al.*, 1996). L'utilisation de ces plantes est très ancienne et connue sous le nom « la phytothérapie ». Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2003), environ 65-80% de la population mondiale à recours à la médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire (Ma *et al.*, 1997). Cela tient principalement au fait que la plante médicinale représente une variété de molécules bioactives, qui ont des intérêts thérapeutiques et qui sont la matière première pour la synthèse de médicaments. Parmi ces composés on retrouve, les polyphénols et les flavonoïdes (Maurice, 1997).

C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à étudier une plante présente à l'Algérie « l'Ortie » qui appartient à la famille des urticacées. Elle est employée comme remède naturel pour ses vertus thérapeutiques. Cette dernière comprend une cinquantaine de genres et près de 700 espèces répartie à travers le monde.

Il existe plusieurs espèces d'ortie mais nous allons nous intéresser à *Urtica dioica L.* plus particulièrement. En dehors de sa piqûre désagréable, l'ortie peut être une plante très intéressante, possédant de nombreuses vertus et pouvant être utilisée dans divers domaines (Boyrie, 2016). Dans

ce contexte, une recherche bibliographique sur l'*Urtica dioica L* a été proposée dont l'objectif de contribuer à la recherche des médicaments traditionnels améliorés dans le traitement de l'infection et le stress qui devient un problème de santé publique.

Chapitre I :
Inflammation et
Stress oxydant

1. L'inflammation

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme en réponse à une agression d'origine exogène (brûlure, infection, allergie, traumatisme) ou endogène (cellules cancéreuses ou pathologies auto-immunes), dont le but d'éliminer l'agent pathogène, réparer les lésions tissulaires (Ryan et Majno, 1977 ; Iwalewa et *al.*, 2007 ; Barton, 2008), elle est caractérisée par une perte de fonction avec de la douleur, de la chaleur, des rougeurs et un gonflement (Taofiq et *al.*, 2016). Elle nécessite une régulation fine, généralement bénéfique (Bourkhiss et *al.*, 2010), mais elle peut engendrer des dommages irréversibles suite à une régulation défectueuse en générant plusieurs processus pathologiques. Si l'inflammation est mal contrôlée, elle peut s'étendre au reste de l'organisme via la circulation sanguine et conduit alors à des dommages tissulaires irréversibles locaux ou généralisés, parfois même à un choc septique entraînant dans les cas les plus graves le décès (Nathan, 2002 ; Tracey, 2002 ; Barton, 2008). L'inflammation peut être aiguë ou chronique (Russo-Marre et *al.*, 1998).

L'inflammation engage une série complexe de cascade de réactions comprenant l'activation d'enzymes, la libération de médiateurs chimiques, l'épanchement de fluides, la migration cellulaire, les lésions tissulaires et leur réparation (Thanh et *al.*, 2017). Ce processus est caractérisé par une dilatation vasculaire, une perméabilité accrue des capillaires, une augmentation du flux sanguin et le recrutement des leucocytes (Freire and Van Dyke, 2014).

On peut distinguer deux types de réaction inflammatoire l'une aiguë et l'autre chronique (Espinosa et Chillet, 2006).

1.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Elle se traduit par quatre symptômes cardinaux: œdème, rougeur, douleur et chaleur. Cependant, un échec dans la résolution provoque une infiltration incontrôlée et persistante des cellules inflammatoires, conduisant ainsi à la progression en inflammation chronique (Khanna et *al.*, 2010; Lee et Surh, 2012 ; Rathinam et Fitzgerald, 2016). Les étapes de la réponse inflammatoire aiguë sont toujours les mêmes, quel que soit le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé. Elle se déroule en trois phases :

a. Phase d'initiation (vasculaire)

Elle est immédiate, de l'ordre de quelque minute et caractérisée par une vasodilatation artérielle (Weill et *al.*, 2003). Cette phase vasculaire est déclenchée par l'action de médiateurs chimiques, caractérisée par la douleur qui sont expliquée par la libération d'histamine, de sérotonine, de prostaglandine et de kinine (Medzhitov, 2010) avec une exsudation des cellules et du plasma vers les tissus (Weill et *al.*, 2003).

Suite à une lésion tissulaire, les plaquettes sont activées en favorisant ainsi la libération de médiateurs (facteurs vaso-actifs) comme la sérotonine et l'histamine (fig.1). Les plaquettes produisent également des cytokines et des facteurs de croissance en recrutant des cellules inflammatoires, afin d'activer la phase vasculaire (activation des plaquettes constitue la première étape de la phase vasculaire) (Steinhubla, 2007). Les mastocytes résidents peuvent aussi être activés par un très grand nombre de stimuli, sont également susceptibles d'initier la réaction inflammatoire (Botting et Botting, 2000). L'activation de la cascade de coagulation et du système du complément conduit à la génération de divers médiateurs doués d'activités vasodilatatrice et chimioattractante comme le facteur Hageman (facteur XII), la fibrine, la bradykinine, C3a et C5a (Fauve et Hevin, 1998). La libération de facteurs vasoactifs entraîne une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire et par conséquent l'exsudation plasmatique (Autier et *al.*, 2004). L'augmentation du débit micro-circulatoire au niveau du site enflammé explique partiellement l'apparition de la chaleur et de la rougeur. L'exsudation plasmatique induit un œdème par distension des tissus et provoque une hyper-pression sur les terminaisons nerveuse locales, ce qui explique les sensations de tuméfaction et de douleur (Weill et *al.*, 2003).

Les facteurs vasoactifs, additionnés de facteurs chimiotactiques et de l'expression des molécules d'adhérence favorisent le recrutement des cellules inflammatoires dans le foyer lésionnel et déclenchent ainsi la phase cellulaire (Autier et *al.*, 2004).

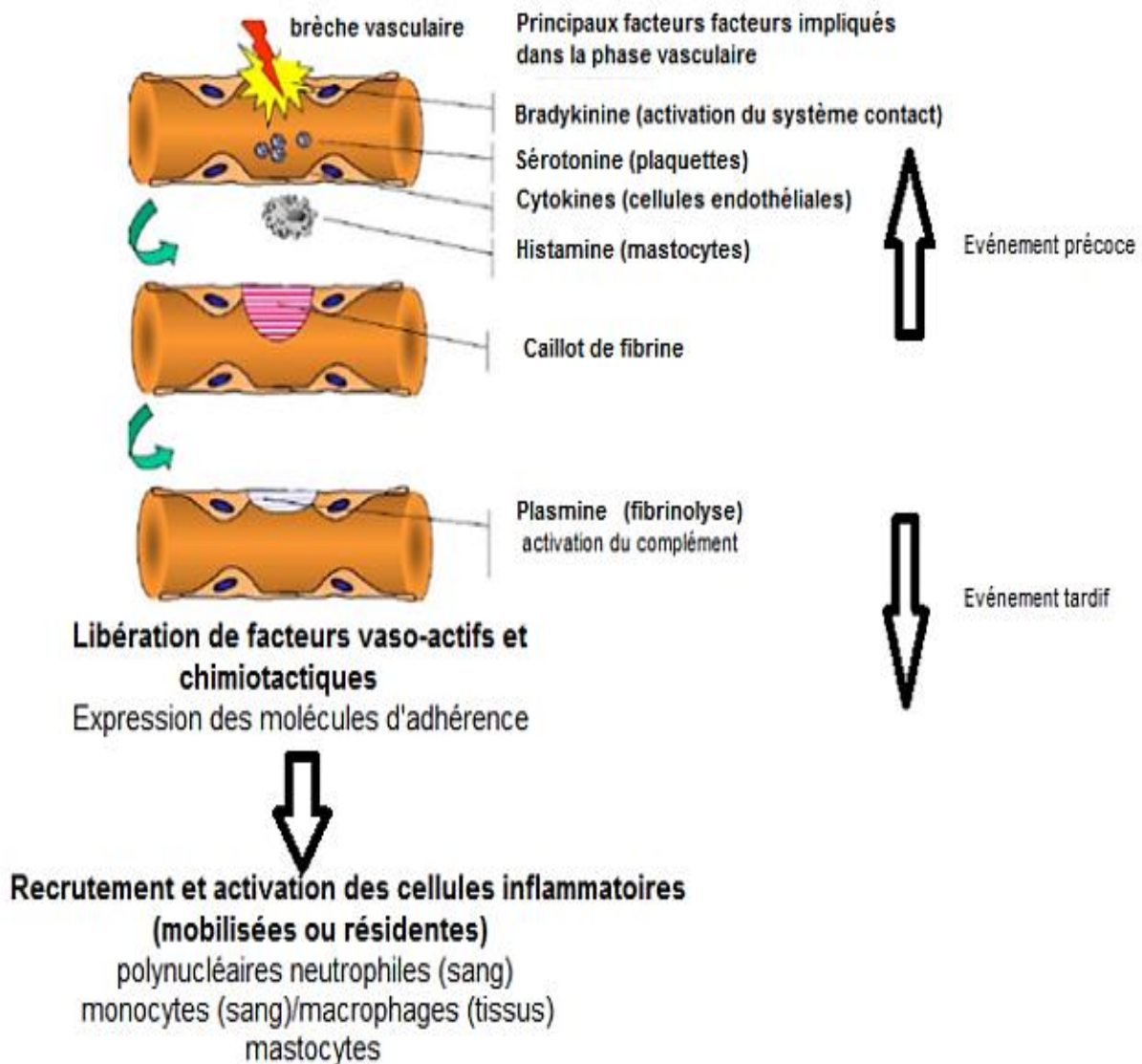


Figure 1 : Processus de la réponse inflammatoire aigüe ; phase d'initiation (Prin *et al.*, 2009).

b. Phase cellulaire (amplification)

La phase cellulaire suit la phase vasculaire (Weill *et al.*, 2003), caractérisée par la migration et l'activation des cellules inflammatoires tels que les neutrophiles, monocytes / macrophages (Dorward *et al.*, 2012; Headland et Norling, 2015).

L'exsudation plasmatique permet l'apparition de plusieurs substances dans les espaces extravasculaires : anticorps, substances bactéricides, facteurs de coagulation, composants du complément, interleukines, interférons et des dérivés de l'acide arachidonique. Ceci conduit à un afflux extravasculaire des leucocytes attirés par les chimio-attractants existants dans l'exsudat et libérés au niveau du site enflammé (Schoroderet, 1992), ce qui permet l'expression d'adhésines au

niveau des cellules endothéliales, ainsi les leucocytes activés (Fauve et Hevin, 1998) subissent une roulade, puis adhèrent à l'endothélium, enfin traversent cet endothélium et se dirigent vers le site de la réaction inflammatoire selon un gradient chimio attractant en mobilisant plusieurs molécules ; les sélectines pour la roulade, les chémokines pour l'activation et les intégrines (passage vers un état de forte affinité) pour l'adhérence stable à l'endothélium, et le CD-31 (PECAM1: Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1) pour la migration à travers la paroi vasculaire (Kumar et *al.*, 2007). Ceci permet l'interaction entre l'endothélium et les phagocytes, notamment les polynucléaires neutrophiles (PMN) et les monocytes, en favorisant le passage vers le site enflammé où les monocytes achèvent leur différenciation en macrophages et amorcent avec les PMNs la phagocytose des agents extérieurs et/ou des débris cellulaires. De nombreuses protéases (collagénase, élastase) et des radicaux libres sont produits au cours de cette phagocytose (Fauve et Hevin, 1998) (fig.2).

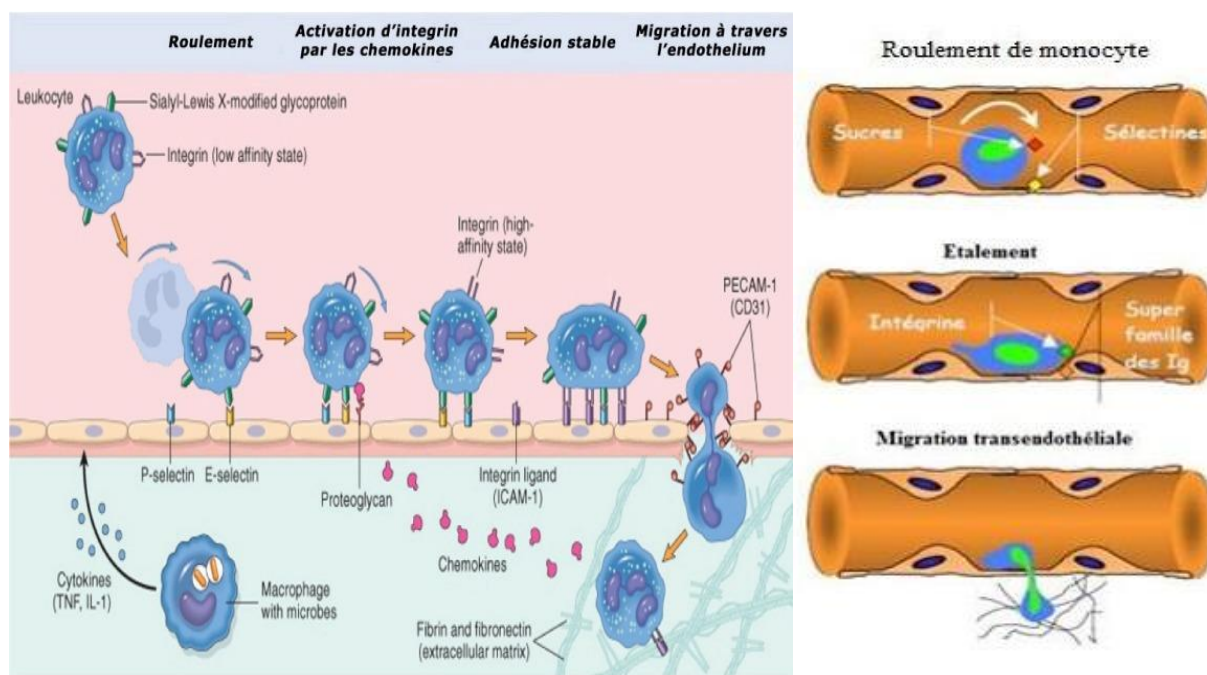


Figure 2: Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins (Kumar et *al.*, 2007 ; Prin et *al.*, 2009).

c. Phase de résolution et de réparation

Elle tend à régénérer les tissus lésés, pour prévenir la progression de l'inflammation aiguë en inflammation chronique persistante (Serhan, 2011 ; Dorward et *al.*, 2012 ; Headland et Norling, 2015).

Des signaux anti-inflammatoires sont produits pour conduire à la résolution de l'inflammation. Des lipides, telles que les lipoxines générées par les lipo-oxygénases à partir de l'acide arachidonique, les protectines et les résolvines jouent un rôle majeur dans la promotion de la résolution du processus inflammatoire et de la réparation tissulaire (Serhan et Savill, 2005 ; Serhan, 2007). Les lipoxines, sécrétées par les macrophages, stoppent l'influx des neutrophiles en facilitant la phagocytose des neutrophiles apoptotiques par les macrophages et permettant ainsi le recrutement de monocytes afin d'éliminer les cellules apoptotiques et les débris cellulaires (Serhan et Savill, 2005). Les macrophages, les neutrophiles et les cellules épithéliales libèrent les inhibiteurs de protéases, inactivant ainsi les protéases sécrétées par les neutrophiles lors de la phase aiguë de la réponse inflammatoire (Ashcroft et *al.*, 2000).

Le système nerveux joue également un rôle important dans l'arrêt de l'inflammation tels qu'il induit l'activation des macrophages via la libération d'acétyl choline qui est le principal neurotransmetteur (Tracey, 2002). Cette action pourrait être liée à la diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1 et IL-18), de l'induction de l'IL-10 et des cytokines anti-inflammatoire (Borovikova et *al.*, 2000). La réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes (Eming et *al.*, 2007). Cependant, les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires, mais les produits de dégradation et les débris cellulaires sont phagocytés.

La réparation de l'endothélium est assurée par les cellules endothéliales, mais si l'atteinte est plus sérieuse, elles entraînent une destruction tissulaire. Ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui produisent les protéines de la matrice intercellulaire comme le collagène, la fibronectine et la laminine, qui permettent la reconstruction des tissus. Le système d'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire va s'éteindre (Weill et *al.*, 2003).

1.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est une inflammation prolongée, définie par la présence de cellules immunitaires. Elle peut durer plusieurs semaines voire plusieurs années (Iwalewa et *al.*, 2007 ; Charles et *al.*, 2010). C'est une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée (Charles et *al.*, 2010). Elle conduit souvent à une perte des tissus ou des fonctions des organes (Lee et Surh, 2012 ; Howcroft et *al.*, 2013 ; Park et *al.*, 2014). Dans l'inflammation chronique, les phénomènes d'inflammation, de destruction tissulaire et de réparation coexistent tout au long de l'évolution de l'inflammation où les tissus ne se régénèrent pas correctement (Weill et *al.*, 2003).

Les macrophages dans ces lésions produisent une série de médiateurs pro-inflammatoires qui activent les fibroblastes pour fixer le collagène en activant les lymphocytes pour libérer des médiateurs responsables des réponses inflammatoires (Charles et *al.*, 2010). L'inflammation chronique est initialement déclenchée par des réponses vasculaires qui impliquent l'apparition de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales qui vont spécifiquement entraîner l'adhésion des lymphocytes et des monocytes, et permettent leur transmigration dans le compartiment extravasculaire (Charles et *al.*, 2010).

Les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe (Weill et *al.*, 2003).

Il est aussi possible que la chronicité apparait spontanément (Ferguson, 2010) et que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène telle que l'inflammation du tissu adipeux (Poitou et Clément, 2005).

1.3. Mécanisme

La réponse immunitaire innée ainsi que la réponse immunitaire adaptative sont impliquées dans la formation de l'inflammation. Le système immunitaire inné est le principal mécanisme de défense contre les micro-organismes envahisseurs et les cellules cancéreuses, impliquant l'activité de diverses cellules, notamment les macrophages, les mastocytes et les cellules dendritiques. Le système immunitaire adaptatif implique l'activité de cellules plus spécialisées, telles que les cellules B et T, responsables de l'éradication des agents pathogènes envahissants et des cellules cancéreuses en produisant des récepteurs et des anticorps spécifiques (Azab et *al.*, 2016). La réponse inflammatoire implique de nombreux enzymes parmi lesquels les lipoxgénases et les cyclooxygénases (COX 1 et COX 2) qui synthétisent des médiateurs pro-inflammatoires tels que les leucotriènes et les prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (Yougbaré-Ziébrou et *al.*, 2016). Les macrophages jouent un rôle important dans les mécanismes de défense de l'hôte et l'inflammation. Les macrophages activés sécrètent un certain nombre de médiateurs inflammatoires différents, notamment NO (Le monoxyde d'azote), TNF α , IL1b et IL-6 (Moro et *al.*, 2012).

1.4. Cellules de l'inflammation

Le processus inflammatoire mis en jeu différents types de cellules appelées immunocompétentes (fig.3). Elles proviennent d'un précurseurs commun ; la cellule souche hématopoïétique pluripotente de la moelle osseuse (Charles et *al.*, 2010)

1.4.1. Polymorphonucléaires

Les Polymorphonucléaires constituent un puissant système de défense contre les agents pathogènes (bactéries, champignons parasites et virus) et les structures reconnues comme étrangères telles que les cellules et les molécules endogènes altérées (Hurtado-Nedelec et *al.*, 2014). En effet, les PMNs peuvent produire des cytokines pro-inflammatoire comme l'IL-1 β et le TNF- α , des cytokines régulatrices comme le récepteur antagoniste de l'IL-1 et le TGF- β (Le facteur de croissance transformateur), des chimiokines comme l'IL-8, des interférons (IFNs), et d'autre médiateurs (Lapinet-vera et *al.*, 2000 ; Hurtado-Nedelec et *al.*, 2014 ; Tecchio et *al.*, 2014). En outre les polynucléaires éosinophiles et basophiles jouent un rôle très important dans la réaction inflammatoire en produisant différentes molécules inflammatoires telles que les eicosanoïdes, le PAF (facteur d'activation plaquettaire), les amines vasoactifs et les cytokines (Ribeiro et *al.*, 2000 ; Stone et *al.*, 2010).

Grâce à leur rôle de sentinelle, ils constituent la première ligne de cellules immunitaires recrutées vers le site de l'inflammation (Demaret et *al.*, 2014). Une fois arrivés au site enflammé, les neutrophiles vont phagocyter l'agent pathogène, puis le détruire (Gougerot-Pocidallo et *al.*, 2007).

1.4.2. Monocytes/macrophages

Elles constituent le système des phagocytes mononuclées qui complète les fonctions du système phagocytaires des neutrophiles (Sellal, 2009). Ces cellules reconnaissent aussi des signaux de mort cellulaire exprimés à la surface des neutrophiles, qui favorisent l'élimination de ces derniers et qui induisent une reprogrammation et le passage d'un phénotype pro-inflammatoire à un phénotype anti-inflammatoire. Elle jouent également un rôle dans les phases de résolution de l'inflammation et de la réparation tissulaire par leur sécrétion des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 et le TGF- β (Le facteur de croissance transformateur) (Shapouri-Moghaddam et *al.*, 2018). Les macrophages contrôlent notamment la phase aiguë de l'infection, via ces propriétés pro-inflammatoires excessives ou prolongées et conduisent ainsi à des maladies inflammatoires (Wang et *al.*, 2014).

1.4.3. Lymphocytes

Malgré que les lymphocytes soient des cellules effectrices de l'immunité adaptative, une activation adéquate de ces cellules notamment les lymphocytes T helper (Th) peut appuyer la réponse inflammatoire (London et *al.*, 1998). Ils produisent des cytokines et en fonction du microenvironnement peuvent être différenciés en cellules effectrices Th1 ou Th2 (O'Garra, 1998 ; Viallard et *al.*, 2000). Les cellules Th1 secrètent majoritairement l'IFN- γ et le TNF- α ce qui

amplifie la réponse immunitaire. Cependant, le phénotype Th2 qui induit la reprogrammation des macrophages en macrophage via ses sécrétions (IL-4 et IL-10) ont la tendance à résoudre la réponse immunitaire (Baraut et *al.*, 2012).

1.4.4. Plaquettes

Les plaquettes sont impliquées dans le processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs comme le fibrinogène, le plasminogène, les protéases plasmatiques, les cytokines, les médiateurs lipidiques ainsi que les amines vasoactifs (Steinhubl, 2007).

1.4.5. Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules du tissu conjonctif qui ont des ressemblances fonctionnelles et histologiques aux basophiles (Caughey, 2011). Ils contiennent de nombreux granules renfermant des médiateurs chimiques comme l'histamine, la tryptase, la sérotonine, des prostaglandines et des leucotriènes (Caughey, 2007).

Les mastocytes jouent un rôle très important dans la réaction inflammatoire en produisant différentes molécules inflammatoires telles que les eicosanoïdes, le PAF, les amines vasoactifs et les cytokines (Stone et *al.*, 2010 ; Ribeiro et *al.*, 2015).

1.4.6. Fibroblastes

Lors d'une inflammation, les fibroblastes interviennent avec ses enzymes et lysent les macromolécules et les débris cellulaires. Ils synthétisent également des cytokines et des produits de la matrice extracellulaire (collagène et élastine) et interviennent alors dans la réparation des tissus lésés par élaboration du tissu conjonctif cicatriciel (Kendall et Feghali-Bostwick, 2014).

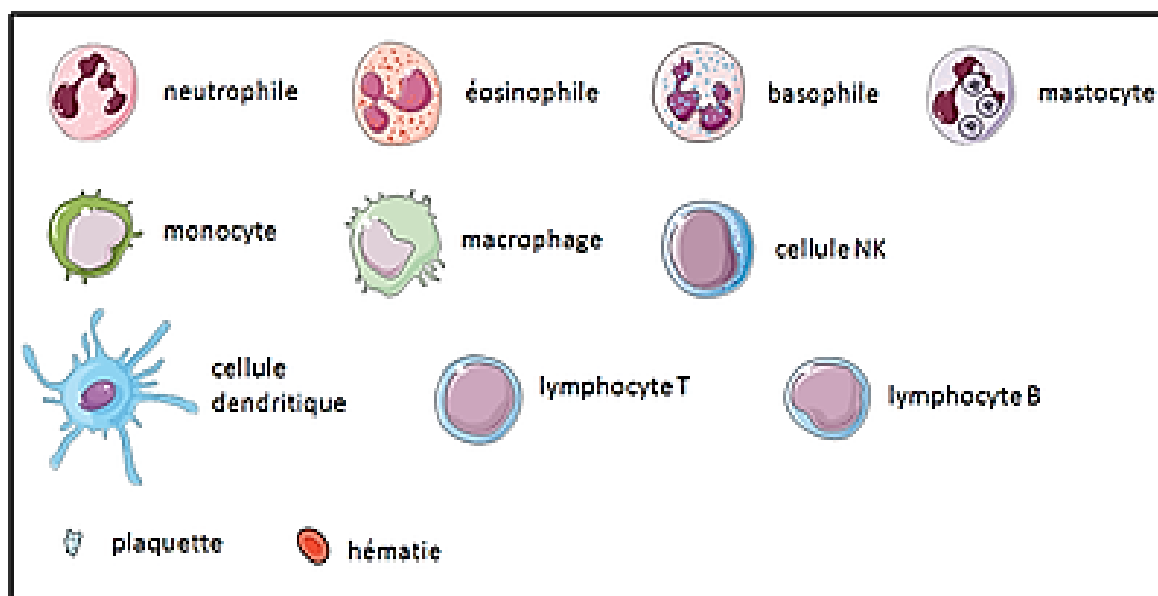


Figure 3 : Cellules interviennent dans l'inflammation (Site n°7).

1.5. Médiateurs de l'inflammation

Le déclenchement, le maintien et la diffusion de l'inflammation au niveau du foyer initial font appel à des facteurs synthétisés localement ou au niveau systémique dont certains sont pro-inflammatoires et d'autres sont anti-inflammatoires. Un déséquilibre entre ces deux groupes de médiateurs conduit à la chronicité de la réaction inflammatoire et à la destruction des tissus enflammés (Laouicha, 2014).

Lors de l'introduction d'un pathogène dans l'organisme, des cellules de l'immunité innée résidentes des tissus (macrophages, cellules dendritiques et mastocytes) produisent des médiateurs chimiques qui déclenchent et stimulent la réaction inflammatoire. Ce sont ces médiateurs qui sont responsables des manifestations caractéristiques de l'inflammation : augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation, fièvre et douleur (Florimond, 2018). Il existe un grand nombre de médiateurs impliqués dans les réactions inflammatoires dont on distingue :

1.5.1. Médiateurs plasmatiques

Certains de ces médiateurs existent sous forme inactive, avant toute lésion tissulaire. Leurs actions sont multiples, et intègrent les voies de la coagulation, de l'immunité innée et de l'hématopoïèse (Kumar *et al.*, 2007; Charles *et al.*, 2010).

Les protéases plasmatiques comprennent le complément (activation par la voie classique ou par la voie alterne en fonction des stimuli) produisant des fragments chémoattractants tels que le

C3a et le C5a (Charles et *al.*, 2010). Les Kinines sont des polypeptides plasmatiques vasodilatatrices, augmentent la perméabilité vasculaire notamment la bradykinine, favorise la libération des prostaglandines, (Bounihi, 2016). En outre des facteurs protéiques de coagulation et de fibrinolyse est capable de synthétisé le thromboxane A2 qui assure une vasoconstriction efficace et l'activation du facteur Hageman (facteur XII) déclenche la coagulation et aboutit à la formation des fibrines (Weill et *al.*, 2003).

1.5.2. Médiateurs cellulaires

Les cytokines sont des protéines sécrétées par de nombreuses cellules comme les lymphocytes T, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les plaquettes ou même par les cellules épithéliales (Capron, 1998), elles permettent l'orientation de la réponse en fonction de la nature du signal détecté. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF α , IL-8) et d'autres sont anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-12, IL-13). Les chimiokines sont des peptides apparentés aux cytokines, permettent le recrutement des monocytes et des polynucléaires pendant l'inflammation (Weill et *al.*, 2003).

Les médiateurs lipidiques regroupent les leucotriènes, les lipoxines, le PAF et les prostaglandines (Louis et *al.*, 2005), sont de puissants stimulateurs d'activité immunitaire innée et adaptative et sont impliqués dans nombreux troubles inflammatoires (De Paula Rogerio et *al.*, 2015).

Les amines vaso-actives sont libérées par les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les plaquettes (Sanchez-Munoz et *al.*, 2008). Elles favorisent l'afflux de cellules sur le site inflammatoire. Il s'agit de l'histamine, de la sérotonine, plus particulièrement de la bradykinine, qui induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire (Semogyi, 2017).

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes ; les NO synthases Ces dernière génèrent des quantités importantes de NO qui possède des propriétés inflammatoires : vasodilatation, œdème, érythème (Abbal et *al.*, 2013).

1.6. Voies de signalisation inflammatoire

Les stimuli inflammatoires, précisément les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-1 β et l'IL-6 ainsi que les produits bactériens sont d'abord reconnus par les cellules hôtes par le biais de récepteurs membranaires spécifiques. Les interactions de ces récepteurs avec les stimuli appropriés ont pour résultat la transmission de signaux au noyau à travers l'activation de différentes

voies de signalisation comme la voie NF- κ B (nuclear factor kappa-B), la voie JAK/STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) et la voie des MAPK(mitogen-activated protein kinase) où l'activation d'un ensemble sélectif de gènes aura lieu et qui conduit à la production de cytokines et de chimiokines inflammatoires (Ribeiro et *al.*, 2018).

1.6.1. Voie NF- κ B

Le facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor-kappa B) joue un rôle important dans les processus inflammatoires, les réponses immunitaires et le survie de d'apoptose (Girard et *al.*, 2009). L'activité de NF- κ B est induite par une gamme de stimuli, comprenant des substances dérivées d'agents pathogènes et des cytokines inflammatoires intercellulaires (Pasparakis et *al.*, 2006; Basak et *al.*, 2007). Cette voie régule la production de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de cellules inflammatoires, qui contribuent à la réponse inflammatoire.

Cette voie NF κ B est induite par une grande variété de signaux tels que les récepteurs TLR4 (Toll Like Receptor) et un certain nombre de cytokines. L'induction de la voie implique un certain nombre d'adaptateurs qui provoquent la phosphorylation de la sous-unité IKK β d'IKK par IKK β , en suite des protéines I κ B liées à NF κ B, conduit à une ubiquitylation des protéines I κ B, ce qui permet de libérer le NF κ B. Ce dernier va se transloquer dans le noyau où il se lie à l'ADN au niveau de séquences spécifiques appelées sites κ B et contrôle la transcription des gènes cibles (Le Sommer et *al.*, 2015) (fig.4).

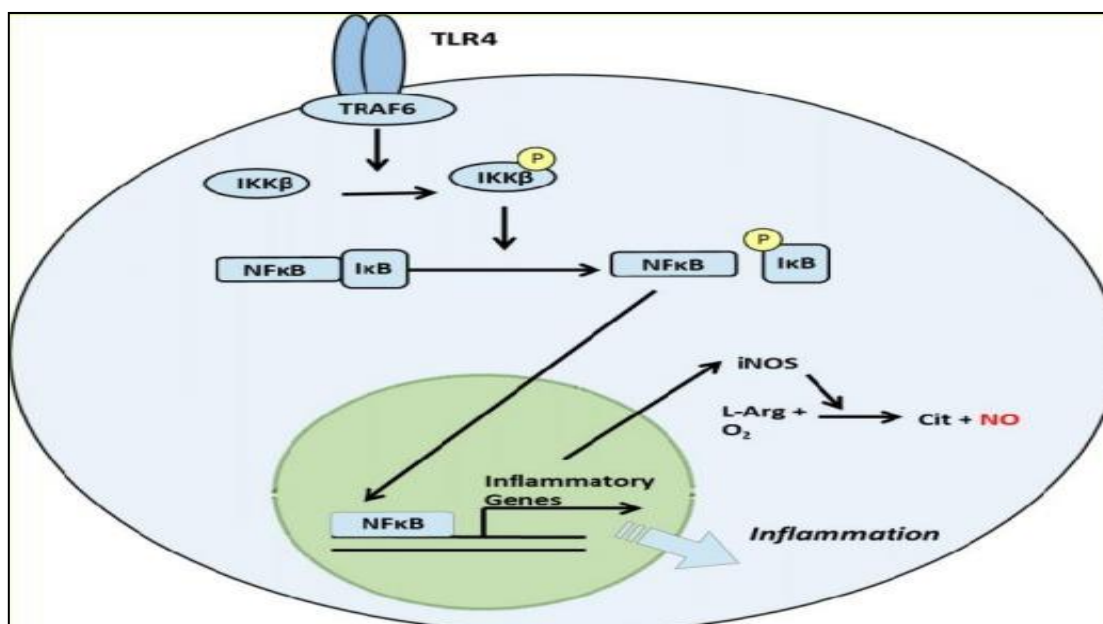


Figure 4 : Activation de la voie NF- κ B au cours de la réponse inflammatoire (Le Sommer et *al.*, 2015).

1.6.2. Voie des MAPK

Les Protéine kinase activant les mitogènes (MAPK) sont une famille de protéines sérine/thréonine kinases, activées en réponse à une variété de stimuli, notamment les cytokines inflammatoires (TNF α , IL-6 et IL-1) (Abdulkhaleq *et al.*, 2018 ; Perez-Nievas et Serrano Pozo, 2018). Elle régulent la prolifération cellulaire, la différenciation, la survie cellulaire et l'apoptose (Pearson *et al.*, 2001 ; Kaminska, 2005).

1.6.3. Voie JAK-STAT

La voie JAK-STAT (Janus Kinase-Signal Transducer and Activators of Transcription) implique diverses cytokines, facteurs de croissance, interférons, et constitue un mécanisme de signalisation par lequel des facteurs extracellulaires peuvent contrôler l'expression des gènes (O'Shea *et al.*, 2015).

La signalisation JAK / STAT permet la traduction directe d'un signal extracellulaire dans une réponse transcriptionnelle où les protéines STATS transférées dans le noyau se lient aux régions promotrices du gène cible (IL-6) pour réguler la transcription des gènes inflammatoires (Boengler *et al.*, 2008). Après la liaison à l'IL-6, le signal transmet par un récepteur pour activer les JAKs, qui ensuite activent les STATS. Ces derniers sont déphosphorylés dans le noyau, entraînant l'activation des cytokines.

1.6.4. Voie de Calcineurine/NFAT

La calcineurine (CaN) est une sérine/thréonine protéines phosphatase calcium/calmoduline dépendante, activée suite à la liaison du calcium et de la calmoduline à son site d'activation. La CaN activée agit sur le facteur de transcription NFATc « Nuclear Factor of Activated T cells », dont la déphosphorylation aboutit à sa translocation nucléaire. Cette voie est particulièrement impliquée dans l'activation des lymphocytes T. Le NFATc cible les gènes des cytokines (IL-2), des facteurs de croissance et des protéines d'adhésion cellulaire (Perez-Nievas et Serrano-Pozo, 2018 ; Sun *et al.*, 2019).

1.7. Pathologies inflammatoires

L'inflammation provoque le développement de plusieurs maladies humaines telles que le cancer, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, les maladies pulmonaires, l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, et les maladies intestinales inflammatoires (Serhan *et al.*, 2007).

1.8. Traitement de l'inflammation

La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de la réaction aspécifique de l'inflammation. Sa suppression ne constitue pas forcément un acte thérapeutique bénéfique (Muster, 2005). Les anti-inflammatoires appartiennent à des classes chimiques différentes les unes des autres et sont souvent doués d'une activité antipyrétique et antalgique périphériques.

1.8.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (les glucocorticoïdes)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes (GC) sont des molécules dérivées d'une hormone naturellement sécrétée par le cortex surrénale (cortisol) ou hémi-synthétisés à partir d'extraits animaux ou végétaux. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques, mais également immuno-suppressives (Dangoumau, 2006). Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques (arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes). Le mode d'action des AIS se situe essentiellement au niveau transcriptionnel, ils se lient à leurs récepteurs intracellulaires pour exercer leurs effets par la répression ou l'induction de gènes (Hellal, 2007).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens suppriment la libération des prostaglandines, des leucotriènes, des cytokines inflammatoires (IL- 1 β , IL-6, TNF- α), des chimiokines comme l'IL-8 et du monoxyde d'azote (NO) (fig.5). De plus, ils inhibent l'expression des molécules d'adhésion, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T par des mécanismes multiples. Malheureusement, l'usage des GC est associé à de nombreux effets indésirables avec des risques (Hellal, 2007).

Les glucocorticoïdes sont également responsables de la diminution de la perméabilité capillaire et à l'augmentation de l'activité des ostéoclastes, ce qui conduit à la fragilisation des os (Coyen, 1990, Lechat, 1990 ; Dangoumau, 2006). Ces troubles peuvent être aigues (hypertension artérielle, dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes, ulcère gastroduodéal...etc.) ou chroniques tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids (Henzen, 2003).

1.8.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Leurs propriétés antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique forment l'intérêt de leur administration lors du processus inflammatoire. Leurs intérêts bénéfiques sont limités par leurs effets indésirables graves, principalement digestifs (ulcères gastroduodéaux) et à un moindre degré rénaux (Lahmidani et *al.*, 2012). L'impossibilité de dissocier les effets

thérapeutiques des AINS de certains effets indésirables s'explique par leur mécanisme d'action (Blain et al., 2000; Lahmidani et al., 2012). En effet, les AINS inhibent compétitivement la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandine H₂ (PGH₂) par la voie de la cyclooxygénase (Blain et al., 2000) qui existe sous deux formes: la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) et la cyclooxygénase 1 (COX-1). La COX-2 est inductible, sa synthèse est stimulée par le TNF α et l'interleukine 1 et c'est elle qui est impliquée dans les phénomènes liés à l'inflammation et dans quelques processus associés à la prolifération cellulaire, il est également responsable des effets pharmacodynamiques des AINS. Au contraire, la COX-1 est une enzyme constitutive présente dans la plupart des tissus et intervient dans la protection de la muqueuse gastrique, l'agrégation plaquettaire, l'homéostasie vasculaire et le maintien de l'équilibre hydrosodé (Blain et al., 2000 ; Corrado et al., 2009). L'inhibition de la COX1 (par manque de spécificité d'action) lors de l'utilisation des AINS est la cause des effets indésirables de ces médicaments. Ceci nécessite la mise au point d'AINS COX-2 sélectifs.

En effet, les AINS agissent tous en inhibant les deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) en diminuant ainsi la synthèse des prostaglandines (fig.5) (Risser et al., 2009). Les prostaglandines produites par la COX-1 jouent surtout un rôle physiologique de protection gastrique, alors que celles produites par la COX-2 sont surtout générées dans des conditions inflammatoires (Shaikh et al., 2015).

Ainsi les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils regroupent l'ensemble des inhibiteurs non sélectifs, préférentiels, ou sélectifs des cyclo-oxygénases (COX) capables de synthétiser les prostaglandines (Shaikh et al., 2015).

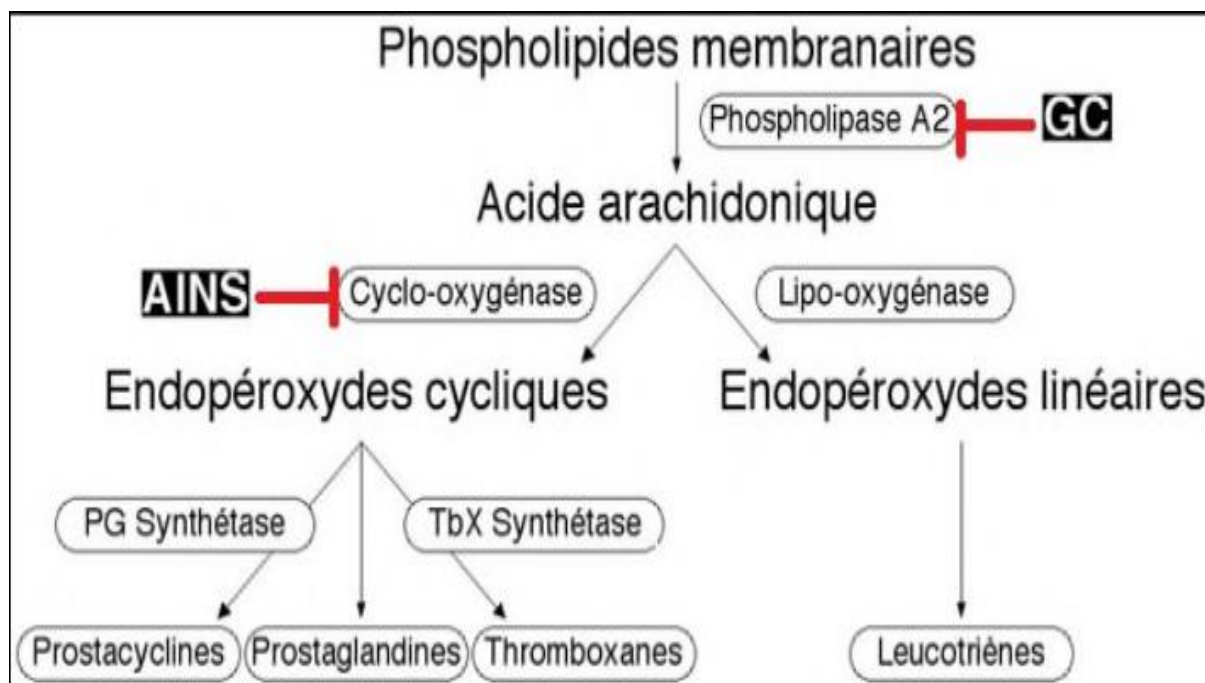


Figure 5 : Schéma représentant l'action des AIS et AINS (Bacchi *et al.*, 2012).

1.8.3. Anti-inflammatoires naturels

Afin de réduire les effets secondaires des anti-inflammatoires commercialisés, le recours aux produits naturels (particulièrement les plantes médicinales) s'impose comme une piste très importante à explorer pour avoir des médicaments efficaces et à moindre effets secondaires. L'activité anti-inflammatoire des plantes médicinales est due à leur contenu en métabolites secondaires bioactifs, tels que les polyphénols, les stérols, les alcaloïdes, les coumarines les terpènes...etc. Ces substances actives peuvent agir à plusieurs niveaux de la réaction inflammatoire en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique (tout en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase), les mécanismes de transduction du signal impliqués dans l'activation des cellules inflammatoires, la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, l'expression des molécules d'adhésion, l'activation du facteur nucléaire kappa-B et la production des espèces oxygénées réactives (Duwiejua *et al.*, 1993).

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-inflammatoires (Han *et al.*, 2007).

2. Stress oxydant

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et leur élimination par des systèmes de défenses antioxydants autrement dit c'est un déséquilibre de la balance pro-oxydant/antioxydant (Fig.6) (Wolin et *al.*, 2005). impliquant soit une génération excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), soit un dysfonctionnement du système antioxydant (Kim et *al.*, 2015).

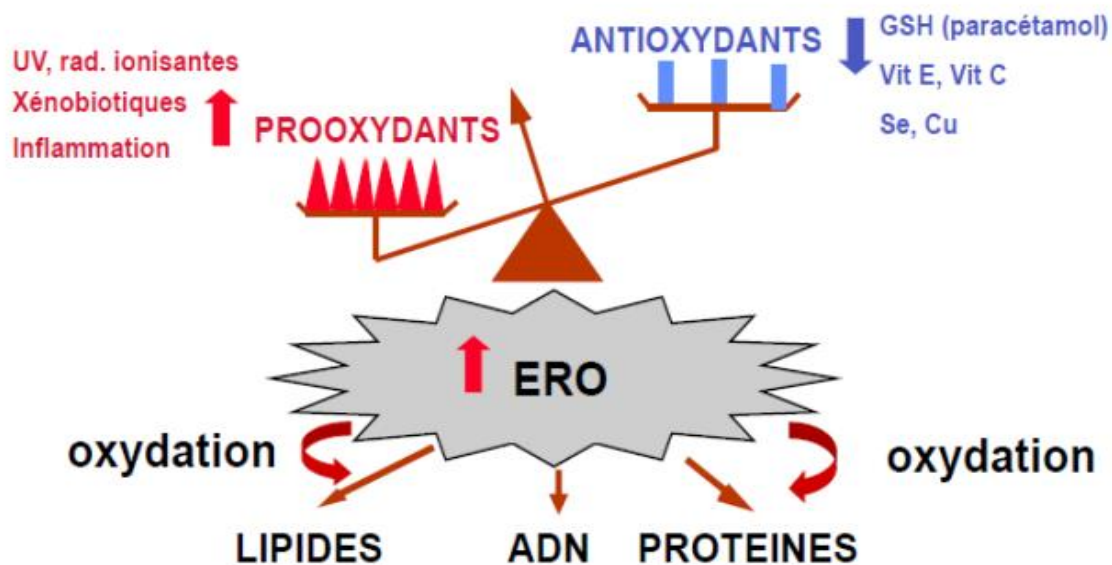


Figure 6 : Origine de stress oxydatif (Dangles, 2022).

2.1. Cibles des espèces réactives de l'oxygène

Le stress oxydant se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec une perturbation des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation (Sergent et *al.*, 2001) (fig.7).

L'oxydation des lipides, notamment des acides gras polyinsaturés, induit une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire. L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de lipoprotéines de densité légère (LDL), qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages qui transforment en cellules spumeuses, constituant une étape dans la formation de l'athérosclérose (Nakajima et *al.* 2006).

L'oxydation des protéines provoque leur fragmentation en chaînes polypeptidiques, leur déroulement ou un défaut de leur repliement, ce qui engendre une perte de leurs fonctions. De plus,

l'oxydation des acides aminés donne lieu à la formation de dérivés carbonylés responsables d'altérations irréversibles qui sont des marqueurs de plusieurs pathologies (Kumar *et al.*, 2015 ; Liguori *et al.*, 2018).

Les acides nucléiques sont particulièrement sensibles à l'action des radicaux libres. L'attaque de l'ADN va entraîner la modification des bases puriques et pyrimidiques, qui peuvent avoir de graves conséquences sur la synthèse des protéines et sur la transmission de l'intégrité du patrimoine génétique (Thanan *et al.* 2014) (fig.7).

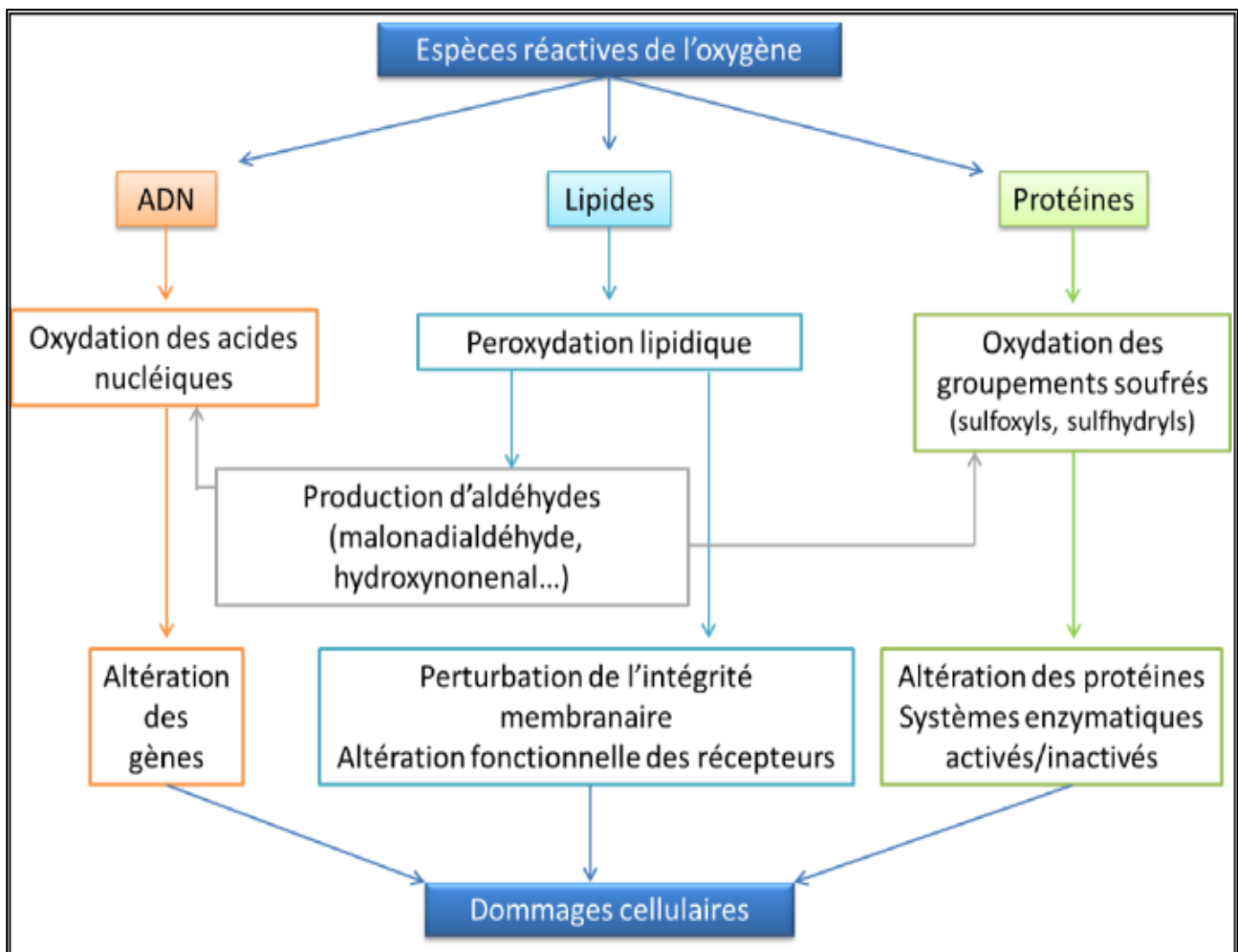


Figure 7 : Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène (Poisson, 2013)

2.2. Radicaux libres

Les radicaux libres constituent une proportion importante des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Merikhi *et al.*, 2018). Un radical libre est une espèce chimique contenant un ou plusieurs électrons non appariés sur l'orbite électronique la plus externe (Fig.8) (Lev *et al.*, 2007). cet électron lui confère une certaine instabilité et haute réactivité (demi-vie courte) (Ortiz *et al.*, 2013). Ainsi pour devenir plus stables elles ont tendance à compléter leur couche externe, en arrachant

spontanément des électrons à d'autres molécules. Ainsi biologiquement une oxydation correspond souvent à une déshydrogénation (Lehninger et *al.*, 1993).

En biologie, les radicaux libres sont des dérivés réactives de l'oxygène. En effet, les principaux radicaux libres entrant dans les processus physiopathologiques humains sont les radicaux super oxydes (O_2^-) et hydroxyles ($OH\cdot$), et d'autre dérivés de l'oxygène (Goudable et Favier, 1997).

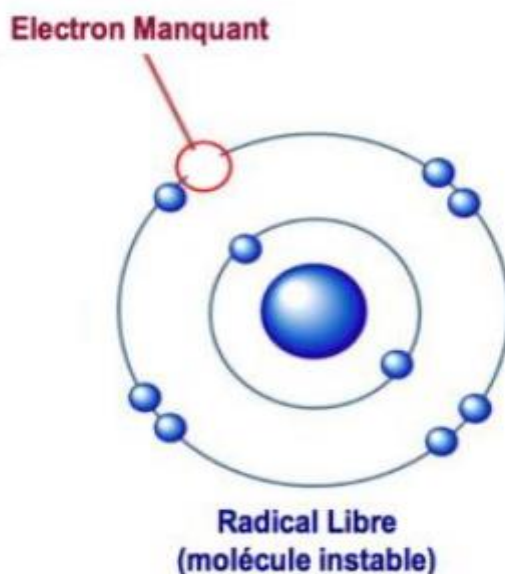


Figure 8 : Molécule instable dû à la perte d'un électron (Merikhi et *al.*, 2018).

2.3. Sources des radicaux libres

Trois voies de génération endogène des espèces réactives de l'oxygène sont généralement décrites, à savoir : la chaîne de transfert des électrons située au niveau des mitochondries ; la flambée respiratoire des cellules phagocytaires, ces dernières étant indispensables à la défense immunitaire. Ainsi que l'activité des enzymes de type oxydase. D'autres sources ou modes de génération exogène des espèces réactives de l'oxygène existent de par les interactions avec leur milieu environnant (De Moffarts et *al.*, 2005). Comme l'organisme peut être confronté à une surexposition à des composés oxydants (l'inflammation, l'exposition à certains produits chimiques, la fumée de cigarette, l'alcool, la pollution de l'air ambiante et les diètes riches en matières grasses) (Fig.9) (Dangles, 2022). Pour enrayer le stress oxydant, il faut donc aider la cellule et l'organisme par l'apport d'antioxydants secondaires (vitamine C, E, caroténoïdes, polyphénols) (Kohen et Nyska, 2002).

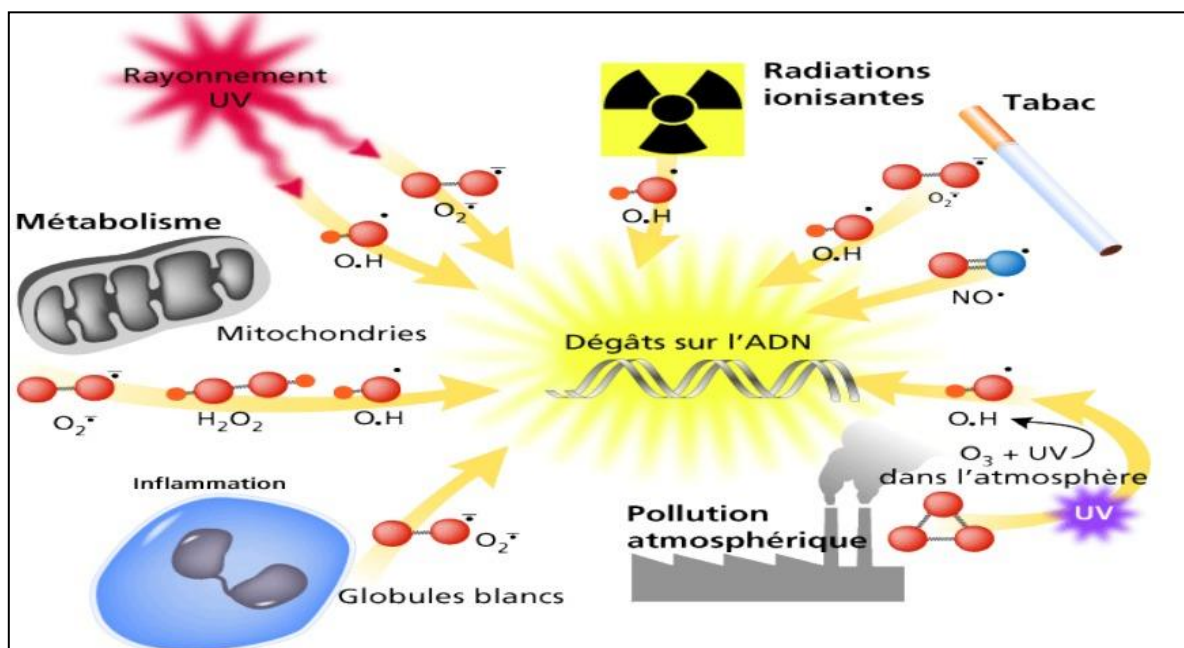


Figure 9 : Principales sources des radicaux libres (Pincimail et *al.* 2008).

2.4. Rôles des radicaux libres

Les radicaux libres jouent des rôles bénéfiques, sont utilisés par les globules pour se débarrasser des bactéries et des virus. Ils sont chargés d'éliminer les vieilles cellules pour les remplacer par une nouvelle génération de cellules (Sarma et *al.*, 2010).

Les radicaux libres participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apposé des cellules tumorales, à la régulation de la dilatation capillaire, À la production énergétique, au règlemente la croissance des cellules et à la signalisation intracellulaire (Ardestani et Yazdanparast, 2007), mais à des concentrations plus élevées, ils induisent la mort cellulaire et l'apoptose (Salido et Rosado, 2009).

Leur principal danger vient des dommages qu'ils peuvent provoquer lorsqu'ils réagissent avec des composants cellulaires importants (l'ADN ou la membrane cellulaire), avec risque de multiplication anormale des cellules, entraînant un dysfonctionnement, un cancer et autres maladies mortifère (Labioud, 2016).

Il existe de nos jours un intérêt croissant vis-à-vis de la biologie des radicaux libres. Ce n'est pas seulement dû à leur rôle dans des phénomènes aigus tels que le traumatisme ou associées au vieillissement mais aussi à d'autres maladies telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires et la dégénérescence du système immunitaire (Guinebert, 2005).

2.5. Pathologies associées

Le stress oxydant est la principale cause initiale de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, œdème pulmonaire, vieillissement accéléré. Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (Favier. 2003) (fig.10).

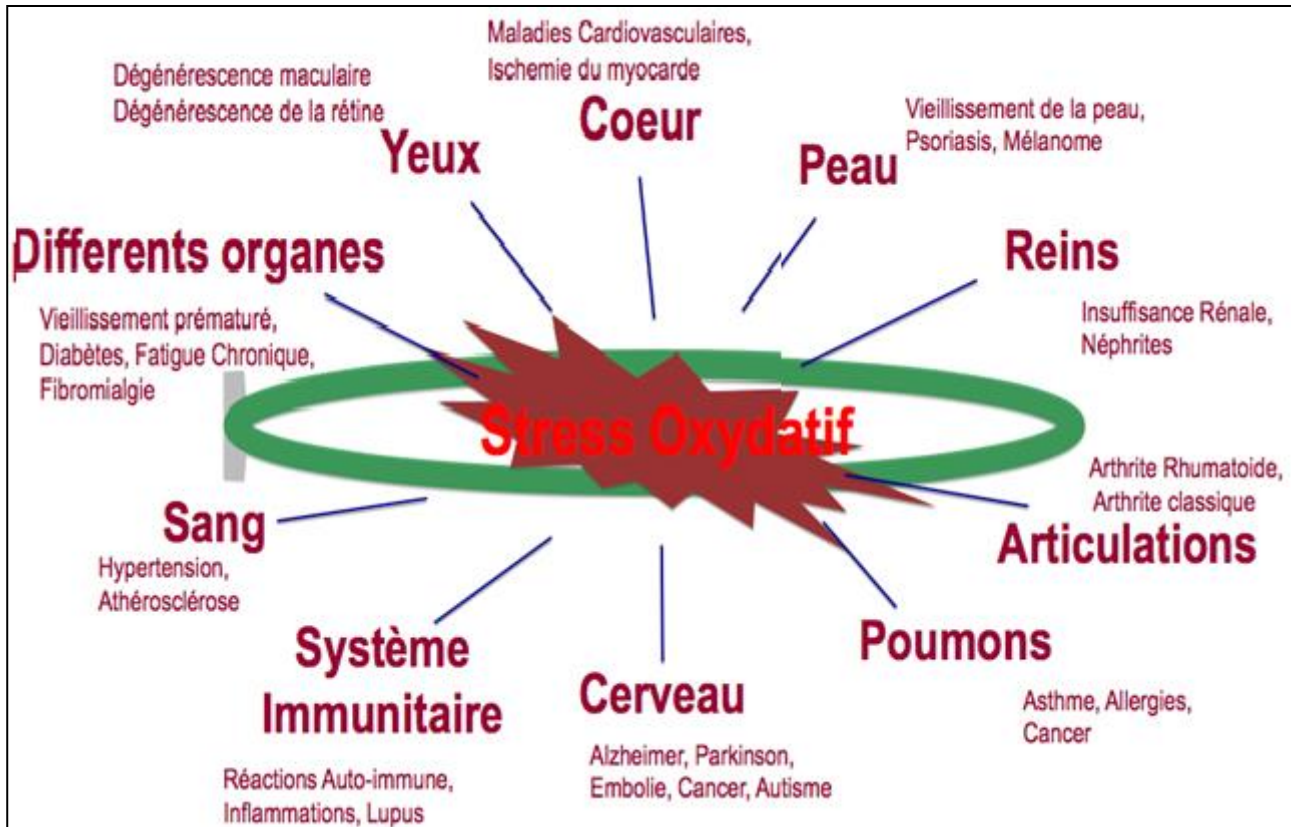


Figure 10 : Les pathologies associées aux espèces réactives (Pham-Huy et al., 2008).

2.6. Antioxydants

Les antioxydants sont des substances capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Favier, 2003). Peuvent intervenir en prévention de la formation des radicaux libres, aussi bien que pour participer à leur élimination. Il existe deux classes d'antioxydants : les endogènes et les exogènes (Guillouty, 2016).

Classiquement, on répertorie les antioxydants selon leur origine, les antioxydants endogènes de type enzymatique sont plutôt impliqués dans la neutralisation des radicaux libres alors que les

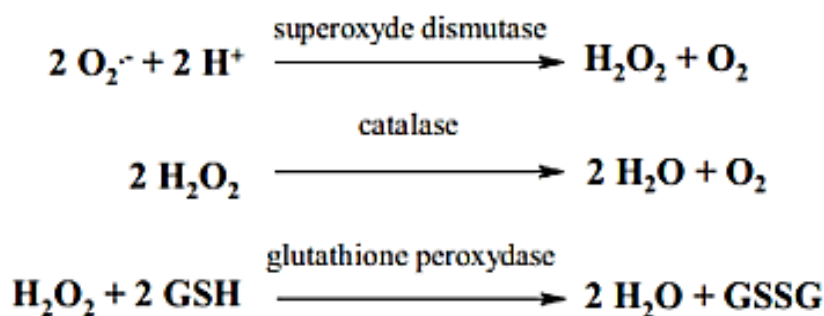
antioxydants non enzymatiques et ceux d'origine exogène sont des donneurs de protons ou d'électrons (Durand et *al.* 2013).

2.6.1. Antioxydants endogènes

Les antioxydants endogènes comprennent les voies enzymatiques et non enzymatiques (Liguori et *al.*, 2018).

Non enzymatiques comme les protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases (Haleng et *al.*, 2007).

L'organisme humain possède un système enzymatique, constitué principalement de trois enzymes: la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) (Avissar et *al.*, 1989). Ces enzymes antioxydants permettent l'élimination des radicaux libres primaires, selon les réactions suivantes :



De ce fait elles préviennent la formation de radicaux libres organiques à partir des lipides membranaires notamment et contribuent donc à la protection des membranes de la peroxydation lipidique (Dacosta, 2003), conduisant finalement à la formation d'eau et d'oxygène moléculaire (Marfak, 2003).

2.6.2. Antioxydants exogènes

Ce sont des molécules exogènes. Contrairement aux enzymes antioxydants, une molécule d'antioxydant piège un seul radical libre. Pour pouvoir fonctionner à nouveau, cette molécule d'antioxydant doit donc être régénérée par d'autres systèmes (Dacosta, 2003) (Fig.11).

Plusieurs substances pouvant agir en tant qu'antioxydants (Kohen et Nyska, 2002) dont les plus importants sont les vitamines, les caroténoïdes et les polyphénols (Poljsak et *al.*, 2013 ; Manisha et *al.*, 2017).

a. Vitamines

L' α -tocophérol ou vitamine E, est décrite comme étant le principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme, situés dans les lipoprotéines et dans les membranes [Delattre et al. 2005]. Lors de la peroxydation lipidique, elle va permettre l'inhibition de l'étape de propagation, et assure ainsi un rôle de protection des membranes contre l'oxydation lipidique [Herrera et Barbas. 2001]. Il joue un rôle dans l'atténuation du stress oxydatif, dans les symptômes des maladies neurodégénératives, et en particulier dans la maladie d'Alzheimer. En conséquence, il entrave l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales, l'agrégation des plaquettes et la formation consécutive des plaques d'athérome (Annaházi et al. 2007).

b. Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments naturels protégeant les végétaux des dommages photo oxydants. Chez l'homme, les caroténoïdes sont les précurseurs de la vitamine A (rétinol). Ils interagissent avec les radicaux libres suivant trois mécanismes ; transfert d'électrons aboutissant à la formation de radicaux caroténoïdes cationiques ou anioniques, capture d'atomes d'hydrogène formant un radical caroténoïde neutre ou la liaison à un radical libre (Fiedor et Burda, 2014 ; Young et Lowe, 2018).

c. Polyphénols

Les polyphénols sont capables de lutter contre le stress oxydant par différents mécanismes ; soit par suppression de la synthèse des ERO, ou par neutralisation des ERO ou encore par stimulation d'autres mécanismes de défenses antioxydants (Bendary et *al.*, 2013; Kumar et Pandney, 2013). Les acides phénoliques sont de puissants antioxydants capables de réduire la peroxydation lipidique (Khan et *al.*, 2016 ; Liang et Kitts, 2016), sont également des inhibiteurs des cyclooxygénase et lipooxygénase (COX et LOX) (Kumar et Pandey, 2013 ; Panche et *al.*, 2016).

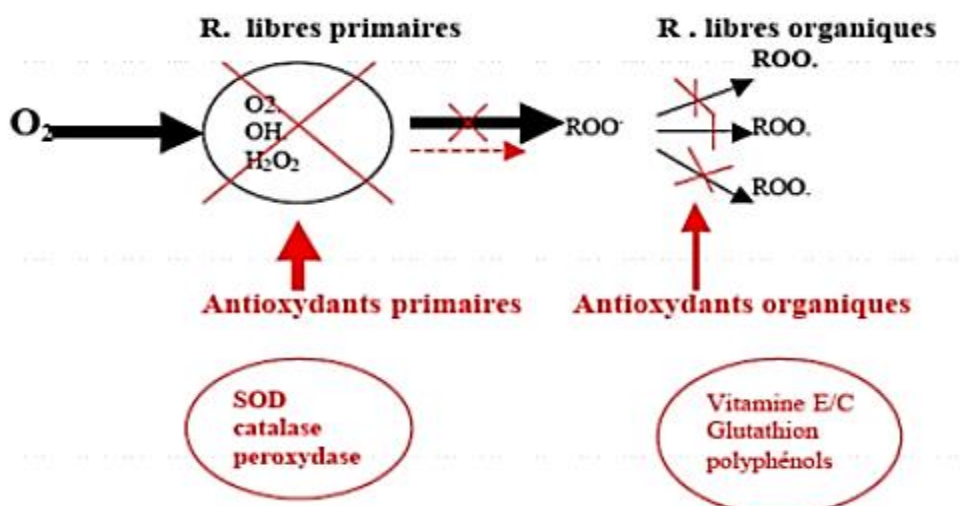


Figure 11 : Systèmes de défense contre les radicaux libres (Kohen et Nyska, 2002).

2.7. Mécanismes d'action d'un antioxydant

Les principaux mécanismes d'activité antioxydante (Bouزيد et *al.*, 2011) sont :

- le piégeage direct des espèces réactives de l'oxygène (ERO).
- l'inhibition des enzymes impliquées dans le stress oxydant et la chélation des traces métalliques responsables de la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO).
- la protection des systèmes de défense antioxydants.

Les antioxydants jouent un rôle de donneur d'électrons lors de leur réaction avec un oxydant pour le neutraliser (Fig.12) (Blois, 1958).

Suivant leurs mécanismes d'action les antioxydants peuvent être classés en trois types:

L'action des antioxydants de type I repose sur leur capacité à inactiver les radicaux libres. Ils inhibent la propagation des réactions radicalaires en fournissant des hydrogènes aux radicaux libres présents (Belaiche, 1979).

Les antioxydants de type II préviennent la formation des radicaux libres et peuvent intervenir par différents mécanismes. Les flavonoïdes (un énorme potentiel antioxydant naturel) rentrent dans

cette catégorie d'antioxydants. Ils agissent en piégeant les radicaux libres et en complexant les métaux pro-oxydants (Roeding-Penman et Gordon, 1998).

Les antioxydants de type III regroupent les facteurs de l'environnement qui ont une action antioxydante en agissant sur le potentiel redox du milieu, la température, la pression en oxygène, la lumière. L'efficacité des antioxydants peut être augmentée par l'utilisation d'un mélange d'antioxydants de type I et II. L'association de ces deux types d'antioxydants permet d'inhiber les phases d'initiation et de propagation de l'oxydation des lipides (Frankel, 1998).

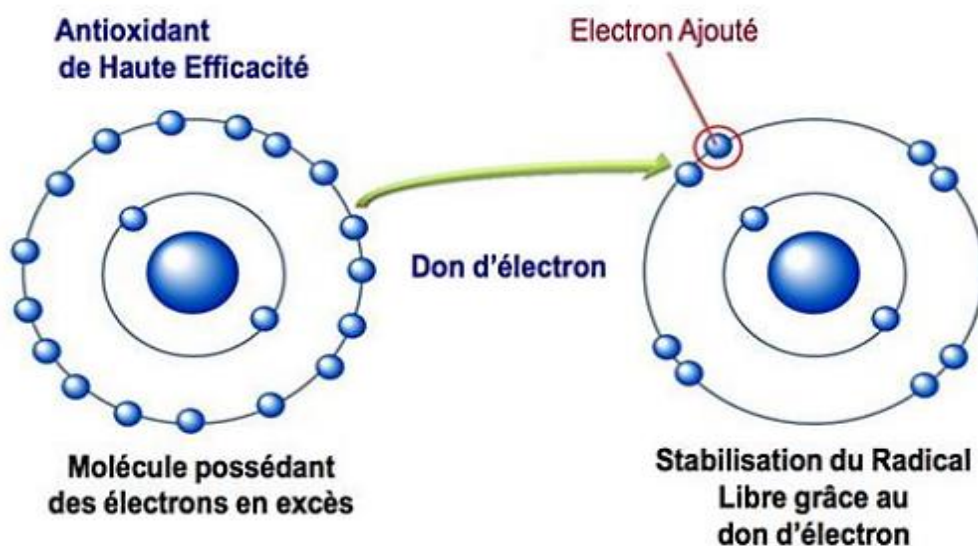


Figure 12 : Mécanisme de piégeage des radicaux libre par les antioxydants (Blois, 1958).

2.8. Dépendance inflammation/stress oxydant

Différentes études ont montré que l'inflammation et le stress oxydant sont étroitement liés (Mittal et *al.*, 2014 ; Biswas, 2016 ; Jha et *al.*, 2018). Durant la réponse inflammatoire, les phagocytes activées sécrètent des substances réactives oxygénées, azotées et chlorées tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle ($OH\cdot$), le monoxyde d'azote (NO), et l'acide hypochloreux (HOCl), dans le but d'éliminer les pathogènes (Halliwell, 2006 ; Mittal et *al.*, 2014 ; Aratani, 2018). La production de ces espèces réactives devient plus importante en cas d'une réponse inflammatoire chronique, conduisant à la perpétuation de l'inflammation et au développement de pathologies chroniques (Hardbower et *al.*, 2013 ; Mittal et *al.*, 2014).

Les cellules inflammatoires activées produisent également des cytokines pro-inflammatoires (IFN γ , TNF α , IL-1 et IL-6), qui stimulent de façon réciproque la production des ERO par les neutrophiles, les macrophages et les cellules épithéliales. Ceci correspond à une boucle de rétrocontrôle positif entre les médiateurs inflammatoires et oxydants respectivement (Castellani et *al.*, 2014 ; Li et *al.*, 2015).

En situation de stress oxydant, une production excessive des ERO est capable de stimuler l'inflammation par deux mécanismes principaux. D'une part, une oxydation aberrante des biomolécules (lipides, protéines et acides nucléiques) les rend pro-inflammatoires et l'altération de la structure des protéines impliquées dans la régulation de la réponse inflammatoire, affecte directement leur fonction et aboutit au développement du processus inflammatoire chronique (Hardbower et *al.*, 2013 ; Halliwell, 2013). D'autre part, les ERO générées, jouent un rôle activateur des cascades de signalisation inflammatoire. Ils sont capables d'activer les kinases (PKC, JNK, MAPK), enzymes clés des différentes voies inflammatoires, responsables de l'activation des facteurs de transcription. Ces facteurs, après translocation dans le noyau, stimulent l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-6) (Mittal et *al.*, 2014).

La voie du NF κ B est également activée par les ERO, via la stimulation de la phosphorylation de l'I κ B par les kinases (I κ K) aboutissant à sa dégradation et à la libération du facteur de transcription NF κ B. Celui-ci stimule, seul ou avec d'autres facteurs de transcription, l'expression de différents gènes codant pour des protéines inflammatoires (Valin et Pablos, 2015 ; Verstrepen et Beyaert, 2014).

Il apparait que l'inflammation et le stress oxydant sont dépendants et intimement liés notamment lors des processus pathologiques. Les médiateurs inflammatoires libérés sous stimulation du stress oxydant favorisent l'inflammation. A l'encontre de cela, l'inflammation via les ERO libérés et d'autres substances oxydantes favorise le stress oxydant et les dommages cellulaires. En effet un cercle vicieux entre le stress oxydant et l'inflammation est alors mis en place (Lugrin et *al.*, 2014 ; Biswas, 2015 ; Jha et *al.*, 2018).

Chapitre II:
Activités biologiques
d'urtica dioica

1. Phytothérapie

Le mot phytothérapie provient de deux mots grecs *phuton* et *therapeia* qui signifient essentiellement "plante" et "traitement" ou « Soigner avec les plantes » (Kamou et Benhadj, 2018 ; Chabrier, 2010). La Phytothérapie est une science à la fois ancestrale et moderne, elle peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels ou certains états pathologiques au moyen de plantes ou de préparations à base de plantes (Wichtl et Anton, 2003). Ces plantes sont appelées "plantes médicinales" dont leurs principes actifs sont des composants essentiels d'une grande partie de médicament et de produits de soins (Hans, 2007). Ce type de traitement est considérablement évolué ces dernières années, et attire de plus en plus les gens (Oueledelhachemi, 2012).

2. Types de phytothérapie

On distingue trois types de la phytothérapie ; traditionnelle qui est très ancienne basée sur l'utilisation des plantes selon les vertus découvertes empiriquement, (Clément, 2005). Elle s'appelle ainsi à cause de ses origines qui sont très anciennes, basée sur l'utilisation de plantes et a pour but de traiter les symptômes d'une affection (Barka, 2017). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la phytothérapie traditionnelle est massivement employée dans certains pays en voie de développement (Bouzouita, 2016). Cependant la phytothérapie pharmacologique est identifiée par les principes actifs. Néanmoins la phytothérapie clinique repose sur les deux types précédents (Carillon, 2009).

3. Plantes médicinales

Ce sont des plantes possèdent des propriétés médicamenteuses, utilisées en médecine traditionnelle qui représente la source de nombreux médicament (Biyiti et al., 2004). Leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents (Sanago, 2006). Elles sont utilisées de différentes manières, décoction, macération et infusion. En outre une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine, feuille ou fleur (Dutertre, 2011). De nombreuses plantes médicinales ont été utilisées depuis longtemps (Bensalek, 2018).

4. Principes actifs

La recherche pharmaceutique a décrypté les compositions chimiques et les propriétés de nombreuses plantes médicinales où l'industrie pharmaceutique a réussi de reproduire un grand nombre de leurs composantes et à découvrir de nouvelles combinaisons (Kunkele et Lobmeyer, 2007). Chaque plante est composée de milliers de substances actives en présentant un principe actif qui une molécule possédant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'Homme ou l'animal.

Ces principes actifs isolés ne sont pas d'une grande efficacité, mais lorsqu'ils sont prélevés avec d'autres substances de la plante, ils révèlent leur aspect pharmacologique (Cieur et Carillon, 2012). Il existe plusieurs types de principes actifs et chacun possèdent un effet thérapeutique, citons par exemple ; les huiles essentielles, les hétérosides, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les substances amères, les tanins, les vitamines, éléments minéraux, antibiotiques, glucosides, les résines, les phénols, les stéroïdes et les mucilages (Barka, 2017 ; Amroune, 2018).

5. *Urtica dioica* L

5.1. Description

L'*ortie dioïque* est une plante herbacée vivace, vigoureuse et à longue durée de vie. Sa taille peut atteindre plus d'un mètre. Les feuilles d'*Urtica dioica* sont de couleur vert foncé (richesse en chlorophylle), alternes ou opposées deux à deux, ovales à lancéolées, cordiformes et se terminant en pointe, simples, charnues, à bords irrégulièrement dentelés. Elles sont en général plus longues que larges. Elles sont recouvertes de poils urticants mais seulement sur la face supérieure. Les cellules épidermiques de la feuille renferment des corpuscules calcifiés appelés cystolithes (Mor, 2014), qui correspondent à des amas de cristaux de carbonate de calcium qui sont portés par un pédicelle relié à l'épiderme de certaines feuilles ou situés également à la base de poils tecteurs (fig.13a) (Botineau, 2010).

La tige d'*Urtica dioica* est dressée, robuste, non ramifiée, et à section quadrangulaire. Elle peut atteindre 1.5 m de hauteur et couvertes de poils urticants. L'effet irritant de l'ortie provient l'acide formique (fig.13b) (Wichtl et Anton 2003; Mor, 2014).

Les poils urticants se retrouvent principalement chez les Urticaceae. Ils sont présents sur l'épiderme mature (tige et feuille) de l'ortie et dirigés vers l'extrémité de la plante. Ils sont durs, coniques à paroi riche en silice. La base ressemble à une ampoule qui renferme les substances urticantes (acétylcholine, sérotonine, histamine, acide formique, formiate de sodium et leucotriènes). Cependant la pointe est effilée à un aspect d'aiguille, coiffée d'une petite boule qui se brise facilement lors d'un contact. Elle laisse ainsi s'échapper le contenu de l'ampoule qui pénètre dans la peau, ce qui provoque une irritation locale (Wichtl et Anton 2003; Mor, 2014). L'ortie perd ses propriétés urticantes une quinzaine d'heures après avoir été coupée. Aucun risque de piqûre en la mangeant puisqu'elle perd ses propriétés urticantes en séchant, durant la cuisson, mixée crue et sous l'action du vinaigre (fig.13c) (Moutsie 2002; Tissier 2011).

Les fleurs sont petites, unisexuées, verdâtres et disposées en grappes pendantes aux axes des feuilles, dans la partie supérieure de la tige pour les femelles, et sous forme de chatons pour les mâles. La floraison est estivale, soit de la fin de juin jusqu'en septembre (Site n°1).

Le fruit d'*Urtica dioica* L est constitué d'un akène jaune brun ovale de forme aplatie. Il est enfermé dans un calice persistant contenu une graine. Généralement ils sont entourés de deux feuilles extérieures étroites et deux feuilles intérieures grandes et larges, elles s'ouvrent à maturité pour que cet akène tombe (fig.13d) (Candais, 2019).

L'ortie présente de longs rhizomes qui lui permettent de former des colonies, d'où son pouvoir envahissant. Les rhizomes, rampants mesurent de 1 à 5 mm d'épaisseur et sont pourvus d'un chevelu de fines racines adventives. Le rhizome est jaunâtre, cylindrique, de 3 à 10 mm d'épaisseur, traçant, et abondamment ramifié (fig.13e) (Langlade 2010; Mor 2014).

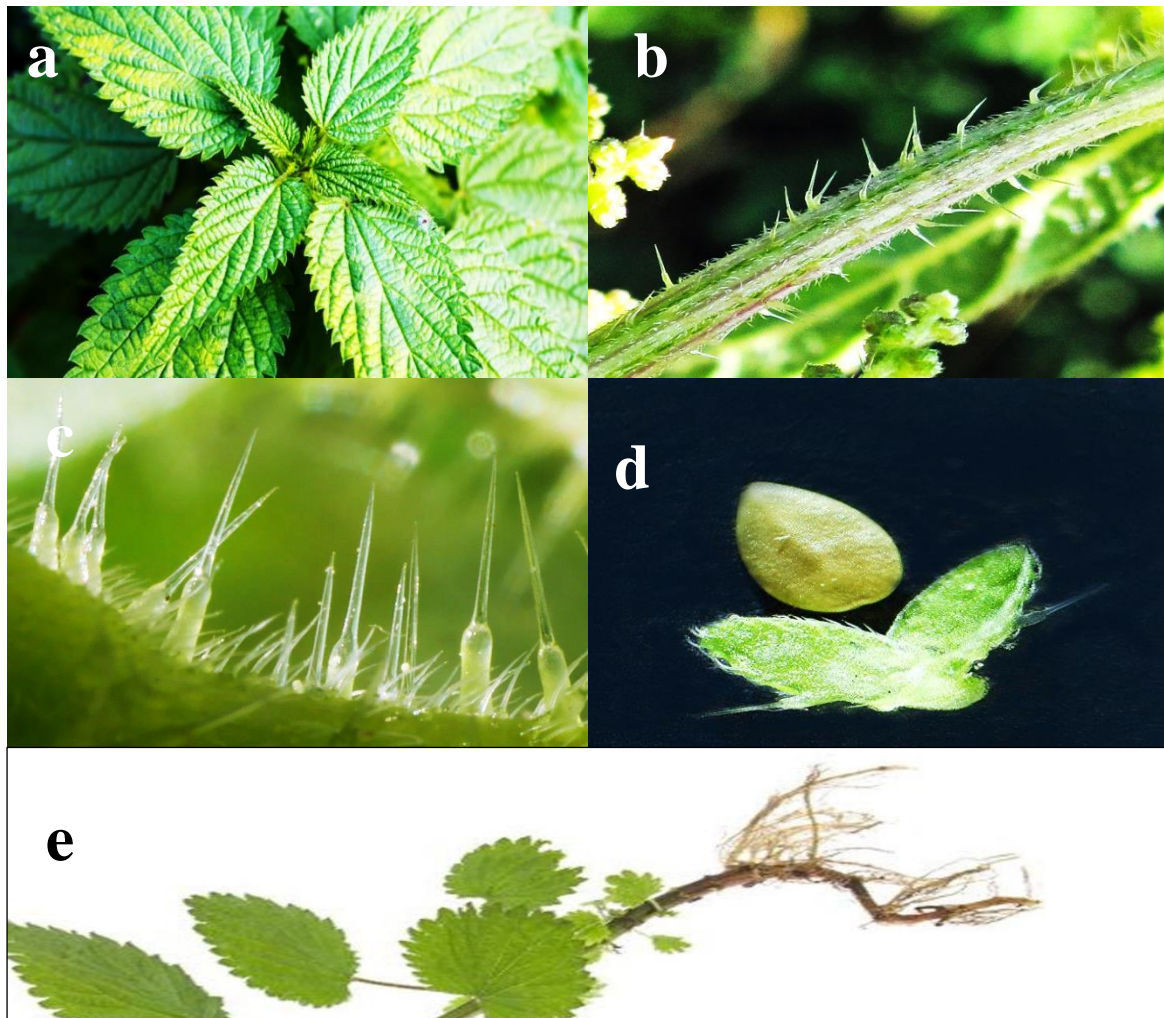


Figure 13 : *Urtica dioica* ; a : Feuilles (Site n°2), b : Tige (Site n°3), c : Poils urticants (Site n°4), d : Fruit (Bergot, 2019), e : Racines (Site n°5).

5.2.Dénomination

Le terme «*Urtica* » vient du verbe « urere » signifiant brûler se dit de toute espèce de démangeaisons similaires à celles provoquées par les piqûres d'orties. Le nom d'espèce « dioica », "dioïque" en français, concerne un végétal dont les fleurs, mâles et femelles sont portées par les pieds différents (Beloued, 2005). *Urtica dioica*, a plusieurs noms (Beloued, 2005 ; Langlade, 2010).

Nom latin : *Urtica dioica* L.

Nom vernaculaire arabe : Horaiig, Bent en nar, Bou zegdouf.

Nom Kabyle : Rimezrit, Azekdouf, Harrous.

Appellation anglaise : Nettle.

Appellation française : Ortie.

5.3.Classification

Selon (Quézel & Santa, 1963), la classification de l'*ortie dioïque* est la suivante :

Règne : plantae (plantes).

Sous-règne : Tracheobionta (plantes vasculaires).

Embranchement : Magnoliophyta (phanérogames).

Sous-embranchement : Magnoliophytina (angiospermes).

Classe : Rosidaeae.

Sous-classe : Rosidaeae dialycarpellées.

Ordre : Rosales.

Famille : Urticaceae.

Genre : *Urtica* L.

Espèce : *Urtica dioica* L.

5.4.Reproduction

L'ortie peut se multiplier par ; reproduction sexuée faisant intervenir les fleurs mâles et femelles portées par des pieds différents et par reproduction asexuée en produisant des clones à partir de stolons (tiges rampantes formant des nœuds qui donnent naissance à de nouvelles plantes) ou de rhizomes (tiges souterraines horizontales pouvant se ramifier et redonner des tiges aériennes). Ce type de reproduction permet à *Urtica dioica* de former des colonies très denses (Mor, 2014). Les fleurs males (fig.14a) sont de couleurs jaunes et forment des grappes dressées (Candais, 2019). Cependant les fleurs femelles (fig.14b) sont de couleur verte et forment des grappes tombantes. (Candais, 2019).

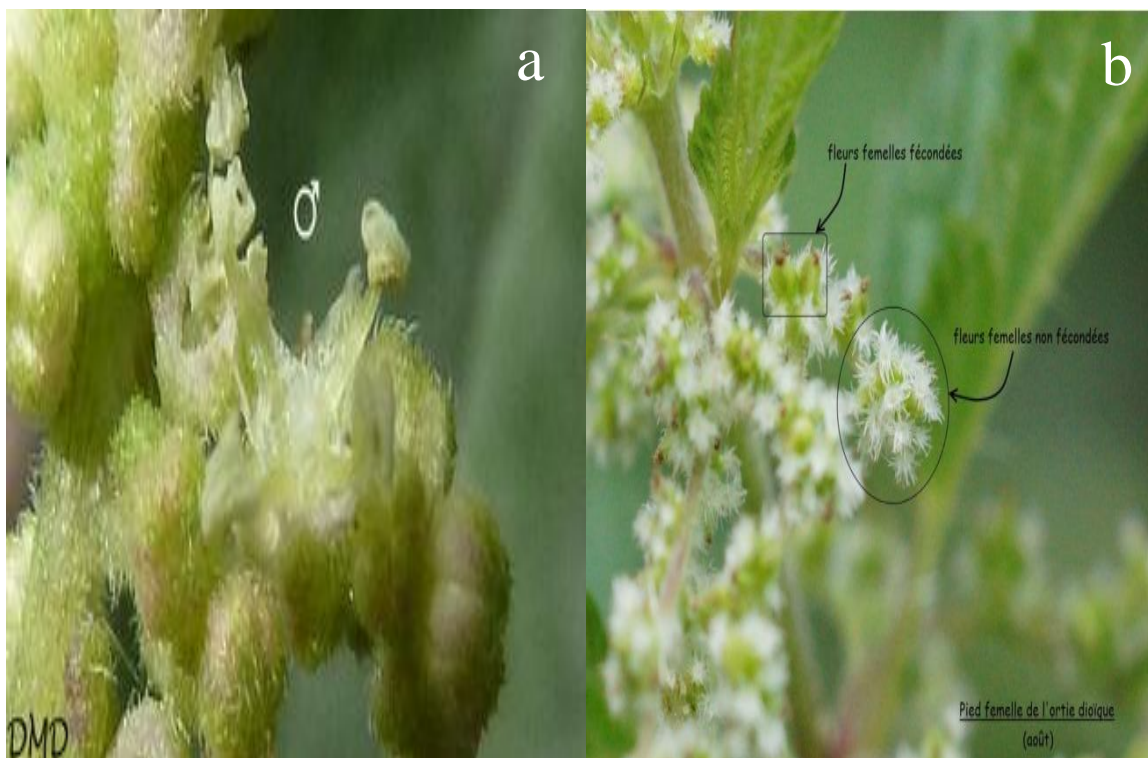


Figure 14 : *Urtica dioica* ; a : Fleurs mâles, b : Fleurs femelles. (Site n°6).

5.5.Composition chimique

La composition chimique des différents organes de l'*Ortie dioïque*, à savoir les feuilles, les fruits, les racines et les poils, a été le sujet de nombreuses études depuis la seconde moitié du 19ème siècle. La reconnaissance de l'importance médicinale des Orties a commencé au début du 20ème siècle (Draghi, 2005).

Depuis, des progrès considérables ont été réalisés dans la découverte de la structure des composés, grâce aux améliorations des techniques de séparation et des méthodes spectroscopiques.

Les constituants de *l'Ortie dioïque* sont d'un intérêt, car les extraits des racines et des feuilles sont largement utilisés en médecine traditionnelle dans de nombreuses régions du monde (Draghi, 2005).

La partie chimique active de *l'Ortie dioïque* comprend près de cinquante composés de la fraction lipophile et dont la structure chimique est connue. On trouve des stérols, des acides triterpéniques, des coumarines, des phénols, des lignanes, des céramides, des acides gras, etc., tous ces constituants trouvent leur répartition dans les divers organes de la plante (Draghi, 2005).

5.5.1. Feuilles

La composition minérale des feuilles d'ortie est reportée au tableau 1. Elles comportent 3 fois plus d'éléments minéraux que les feuilles d'épinard ou de persil. Elles sont riches en calcium, magnésium et potassium (Pradhan et *al.*, 2015; Kavalali, 2003). On y trouve aussi 3 à 5% d'azote (Wichtl et Anton, 2003).

Les feuilles renferment 18 acides aminés dont les 8 essentiels ; ainsi que des acides gras saturés (palmitique, stéarique, myristique et en faible quantité l'acide nanodécanoïque), monoinsaturés (palmitoléique et en moindre quantité l'oléique) et polyinsaturés (Guil-Guerrero et *al.*, 2003).

Les feuilles contiennent également moins de 1% de polyphénols (Orčić et *al.*, 2014), des pigments (caroténoïdes), chlorophylle (Rombi et Robert, 2006; Ghedira et *al.*, 2009; Tissier, 2011), des vitamines (thiamine, riboflavine, acide folique, acide ascorbique, α tocophérol, vitamine K) (Coupplan, 2013).

D'autres composés sont présents dans les feuilles d'ortie : des glycoprotéines, des lipides, des sucres (fructose, saccharose, glucose, arabinose, rhamnose...), des traces de nicotine. Ainsi que de la sécrétine, de l'acide silicique et d'huile essentielle (Toldy et *al.*, 2005; Fleurentin et Hayon, 2008).

Tableau 1: Teneur en éléments minéraux et oligo-éléments en feuilles sèches (Pradhan et *al.*, 2015; Kavalali, 2003).

Teneur en minéraux en mg/100 g		Minimum	Maximum
Macroéléments	Calcium	113.2	5090
	Magnésium	0.22	3560
	Phosphate	29	75
	Potassium	532	9172
	Sodium	5.5	16
Oligoéléments	Cobalt	0.0084	0.018
	Cuivre	0.52	1.747
	Fer	3.4	30.30
	Manganèse	0.768	5.784
	Molybdène	0.4265	-
	Nickel	0.0732	-
	Sélénium	0.0027	0.0074
	zinc	0.9	3.033

5.5.2. Tiges

Peu de travaux se sont intéressés à la composition des tiges de l'ortie. Néanmoins, il a été mentionné que les tiges contiennent des acides gras comme ceux présents dans les feuilles. Elles contiennent aussi des composés phénoliques: les lignines, flavonoïdes, anthocyanes, acides phénoliques (Orčić et *al.*, 2014).

5.5.3. Poils urticants

Le liquide contenu à l'intérieur des poils urticants, est responsable de la sensation de brûlure suite au contact de l'ortie. Les composés du liquide seraient présents en faible quantité dans la plante, mais extrêmement concentrés au niveau des poils urticants (Van Damme et *al.*, 1988). Les poils urticants contiennent entre autre de l'histamine, de la sérotonine (5-hydroxy tryptamine) (Oliver et *al.*, 1991), de l'acétylcholine mais également de la choline, de la bétaine, de l'acide formique, de l'acide butyrique et des leucotriènes C4 (Upton, 2013; Tissier, 2011).

5.5.4. Fleurs

Les fleurs d'*Urtica dioica* contiennent le sitostérol, sitostérol glucoside et la scopolétine (Orčić et *al.*, 2014). Des glycosides de flavonols ont été aussi identifiés dans des extraits

méthanoliques des fleurs. Les fleurs femelles contiennent de l'acide chlorogénique et de l'acide caféyl-malique (Akabay et al., 2003).

5.5.5. Fruits

Les fruits mûrs d'*Urtica dioica* renferment des vitamines (C, E, B1, B2, B3 et B6), des minéraux (fer, zinc, cuivre, calcium, phosphore, magnésium, manganèse, sodium, potassium, et sélénium), des mucilages formés de différents polysaccharides ainsi que de caroténoïdes et de l'huile (environ 30% du poids sec) (Belabbas, 2020).

La fraction lipidique des graines d'*Urtica dioica* renferme une forte proportion d'acide palmitique et une faible quantité d'oméga-3 (Akabay et al., 2003; Tissier, 2011; Yenes et al., 2009; Wichtl et Anton, 2003).

5.5.6. Racines

La racine de l'ortie contient des polysaccharides (Wichtl et Anton, 2003), des acides gras comme les acides palmitoléique, oléique, gadoléique, linoléique, α -linoléique (Wagner et al., 1994; Gansser et Spiteller, 1995; Wichtl et Anton, 2003; Guil-Guerrero et al., 2003), des céramides, des lignanes, des stérols et des tanins. La racine contient de la lectine (Ganzera et al., 2003) et aussi des stérols et stérols glucosides, des composés phénoliques et des dimères du phénylpropane (Draghi, 2005 ; Ait Haj said et al., 2016).

5.6. Répartition géographique

L'*Urtica dioica* L est originaire d'Eurasie, très répandue, en Afrique, Amérique et en Asie. Elle peut pousser sur tous les types de terrains, argileux ou sablonneux, calcaires ou siliceux qui doivent être riches en azote (plante nitrophile) .C'est pourquoi on la retrouve dans les jardins, les terrains abandonnés en friche, sur les chemins, dans les haies, les fossés, dans les ruines et les décombres (Site n°8. 2014; Schauenberg et Paris 2005; Fleurentin 2008; Mor 2014). En Algérie on la retrouve dans les montagnes de kabylie (Bouira et Tizi-Ouzou) et les régions de Blida.

5.7. Utilisation traditionnelle

De nombreuses utilisations traditionnelles de l'ortie ont été confirmées scientifiquement. Elle est considérée comme antidiabétique (Bnouham et al., 2003), anti-inflammatoire (Kavalali, 2003), antimicrobienne (Ramtin et al., 2012 ; Al-Khafaji, 2015), antivirale (Balzarini et al., 1992), antiulcéreuse (Gülcin et al., 2004), analgésique (Tita, 1993), diurétique (Tahri et al., 2000), anticancéreuse (Nisha et al., 2011), et bénéfique pour le système cardiovasculaire (Testai et al.,

2002). Elle est efficace dans l'arthrite, les rhumatismes (Chrubasik et *al.*, 1997) et la rhinite allergique (Mittman, 1990), elle est également utilisée en cas des douleurs articulaires par usage externe des feuilles (Randall et *al.*, 2000), mais aussi en cas d'eczéma (Chrubasik et *al.*, 2007).

5.8. Activités biologiques

5.8.1. Activité anti-inflammatoire

Les recherches scientifiques ont mis en évidence la capacité de l'ortie de diminuer la réaction inflammatoire, via de multiples mécanismes d'action dont les conséquences sont la réduction de synthèse de médiateurs lipidiques et de cytokines pro inflammatoires (Roschek et *al.*, 2009). Wagner et *al.*, 1994 ont montré qu'une fraction polysaccharidique de cet extrait d'ortie a une action inhibitrice, sur l'œdème.

En 1996, Oberteis a observé qu'un extrait hydro alcoolique de feuilles d'ortie réduisait les concentrations du facteur de la nécrose tumorale (TNF) et de l'interleukine 1 β (IL-1 β), deux cytokines pro-inflammatoires dont la sécrétion dans le sang est stimulée par des lipopolysaccharides (Barnes et *al.*, 2002). Ainsi, les résultats obtenus par l'extrait d'ortie dioïque sur la polyarthrite rhumatoïde sont due à la fois à l'acide caféique, aux flavonoïdes, aux polyphénols et à la forte teneur en silicium (Dar et *al.*, 2013 ; Yang et *al.*, 2013).

Selon Dhouibi et *al.* (2020), l'effet antiphlogistique de *Urtica dioica* est dû à l'actions sur :

- Le métabolisme de l'acide arachidonique.
- Les cytokines pro-inflammatoires et PAF (Facteur d'activation des plaquettes).
- Le facteur TNF kappa β .
- L'interleukine-2 et l'interféron- γ .

L'activité anti-inflammatoire des feuilles d'Ortie est liée à sa richesse en flavonoïdes (Arbia, 2013). Cependant celle des racines est due aux polysaccharides (Liao et *al.*, 2016) en inhibant la cycloxygénase et la lipoxygénase, et en activant la production des cytokines (Wagner et *al.*, 1994).

5.8.2. Activité immunomodulatrice

En outre, les flavonoïdes agiraient en stimulant la prolifération des lymphocytes et en inhibant la production de NO, ce qui serait à l'origine des effets anti-inflammatoires et immunostimulants de l'ortie (Harput et *al.* 2005; Rombi et Robert 2006).

Gulsel Kavalali (2003), a démontré que l'extrait aqueux d'*Urtica dioica* possède une activité sur les cellules leucémiques de la souris, et que ce même extrait a également montré une forte activité dans une culture de myélomes, tumeurs malignes de la moelle osseuse (Kavalali, 2003). De même, Durak a démontré l'activité inhibitrice de l'adénosine désamine (ADA) d'un extrait aqueux de feuilles sur le tissu prostatique de patients souffrants d'un cancer de la prostate localisé (Durak et al. 2004).

5.8.3. Activité antioxydante

Les feuilles d'*Urtica dioica* L ont une activité anti oxydante qui est due à la présence des substances anti-oxydantes (flavonoïdes), qui ont la capacité de piéger les radicaux (DPPH et Fe 2+) libres grâce à leurs groupes hydroxyles (Gülçin et al, 2004).

Les divers mécanismes antioxydants de ces extraits peuvent être attribués à leur forte capacité à donner de l'hydrogène, à chélater les métaux et à piéger le peroxyde d'hydrogène, les superoxydes et les radicaux libres (Cetinus et al., 2005).

Et d'autre études (Ghaima et al., 2013 ; Sidaoui et al., 2015) ont rapporté que l'extrait méthanolique d'*Urtica dioica* L. possède une activité antioxydante qui est due à sa richesse en composés phénoliques, qui ont la capacité de piéger les espèces réactives de l'oxygène (ERO) tels que l'oxygène singulet, le radical hydroxyle et l'oxyde nitrique.

Urtica dioica L. Peut également inhibé des enzymes de la dégradation de la matrice extracellulaire telles que l'élastase et la collagénase. Ces effets peuvent être attribués principalement à l'acide usolique qui est principalement accumulé dans les racines de l'ortie, mais aussi à la quercétine, qui est principalement accumulée dans les feuilles (Das et al., 2018).

5.8.4. Activité antiallergique

L'extrait de feuilles d'ortie a montré la capacité d'inhiber plusieurs événements inflammatoires clés responsables des allergies saisonnières (Roschek et al., 2009).

5.8.5. Activité antihypertensive

Plusieurs études indiquent que les extraits d'ortie inhibent fortement l'agrégation plaquettaire (Daher et al., 2006), et qui sont essentiellement attribuée aux flavonoïdes présents dans les feuilles de la plante (Rombi et Robert 2006).

L'extrait des feuilles d'*Urtica dioica* L. contient des constituants antihypertenseurs et vasodilatateurs agissant à la fois sur les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisses et libère du monoxyde d'azote (NO) afin de bloquer les mouvements de Ca²⁺ (Qayyum et al., 2016).

5.8.6. Activité antivirale

Les flavonoïdes sont capables d'agir au niveau de la synthèse des protéines virales. Les flavonoïdes pouvaient avoir une action plus sélective en interagissant avec une glycoprotéine de surface du virus HIV, en empêchant ainsi la liaison du virus à la cellule hôte. Ces métabolites seraient susceptibles d'inhiber l'intégrase rétrovirale du virus HIV qui assure l'intégration du génome viral à celui de la cellule hôte (Fesen et al., 1994).

5.8.7. Activité antifongique

Des études ont démontré que d'*Urtica dioica* L possédait une activité antifongique et qu'elle agit en synergie avec la chitinase et inhibe la croissance fongique (Hadizadeh et al. 2009).

5.8.8. Action diurétique

Il a été démontré qu'elle développe une action favorable sur la diurèse, accompagnée par une forte élimination de chlorures et d'urée. C'est pourquoi la plante est utilisée en thérapeutique complémentaire dans les troubles de la miction, sans être toutefois indiqué dans le traitement des œdèmes à la suite d'insuffisance cardiaque ou rénale (Kirchhoff 1983; Wichtl et Anton 2003).

5.7.9. Action anti diarrhéique

Par la présence de tanins, l'ortie améliore l'absorption intestinale, permettant ainsi de lutter contre la fatigue chronique. Elle peut être utilisée comme antidiarrhéique (Konrad et al. 2005; Baghaei et al. 2010).

5.8.10. Action bactéricide

Des études ont montré les propriétés antimicrobiennes des feuilles d'*Urtica dioica*. L'extrait est actif contre *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* et *Escherichia coli*. Cependant, la lenteur de l'action bactéricide de l'ortie la prédispose plus à un usage prophylactique que curatif (Gülçin et al. 2004; Tissier 2011; Cinar et al. 2012; Modarresi-Chahardehi et al. 2012; Dar et al. 2013; Salehzadeh et al. 2014).

5.8.11. Action sur l'hypertrophie de la prostate

Les effets des extraits de racines d'*Urtica dioica* sur l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sont dus à leur teneur en lignanes qui peuvent influencer sur le taux plasmatique d'hormones stéroïdes libres en les déplaçant de leur liaison à la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin). De plus, les lignanes peuvent influencer sur l'interaction du récepteur prostatique avec la SHBG (Schottner et al., 1997).

Plusieurs études ont démontré une inhibition de la prolifération cellulaire par des fractions particulières de l'extrait de racines (Delahaye, 2015). En 2000, Konrad a étudié les effets d'un extrait méthanolique de racines d'*ortie dioique* sur l'activité proliférative de cellules prostatiques épithéliales et stromales humaines où un effet antiprolifératif a été observé seulement sur les cellules épithéliales (Konrad et al., 2000).

Conclusion

Conclusion

Les plantes médicinales restent toujours une source fiable des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques. Et comme la phytothérapie suscite un renouveau d'intérêt, nous sommes intéressés dans ce travail à étudier l'activité anti-oxydante et anti-inflammatoire de la plante *Urtica dioica L.*

Depuis l'antiquité, *Urtica dioica* a été utilisé en médecine traditionnelle comme diurétique et pour traiter l'arthrite et les rhumatismes. De nos jours, c'est une plante médicinale importante et consommée dans le cadre de l'alimentation humaine en raison de sa teneur en minéraux, chlorophylle, acides aminés, polyphénols et flavonoïdes. L'objectif primordial assigné par cette étude est d'explorer les activités biologiques d'*Urtica dioica L.*

Il serait donc intéressant d'envisager comme perspective d'investiguer les autres activités biologiques de cette plante et notamment ceux qui aident l'Homme à traiter les maladies très difficiles comme le cancer, et aussi d'introduire *Urtica dioica* dans la fabrication alimentaire et pharmaceutique. Pour une plante riche comme *Urtica dioica*, cette étude n'était pas suffisante pour découvrir tout le composé actif et son effet spécifique. Par conséquent, des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre leurs mécanismes moléculaires et cellulaires. Ces études doivent être focalisées sur la recherche des composés bioactifs dans les extraits d'*Urtica dioica* et l'évaluation de l'effet de ces composés sur les cellules inflammatoires et leurs voies de signalisations, les enzymes impliquées dans la production des espèces oxygénées réactives et sur les systèmes antioxydants.

Références
Bibliographiques

- Abbal M, Alric L, Cantagrel A & Delisle B, 2013.** Réaction inflammatoire : aspects biologiques
- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. 2018.** The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, 11(5), 627.
- Ait haj Said A., El Otmani I., Derfoufi., Benmoussa A. 2016.** Mise en valeur du potentiel nutritionnel et thérapeutique de l'ortie dioïque (*Urtica dioïca L.*). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical science*, 7(10):8-14.
- Akbay P., basaran A. A., Undeger U. & Basaran N. 2003.** In vitro immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica L.*, *Phytother. Res.*, 17:34-37.
- Al-Khafaji, N. 2015.** Evaluation of antibacterial activities of *Urtica dioica* against some pathogenic bacterial strains. *International journal of current advanced research*, 4, 216- 220.
- Amroune Salah Eddine, 2018,** phytothérapie et plantes médicinales, Univ Des Frères Mentouri, Canstantine, 41pg.
- Aratani Y. 2018.** Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 640, 47-52.
- Arbia, A. B. 2013.** L'anaphore pronominale en français classique et en français moderne: rapports anaphoriques ambigus vs rapports anaphoriques non-ambigus. *Studii de gramatică contrastivă*, (19), 8-19.
- Ardestani, A., & Yazdanparast, R. 2007.** Antioxidant and free radical scavenging potential of *Achillea santolina* extracts. *Food chemistry*, 104(1), 21-29.
- Ashcroft G.S, Lei K, Jin W, Longenecker G, Kulkarni A.B, Greenwell-Wild T, Hale-Donze H, McGrady G, Song X.Y & Wahl S.M 2000.** Secretory leukocyte protease inhibitor mediates non-redundant functions necessary for normal wound healing. *Nat Med*, 6, 1147-53.
- Autier J, Miyara M, Buyse S 2004.** Module 8 : immunopathologie, réaction inflammatoire. item112, editor. Issy-les-Moulineaux: Estem, 192.
- Avissar N., WhitinJ.C., & Allen P.Z. 1989.** Plasma selenium-dependent glutathione peroxidase. *J. Biol. Chem.* 2: 15850-15855
- Azab, A. M., Swidowski, K., Bhutkar, R., Ma, J., Shen, W., Wang, R., & Ning, P. 2016, February.** SKEE: A lightweight Secure Kernel-level Execution Environment for ARM. In *NDSS* (Vol. 16, pp. 21-24).

- Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. F. 2012.** Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 11(1), 52-64.
- Baghaei A., Esmaily H., Abdolghaffari A.H., Baeri M., Gharibdoost F., & Abdollahi M. 2010.** « Efficacy of Setarud (IMod), a Novel Drug with Potent Anti-Toxic Stress Potential in Rat Inflammatory Bowel Disease and Comparison with Dexamethasone and Infliximab ». *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics* 47 (4): 219-226.
- Bahorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Luyckx, M., ... & Pinkas, M. 1996.** Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittel-forschung*, 46(11), 1086-1089.
- Baka Ikram, 2017,** Inventaire des plantes médicinales de la réserve de Chasse de Moutas (Tlemcen), Univ Abou Baker Belkaid, Tlemcen, 92pg.
- Balzarini, J., Neyts, J., Schols, D., Hosoya, M., Van Damme, E., Peumans, W. & De Clercq, E. 1992.** The mannose-specific plant lectins from *Cymbidium hybrid* and *Epipactis helleborine* and the (N-acetylglucosamine) n-specific plant lectin from *Urtica dioica* are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication in vitro. *Antiviral res*, 18: 191-207.
- Baraut J, Farge D, Jean-Louis F, Kesmandt H, Durant C, Verrecchia F & Michel L, 2012.** Les cytokines dans la sclérodémie systémique. *Pathologie Biologie*, 60(2) : 127-139.
- Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. 2002.** Nettle. In: Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. Ed. *Herbal medicines. A guide for health-care professionals*. Pharmaceutical Press, London: 360–364.
- Barton, G. M. 2008.** A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *The Journal of clinical investigation*, 118(2), 413-420.
- Basak S, Kim H, Kearns J D, Tergaonkar V, O'Dea E, Werner S L, Benedict C A, Ware C F, Ghosh G, Verma I M & Hoffmann A, 2007.** A fourth I κ B protein within the NF- κ B signaling module. *Cell*, 128(2): 369-381.
- Belabbas, M. A. 2020.** On implicit regularization: Morse functions and applications to matrix factorization. arXiv preprint arXiv:2001.04264.
- Belaiche, P. 1979.** *Traité de phytothérapie et d'aromathérapie: Les maladies infectieuses*. Maloine.

- Beloued A. 2005.** Plantes médicinales d'Algérie. 6ème Edition N°: 4276 ed: Office des publications Universitaires.
- Bendary, E., Francis, R.R., Sarwat, M.I., El Hady, S. 2013.** Antioxidant and structure-activity relationships (SARs) of some phenolic and anilines compounds. *Ann Agric Sci*, 58, 173-181.
- Bensalek Fatima Ezzahra, 2018,** L'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des troubles fonctionnels intestinaux dans le contexte marocain, *Unv Cadi Ayad, Marrakech*, pg 93.
- Biswas SK. 2016.** Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 5698931, 9 pages.
- Biyiti L.F, Meko'o D.J.L, Tamzc V, Amvam Z.P.H, 2004,** Recherche de l'activité antibactérienne de quatre plantes médicinales camerounaises, *Pham, Med, Trad, Afr*, 13 :11 20.
- Blain, H., Vuillemin, A., Blain, A., & Jeandel, C. 2000.** Les effets préventifs de l'activité physique chez les personnes âgées. *La presse médicale*, 29(22), 1240-1248.
- Blois, M. S. 1958.** Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181(4617), 1199-1200.
- Bnouham M., Merhfour F.Z., Ziyat A., Mekhfi H., Aziz M., & Legssyer A. 2003.** « Antihyperglycemic Activity of the Aqueous Extract of *Urtica Dioica* ». *Fitoterapia* 74 (7- 8): 677-81.
- Boengler, K., Hilfiker-Kleiner, D., Drexler, H., Heusch, G., & Schulz, R. 2008.** The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure. *Pharmacology & therapeutics*, 120(2), 172-185.
- Borovikova L.V, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina G.I, Watkins L.R, Wang H, Abumrad N, Eaton J.W & Tracey K.J 2000.** Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nat Med*, 405, 458-62.
- Botineau, M. 2010.** *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. TEC and DOC Lavoisier, Paris.
- Botting R.M, Botting J.H 2000.** Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. *Clin Drug Investig*, 19, 1-7.
- Bounihi, A. 2016.** Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de *Melissa officinalis* et de *Mentha rotundifolia* (Lamiacées) (Doctoral dissertation).
- Bourkhiss M, Hnach M, Paolini J, Costa J, Farah A & Satrani B .2010.** Propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des huiles essentielles des différentes parties de *tetraclinis*

articulata (vahl) masters du Maroc. Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège, 79, 141-154.

Bouزيد, W., Yahia, M., Abdeddaim, M., Aberkane, M. C., & Ayachi, A. 2011. Évaluation de l'activité antioxydante et antimicrobienne des extraits de l'aubépine monogyne. Lebanese Science Journal, 12(1), 59-69.

Bouzouita K, 2016, Phytovigilance : Enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda (thèse de doctorat), Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, Maroc, 158p.

Boyrie, J.2016. URTICA DIOICA L : UNE PLANTE AUX USAGES MULTIPLES, université de bordeaux U.F.R. des sciences pharmaceutiques, 144p.

Candais, C. 2019. Le retour à la nature avec la cueillette de plantes sauvages alimentaires bienfaits ou dangers : étude bibliographique [thèse de doctorat en pharmacie Université de Nants].

Capron, G. 1998. Les centres commerciaux à Buenos Aires: les nouveaux espaces publics de la ville de la fin du XXe siècle. In Les annales de la recherche urbaine (Vol. 78, No. 1, pp. 55-63). Persée-Portail des revues scientifiques en SHS.

Carillon A, 2009, Place de la phytothérapie dans les systèmes de santé au XXI^os. Conférence Sipam –Djerba. https://simepi.info/IMG/pdf/article_A-CARILLON-SIPAM_2009-V1.pdf (Consultée le 17/08/2020).

Castellani P, Balza E, Rubartelli A. 2014. Inflammation, DAMPs, tumor development, and progression : a vicious circle orchestrated by redox signaling. Antioxidants and Redox Signaling, 20(7), 1086-1097.

Caughey, G. H. 2007. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. Immunological reviews, 217(1), 141-154.

Caughey, G. H. 2011. Mast cell proteases as protective and inflammatory mediators. Mast Cell Biology, 212-234.

Cetinus E., Kilinc M., Inanc F., Kurutas E.B., & Buzkan N.. 2005. « The Role of Urtica Dioica (urticaceae) in the Prevention of Oxidative Stress Caused by Tourniquet Application in Rats ». The Tohoku Journal of Experimental Medicine 205 (3): 21521.

Chabrier Jean-Yves, 2010, Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie, université Henri Poincare- Nancy 1, pg 172.

Charles, S., & Carstensen, L. L. 2010. Social and emotional aging. Annual review of psychology, 61, 383.

- Chrubasik JE, Roufogalis BD, Chrubasik S. 2007.** Evidence of effectiveness of herbal antiinflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain. *Phytother. Res.* 21 : 675–683.
- Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, & al. 1997.** Evidence for antirheumatic effectiveness of *Herba Urticae dioicae* in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine* .4 : 105–108.
- Cieur Christine et Alain Carillon, 2012,** La plante médicinale – notion de totum – implication en phytothérapie clinique intégrative. Ph., Société internationale de médecine endobiogénique et de physiologie intégrative. (Mars 2012).
- Cinar C., Mesut E. Odabaş, Gülçin A., & Işık B. 2012.** « Antibacterial Effect of a New Haemostatic Agent on Oral Microorganisms ». *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 4 (3): e15155. doi:10.4317/jced.50750.
- Clément R.P, 2005,** Aux racines de la phytothérapie : entre tradition et modernité (1re partie), *Phytothérapie*, 3.
- Corrado, C., Hulten, C., & Sichel, D. 2009.** Intangible capital and US economic growth. *Review of income and wealth*, 55(3), 661-685.
- Couplan F. 2013.** Guide nutritionnel des plantes sauvages et cultivées. Paris: Delachaux et Niestlé. 256 p.
- Coyen, Y. 1990.** Les médiateurs chimiques de l'inflammation. *Abrégé de pharmacologie*. Ed, 3, 333-350.
- Dacosta Y. 2003.** Les phytonutriments bioactifs. Ed Yves Dacosta. Paris. 317p.
- Daher CF, Baroody KG, Baroody GM. 2006.** Effect of *Urtica dioica* extract intake upon blood lipid profile in the rats. *Fitoterapia* 2006;77:183-8. Doi:10.1016/j.fitote.01.010.
- Dangles, O. 2020.** Le potentiel antioxydant des aliments: mythes et réalités. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 55(4), 176-183.
- Dangoumau, J. 2007.** L'évolution de la pharmacologie médicale au cours des 20 dernières années. *La lettre du pharmacologue*, 21(1-2), 6-10.
- Dar, S. Ahmad, F. A. Ganai, A. R. Yousuf, M.U.H. Balkhi, T. M. Bhat, & P. Sharma. 2013.** « Pharmacological and Toxicological Evaluation of *Urtica Dioica* ». *Pharmaceutical Biology* 51 (2): 17080. doi:10.3109/13880209.2012.715172.

- Das, S., Gompper, G., & Winkler, R. G. 2018.** Confined active Brownian particles: theoretical description of propulsion-induced accumulation. *New Journal of Physics*, 20(1), 015001.
- De Paula Rogerio A, Sorgi CA, Sadikot R & Carlo T, 2015.** The role of lipids mediators in inflammation and resolution. *BioMed Research International*, 10 (1155) : 2.
- Delahaye, J. 2015.** Utilisations de l'ortie-*Urtica dioica* L.
- Delattre, C. 2005.** Manuel de mythologie grecque. Editions Bréal.
- Delattre, F., Woisel, P., Surpateanu, G., Cazier, F., & Blach, P. 2005.** 1-(4-Nitrophenoxy-carbonyl)-7-pyridin-4-yl indolizine: A new versatile fluorescent building block. Application to the synthesis of a series of fluorescent β -cyclodextrins. *Tetrahedron*, 61(16), 3939-3945.
- Demaret, J. 2014.** *Le processus de construction de légitimité des contrôleurs de gestion* (Doctoral dissertation, Université François Rabelais-Tours).
- Dhouibi R., Affes H., Ben Salem M., Hammami S., Sahnoum Z., Zeghal K.M., Ksouda K. 2020.** Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 150 : 67-77.
- Dorward, D. A., Lucas, C. D., Rossi, A. G., Haslett, C., & Dhaliwal, K. 2012.** Imaging inflammation: molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology & therapeutics*, 135(2), 182-199.
- Draghi, F. 2005.** L'ortie dioïque (*Urtica dioica* L.): étude bibliographique (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Durak I., Biri H., Devrim E., Sozen S., Avci A. 2004.** Aqueous extract of *Urtica dioica* makes significant inhibition on adenosine deaminase activity in prostate tissue from patients with prostate cancer. *Cancer Biol. Ther.* 3(9): 855-857.
- Durand, D., Damon, M., Gobert, M. 2013.** Le stress oxydant chez les animaux de rente : principes généraux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 48, 218-224.
- Dutertre J.M, 2011,** Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux 2-Victor Segalen U.F.R des sciences médicales, France, 33 p.

- Duwiejua, M., Zeitlin, I. J., Waterman, P. G., Chapman, J., Mhango, G. J., & Provan, G. J. 1993.** Anti-inflammatory activity of resins from some species of the plant family Burseraceae. *Planta medica*, 59(01), 12-16.
- Eming S A, Krieg T, Davidson J M .2007.** Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, 514–525.
- Espinosa, É., & Chillet, P. 2006.** *Immunologie (Vol. 428)*. Paris, France: Ellipses. et cliniques. Conduite à tenir.
- Fauve R.M, Hevin M . 1998.** Reaction inflammatoire et reactions immunitaires. *Inflammation*. Russo-Marie F, Peltier A, Polla B S. John Libbey Eurotext (France), 10-19.
- Favier, A. 2003.** Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108.
- Ferguson, C. J. 2010.** Blazing angels or resident evil? Can violent video games be a force for good?. *Review of general psychology*, 14(2), 68-81.
- Fesen, M. R., Pommier, Y., Leteurtre, F., Hiroguchi, S., Yung, J., & Kohn, K. W. 1994.** Inhibition of HIV-1 integrase by flavones, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and related compounds. *Biochemical pharmacology*, 48(3), 595-608.
- Fiedor J, Burda K. 2014.** Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*, 6, 466-488.
- Fleurentin J, Hayon J-C. 2008.** *Plantes médicinales: traditions et thérapeutique*. Rennes: Éd. Ouest-France, 104-105.
- Frankel, G. S. 1998.** Pitting corrosion of metals: a review of the critical factors. *Journal of the Electrochemical society*, 145(6), 2186.
- Gansser D., Spiteller G. 1995.** Aromatase inhibitors from *Urtica dioica* roots. *Planta Medica*. 61(2):138-140.
- Ganzera M., Schönthaler B., Stuppner H. 2003.** *Urtica dioica* Agglutinin (UDA) Separation and Quantification of Individual Isolectins by Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography. *Chromatographia*, 58(3):177-181.
- Ghaima K.K., Hashim N.M., Abdalrasool Ali S .2013.** Antibacterial and antioxidant activities of ethyl acetate extract of nettle (*Urtica dioica*) and dandelion (*Taraxacum officinale*). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(5): 96-99.

- Ghedira K, Goetz P, 2009.** *Urtica dioica* L., *Urtica urens* et ou hybrides (Urticaceae). *Phytothérapie*, 7:279- 85.
- Girard S, Kadhim H, Roy M, Lavoie K, Brochu M E, Larouche A & Sébire G, 2009.** Role of perinatal inflammation in cerebral palsy. *Pediatric neurology*, 40(3): 168-174
- Goudable, J., & Favier, A. 1997.** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition clinique et métabolisme*, 11(2), 115-120.
- Gougerot-Pocidallo, M. A., El Benna, J., Dang, P. M. C., & Elbim, C. 2007.** Quand les polynucléaires neutrophiles attrapent les agents pathogènes dans leurs filets. *médecine/sciences*, 23(5), 464-465.
- Guil-Guerrero J.L., Reboloso-Fuentes M.M., Isasa M.E.T. 2003.** Fatty acids and carotenoids from Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*. 2003;16(2):111-119.
- Guillouty, A. 2016.** Plantes médicinales et antioxydants (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- Guinebert E., Durand P., Prost M., Grinand R., Bernigault R. 2005.** Mesure de la résistance aux radicaux libres. Sixièmes Journées de la Recherche Avicole. Pp : 554-558
- Gülçin, I., Küfrevioğlu, Ö. İ ., Oktay, M., & Büyükkuroğlu, M. E. 2004.** Antioxydant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of ethnopharmacology*, 90(2-3), 205-215.
- Hadizadeh I., Peivastegan B., Kolahi M. 2009.** Antifungal activity of nettle (*Urtica dioica* L.), colocynth (*Citrillus colocynthis* L. Schrad), oleander (*Nerium oleander* L.) and Konar (*Ziziphus spina-christi* L.) extracts on plants pathogenic fungi. *Pack J. Biol. Sci. Jan.* 12 (1): 58-63.
- Haleng J., Pincemail J., Defraigne J. O., Charlier C. & Chapelle J. P. 2007.** Le stress oxydant. *Rev Med Liege*62, 628-638
- Halliwell B. 2006.** Phagocyte-derived reactive species : salvation or suicide ? *Trends in Biochemical Sciences*. 31, 509-515.
- Halliwell B. 2013.** The antioxidant paradox : less paradoxical now ? *British journal of clinical pharmacology*, 75(3), 637–644.

- Han T, Li HL, Zhang QY, Han P, Zheng HC, Rahman K & Qin LP, 2007.** Bioactivity-guided fractionation for anti-inflammatory and analgesic properties and constituents of *Xanthium strumarium* L. *Phytomedicine*, 14(12): 825-829.
- Hans W.K, 2007,** 1000 plantes aromatiques et médicinales. Terre édition, 335p.
- Hardbower DM, de Sablet Th, Chaturvedi R, Wilson KT. 2013.** Chronic inflammation and oxidative stress. *Gut Microbes*, 4(6), 475-481.
- Harput, U. Sebnem, Iclal Saracoglu, & Yukio Ogihara. 2005.** « Stimulation of Lymphocyte Proliferation and Inhibition of Nitric Oxide Production by Aqueous *Urtica Dioica* Extract ». *Phytotherapy Research: PTR* 19 (4): 346-48. doi:10.1002/ptr.1686.
- Headland, S. E., & Norling, L. V. 2015, May.** The resolution of inflammation: Principles and challenges. In *Seminars in immunology* (Vol. 27, No. 3, pp. 149-160). Academic Press.
- Hellal, F. A. 2007.** Composting of rice straw and its influences on iron availability in calcareous soil. *Research Journal of Agriculture and Biological Sciences*, 3(2), 105-114.
- Henzen, C. 2003, May.** Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. In *Forum Med. Suisse* (Vol. 19, pp. 442-446).
- Herrera, E., & Barbas, C. 2001.** Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *Journal of physiology and biochemistry*, 57(1), 43-56.
- Howcroft, J., Kofman, J., & Lemaire, E. D. 2013.** Review of fall risk assessment in geriatric populations using inertial sensors. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 10(1), 1-12.
- Hurtado-Nedelec, M., Dang, P. M. C., Monteiro, R. C., El Benna, J., & Gougerot-Pocidallo, M. A. 2014.** Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains. *Revue francophone des laboratoires*, 2014(462), 25-38.
- Iwalewa, E. O., McGaw, L. J., Naidoo, V., & Eloff, J. N. 2007.** Inflammation: the foundation of diseases and disorders. A review of phytomedicines of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions. *African Journal of Biotechnology*, 6(25).
- Jha JC, Ho F, Dan C, Jandeleit-Dahm K. 2018.** A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes. *Clinical Science*, 132(16) :1811-1836.
- Kaminska, B. 2005.** MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy—from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1754(1-2), 253-262.

- Kamou Ouahiba Benhadj Khadidja, 2018**, Étude de la phytothérapie traditionnelle dans la région de Fenoughil, Université Ahmed Draïa, Adrar, pg 36.
- Kavalali G.M. 2003**. *Urtica*. Therapeutic and Nutritional Aspects of Stinging Nettles. London, New York: Taylor & Francis; p. 47-55 38.
- Kendall, R. T., & Feghali-Bostwick, C. A. 2014**. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Frontiers in pharmacology*, 5, 123.
- Khan FA, Maalik A, Murtaza G. 2016**. Inhibitory mechanism against oxidative stress of caffeic acid. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(4), 695-702.
- Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C, Bhasker V, Gordillo GM, Sen CK, Roy S. 2010**. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One* 5:e9539. doi: 10.1371/journal.pone.0009539.
- Kim Geon Ha, Jieun E. Kim , 1, 3 Sandy Jeong Rhie , 1, 4 & Sujung Yoon , 2015** . The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases, *journal of Exp Neurobiol*, 24 (4): 325–340.
- Kirchhoff HW. 1983**. Brennesselsaft als Diuretikum. *Z Phytother*, 4: 621-6
- Kohen R., Nyska A. 2002**. Oxidation of biological systems: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicolo Pathol*. 30: 620-650
- Konrad A., M. Mähler, S. Arni, Beatrice Flogerzi, S. Klingelhöfer, & F. Seibold. 2005**. « Ameliorative Effect of IDS 30, a Stinging Nettle Leaf Extract, on Chronic Colitis ». *International Journal of Colorectal Disease* 20 (1): 917. doi:10.1007/s00384-004-0619-z.
- Konrad L., Muller H.H., Lenz C. 2000**. Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract. *Planta Med*;66:44-7.
- Kumar S, Pandey AK. 2013**. Chemistry and biological activities of flavonoids : an overview. *The scientific world journal*, Article ID162750, 16 pages.
- Kumar V, Khan AA, Tripathi A, Dixit PK, Bajaj UK. 2015**. Role of oxidative stress in various diseases : Relevance of dietary antioxidants. *The Journal of Phytopharmacology*, 4(2), 126-132.
- Kumar, R., Kumar, S., & Mehrotra, S. P. 2007**. Towards sustainable solutions for fly ash through mechanical activation. *Resources, Conservation and Recycling*, 52(2), 157-179.
- Kunkele U & Lobmeyer T.R, 2007**, *Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois*. Edition parragon Books L tol: 33 _ 318.

- Labiod, R. 2016.** Valorisation des huiles essentielles et des extraits de *Satureja calamintha nepeta*: activité antibactérienne, activité antioxydante et activité fongicide. Thèse de doctorat, Université BADJI Mokhtar Annaba.
- Lahmidani, N., Zerhoune, W., Mellouki, I., El Yousfi, M., Aqodad, N., El Abkari, M., ... & Benajah, D. 2012.** L'ulcère bulbaire hémorragique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens: quelle gravité de l'accident hémorragique?. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 6(3), 193-195.
- Langlade, V. 2010.** L'ortie dioïque, *Urtica dioica* L. : étude bibliographique [Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Nantes].
- Lapinet-Vera, J. A., Scapini, P., Gasperini, S., Calzetti, F., Bazzoni, F., & Cassatella, M. A. 2000.** The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunological reviews*, 177, 195-203.
- Le Sommer, N., Launay, P., & Mahéo, Y. 2015, September.** A framework for opportunistic networking in spontaneous and ephemeral social networks. In *Proceedings of the 10th ACM MobiCom Workshop on Challenged Networks* (pp. 1-4).
- Lechat, M. F. 1990.** The international decade for natural disaster reduction: background and objectives. Hoboken, UK: Blackwell.
- Lee, H. N., & Surh, Y. J. 2012.** Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochemical pharmacology*, 84(10), 1340-1350.
- Lehninger, F. W., Ravindran, V. L., & Stewart, J. T. 1998.** Management strategies for problem behaviors in the patient with dementia. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 53(4), 55-6.
- Lev, D., Kotilingam, D., Wei, C., Ballo, M. T., Zagars, G. K., Pisters, P. W., ... & Pollock, R. E. 2007.** Optimizing treatment of desmoid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 25(13), 1785-1791.
- Li J, Lan T, Zhang C, Hou J, Yang Z, Zhang M, Liu J, Liu B. 2015.** Reciprocal activation between IL-6/STAT3 and NOX4/Akt signalings promotes proliferation and survival of non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget*, 6(2), 1031-1048.
- Liang N, Kitts DD. 2016.** Role of chlorogenic acids in controlling oxidative and inflammatory stress conditions. *Nutrients*, 8, 16.
- Liao, J. C., Wei, Z. X., Ma, Z. P., Zhao, C., & Cai, D. Z. 2016.** Evaluation of a root extract gel from *Urtica dioica* (Urticaceae) as analgesic and anti-inflammatory therapy in rheumatoid arthritis in mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(4), 781-785.

- Liguori Ilaria, Gennaro Russo , Francesco Curcio , Giulia Bulli , Luisa Aran , David Della-Morte , Gaetano Gargiulo , Gianluca Testa , Francesco Cacciatore , Domenico Bonaduce & Pasquale Abete., 2018.** Stress oxydatif, vieillissement et maladies, journal of Clin Interv Aging . (13): 757–772.
- London, B., Jeron, A., Zhou, J., Buckett, P., Han, X., Mitchell, G. F., & Koren, G. 1998.** Long QT and ventricular arrhythmias in transgenic mice expressing the N terminus and first transmembrane segment of a voltage-gated potassium channel. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(6), 2926-2931.
- Louis NA, Hamilton KE & Colgan SP, 2005.** Lipid mediators networks and leukocyte transmigration. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 73(3): 197-202.
- Lugrin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. 2014.** The role of oxidative stress during inflammatory processes. Journal of Biological Chemistry, 395(2), 203-230.
- Ma, J. F., Zheng, S. J., & Matsumoto, H. 1997.** Specific secretion of citric acid induced by Al stress in *Cassia tora* L. Plant and cell Physiology, 38(9), 1019-1025.
- Manisha N, Whidul H, Richa R, Deepali J. 2017.** Oxidative stress and antioxidants : An overview. International Journal of Advanced Research and Review, 2(9), 110-119.
- Marfak A. 2003.** Thèse de doctorat Radiolyse Gamma des flavonoïdes ; Etude de leur réactivité avec des radicaux issus des alcools. pp: 6-7-10
- Medzhitov, R. 2010.** Inflammation 2010: new adventures of an old flame. Cell, 140(6), 771-776.
- Merikhi, M., Amoura, I., & Abbes, A. E. 2018.** Evaluation de l'état du stress oxydatif et des altérations histopathologiques et biologiques au cours de cancérogénèse colorectale. Mémoire de master. Université de Jijel.
- Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. 2014.** Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. Antioxidants and redox signaling, 20(7), 1126–1167.
- Mittman, P. 1990.** Randomized, double-blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergie rhinitis. Planta Med, 56:44-47.
- Modarresi-Chahardehi A, D. Ibrahim, S. Fariza-Sulaiman, & L. Mousavi. 2012.** « Screening Antimicrobial Activity of Various Extracts of *Urtica Dioica* ». Revista De Biología Tropical 60 (4): 156776.
- Mor, A., Koh, E., Weiner, L., Rosenwasser, S., Sibony-Benyamini, H., & Fluhr, R. 2014.** Singlet oxygen signatures are detected independent of light or chloroplasts in response to multiple stresses. Plant Physiology, 165(1), 249-261.

- Moro, M. R., Peiron, D., & Peiron, J. 2012.** Enfants de l'immigration, une chance pour l'école. Bayard.
- Moutsie. 2002.** *L'ortie: une amie qui vous veut du bien.* Utovie éd.
- Muster, D. 2005.** Médicaments de l'inflammation. EMC-Stomatologie, 1(1), 21-29.
- Nakajima, K., Nakano, T., Tanaka, A. 2006.** The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis : the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clinica Chimica Acta*, 367, 36-47.
- Nathan C 2002.** Points of control in inflammation. *Nature*, 420, 846-52.
- Nedjwa, B. E. N. R. O. U. I. B. A. H., & Nedjoud, K. A. D. J. A. 2021.** L'inflammation et les maladies inflammatoires (Doctoral dissertation, university center of abdalhafid boussouf-MILA).
- Nisha, P., Singhal, R. S., & Pandit, A. B. 2011.** Kinetic modelling of colour degradation in tomato puree (*Lycopersicon esculentum L.*). *Food and Bioprocess Technology*, 4(5), 781-787.
- O'Shea, J. J., Schwartz, D. M., Villarino, A. V., Gadina, M., McInnes, I. B., & Laurence, A. 2015.** The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual review of medicine*, 66, 311.
- Obertreis B., Giller K., Teucher T. 1996.** Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid. *Arzneimittelforschung* 46(1): 52–5.
- O'Garra, A. 1998.** Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity*, 8(3), 275-283.
- Okombe Embeya, V., & Nzuzi Mavungu, G. 2019.** Study of the antibacterial activity (in vitro) of aqueous and methanolic extracts of garlic (*Allium sativum L.*). *Journal of Applied Biosciences*, 141, 14419-14425.
- Oliver F., Amon E.U., Breathnach A. 1991.** Contact urticaria due to the common stinging nettle (*Urtica dioica*). Histological, ultrastructural and pharmacological studies. *Clinical and Experimental Dermatology*;16(1):1-7
- Orčić D., Francišković M., Bekvalac K. 2014.** Quantitative determination of plant phenolics in *Urtica dioica* extracts by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometric detection. *Food Chemistry*.;143:48-53.
- Ortiz, I., Burke, S., Berrada, M., & Cortés, H. 2013.** World Protests 2006-2013. Initiative for Policy Dialogue and Friedrich-Ebert-Stiftung New York Working Paper, (2013).

- Oulled elhachmi Salwa, 2012**, ulcere gastroduodéal : prise en charge thérapeutique et accompagnement à l'officine, univ mohammed v, Maroc.
- Pan, Y., Wang, K., Huang, S., Wang, H., Mu, X., He, C., ... & Huang, F. 2008**. Antioxidant activity of microwave-assisted extract of longan (*Dimocarpus Longan* Lour.) peel. *Food chemistry*, 106(3), 1264-1270.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. 2016**. Flavonoids : an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5 (e47), 1-15.
- Park, Y. L., Chen, B. R., Pérez-Arancibia, N. O., Young, D., Stirling, L., Wood, R. J., ... & Nagpal, R. 2014**. Design and control of a bio-inspired soft wearable robotic device for ankle-foot rehabilitation. *Bioinspiration & biomimetics*, 9(1), 016007.
- Pasparakis M, Luedde T et Schmidt-Supprian M, 2006**. Dissection of the NF- κ B signaling cascade in transgenic and knockout mice. *Cell death and differentiation*, 13(5): 861-872.
- Pearson, P. N., Ditchfield, P. W., Singano, J., Harcourt-Brown, K. G., Nicholas, C. J., Olsson, R. K., ... & Hall, M. A. 2001**. Warm tropical sea surface temperatures in the Late Cretaceous and Eocene epochs. *Nature*, 413(6855), 481-487.
- Perez-Nievas, B. G., & Serrano-Pozo, A. 2018**. Deciphering the astrocyte reaction in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 114.
- Pham-Huy, M., & Hébuterne, X. 2008**. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International journal of Biochemical Science*, 4(2):89-96.
- Pincemail, J., Bonjean, K., Cayeux, K., Defraigne, J.O. 2008**. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydant. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 16, 233-239.
- Poitou, C., Lubrano-Berthelier, C., & Clément, K. 2005**. Les formes génétiques d'obésité associées à un hypogonadisme. *Médecine Thérapeutique/médecine de la reproduction*, 7(4), 240-248.
- Poljsak B, Šuput D, Milisav I. 2013**. Achieving the balance between ROS and antioxidants : when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Article ID 956792, 11 pages.
- Pradhan S., Manivannan Sand Tamang J. P. 2015**. Proximate, mineral composition and antioxidant properties of some wild leafy vegetables. *J Sci Ind Res*, 74:155-159.
- Prin L, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, Bouletreau P 2009**. Available from: http://w3med.univlille2.fr/inflammation/documents/Immuno_1.pdf
- Prin, L., Dubucquoi, S., & ROUMIER, A. S. 2000**. Hyperéosinophilie: Orientation diagnostique. *La Revue du praticien (Paris)*, 50(9), 995-1001.

- Quayyum R., Qamar H.M., Khan S., Salma U., Shah A.J. 2016.** Mechanisms underlying the antihypertensive properties of *Urtica dioica*. *J. Transl. Med.* 14 :254p.
- Quézel & Santa, 1963.** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales (No. 581.965.Q8).
- Ramtin, M., Massiha, A., Khoshkholgh-Pahlaviani, M. R. M., Issazadeh, K., Assmar, M., & Zarrabi, S. 2012.** In Vitro Antimicrobial activity of *Iris pseudacorus* and *Urtica dioica*. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 16(3) : 35-39.
- Randall, C.F., Randall, H., Dobbs, F., Hutton, C. & Sanders H. 2000.** Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J Royal Soc Medicine*, 93:305-309.
- Rathinam, V. A., & Fitzgerald, K. A. 2016.** Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions. *Cell*, 165(4), 792-800.
- Ribeiro, A. R., Nunes, O. C., Pereira, M. F., & Silva, A. M. 2015.** An overview on the advanced oxidation processes applied for the treatment of water pollutants defined in the recently launched Directive 2013/39/EU. *Environment international*, 75, 33-51.
- Ribeiro, M. T., Singh, S., & Guestrin, C. 2018, January.** Semantically equivalent adversarial rules for debugging NLP models. In Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics (ACL).
- Ribeiro, R. A., Vale, M. L., Thomazzi, S. M., Paschoalato, A. B., Poole, S., Ferreira, S. H., & Cunha, F. Q. 2000.** Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. *European journal of pharmacology*, 387(1), 111-118.
- Risser, J., Lewis, K., & Weinstock, M. A. 2009.** Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Archives of dermatology*, 145(9), 1005-1008.
- Roeding-Penman A, Gordon MH.1998.** Antioxidant activity of quercetin and myricetin in liposomes. *Chem Phys Lip.* 97: 79-85.
- Rombi M. & Robert D. 2006.** 120 plantes médicinales : composition, mode d'action et intérêt thérapeutique - de l'Ail à la Vigne rouge. Alpen, France. 528p.
- Roschek B., Ryan C. Fink, Matthew McMichael, & Randall S. Alberte. 2009.** « Nettle Extract (*Urtica Dioica*) Affects Key Receptors and Enzymes Associated with Allergic Rhinitis ». *Phytotherapy Research: PTR* 23 (7): 920-926. doi:10.1002/ptr.2763.

Roschek BJ, Fink RC, McMichael M, Alberte RS. Roschek BJ, Fink Ryan C, Matthew M, Randall SA. 2009. Nettle extract (*Urtica dioica*) affects key receptors and enzymes associated with allergic rhinitis. *Phytoter Res* 23:920-6. Doi: 10.1002/ptr.2763

Russo-Marie F, Peltier A, Polla B.S 1998. L'inflammation. Paris: John Libbey Eurotext,565.
Sahreen S, Khan M.R and Khan R.A (2010). Evaluation of antioxidant activities of various solvent extracts of *Carissa opaca* fruits. *Food Chem*, 122, 1205-1211.

Ryan, G. B., & Majno, G. 1977. Acute inflammation. A review. *The American journal of pathology*, 86(1), 183.

Salehzadeh A., L. Asadpour, A.S. Naeemi, & E. Houshmand. 2014. « Antimicrobial Activity of Methanolic Extracts of *Sambucus Ebulus* and *Urtica Dioica* against Clinical Isolates of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* ». *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines: AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines* 11 (5): 3840.

Salido, G. M., & Rosado, J. A. 2009. Apoptosis: Involvement of oxidative stress and intracellular Ca²⁺ homeostasis. *Apoptosis in the Liver*. González-Gallego J and Tünón MJ: Springer, 73-92.

Sanagor, 2006, Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université Bamako (Mali) : 53p.

Sanchez-Muñoz, F., Dominguez-Lopez, A., & Yamamoto-Furusho, J. K. 2008. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(27), 4280.

Sarma, A. D., Mallick, A. R., & Ghosh, A. K. 2010. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 1(3), 185-192.

Schauenberg, P., & Ferdinand Paris. 2005. Guide des plantes médicinales: Analyse, description et utilisation de 400 plantes. Delachaux et Niestlé. Les guides du naturaliste.

Schoroderet M .1992. Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Volume 2. Eds, Office des publications universitaires (Alger), 523-530.

Schöttner, M., D. Gansser, & G. Spiteller. 1997. « Lignans from the Roots of *Urtica Dioica* and Their Metabolites Bind to Human Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) ». *Planta Medica* 63 (6): 529-32. doi:10.1055/s-2006-957756.

Sellal, P. 2021. La diplomatie en Europe et de l'Europe. *Commentaire*, (1), 200-202.

Sergent, O., Griffon, B., Cillard, P., & Cillard, J. 2001. Alcool et stress oxydatif. *Pathologie Biologie*, 49(9),
Poisson, G. 2013. La grande histoire du Louvre. Perrin.689-695.

- Serhan C.N & Savill J 2005.** Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* , 6, 1191-7.
- Serhan, C. N. 2011.** The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *The FASEB Journal*, 25(5), 1441.
- Serhan, C. N., Brain, S. D., Buckley, C. D., Gilroy, D. W., Haslett, C., O'Neill, L. A., ... & Wallace, J. L. 2007.** Resolution of inflammation: State of the art, definitions and terms. *The FASEB journal*, 21(2), 325-332.
- Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S. M. D., & Kamal, M. A. 2015.** Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi journal of biological sciences*, 22(1), 90-101.
- Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., Taghadosi, M., Esmaceli, S. A., Mardani, F., ... & Sahebkar, A. 2018.** Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of cellular physiology*, 233(9), 6425-6440.
- Sidaoui F., BelghithIgueld S., Barth D., TrabelsiAyadi M., Cherif JK. 2015.** Study of Tunisian nettle leaves (*Urtica dioica* L.): mineral composition and antioxidant capacity of their extracts obtained by maceration and supercritical fluid extraction. *Ijppr*. 7:707–713.
- Somogyi A, 2017.** ENCI : Le tout en un. 2e Edition Elsevier Masson, Paris, page 1254.
- Steinhubla S.R, Badimonb J.J, Bhattc D.L, Herbertd J.M & Lüscher T.F .2007.** Clinical evidence for anti-inflammatory effects of antiplatelet therapy in patients with atherothrombotic disease. *Vasc Med*, 12, 113-122.
- Stone, P., Kaminka, G. A., Kraus, S., & Rosenschein, J. S. 2010, July.** Ad hoc autonomous agent teams: Collaboration without pre-coordination. In *Twenty-Fourth AAAI Conference on Artificial Intelligence*.
- Sun, Z., Vashishth, S., Sanyal, S., Talukdar, P., & Yang, Y. 2019.** A re-evaluation of knowledge graph completion methods. arXiv preprint arXiv:1911.03903.
- Tahri A., Yamani S., Legssyer A., Aziz M., Mekhfi H., Bnouham M., Ziyat A. 2000.** Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *J. Ethnopharmacol*. 73: 95–100.
- Taofiq O., Martins A., Barreiro M.F & Ferreira I.C. 2016.** Anti-inflammatory potential of mushroom extracts and isolated metabolites. *Trends in Food Science and Technology*. 50: 193-210.
- Tecchio, C., Micheletti, A., & Cassatella, M. A. 2014.** Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. *Frontiers in immunology*, 5, 508.

- Testai L., Chericoni S., Calderone V. 2002.** Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) root extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol*, 81:105-9.
- Thanan, R., & al. 2014.** Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *International journal of molecular sciences*, 16, 193-217.
- Thanh T.B., Duc L.V., Thanh H.N & Tien V.N. 2017.** In vitro antioxidant and antiinflammatory activities of isolated compounds of ethanol extract from *Sancheziaspeciosa* Leonard's leaves. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 28(1): 79-84.
- Tissier Y. 2011.** Les vertus de l'ortie. Tredaniel. Paris: Le Courrier du Livre. 160 p.
- Tita, I., Mogusam, G.D., Tita., 2009.** Ethnobotanical inventory of medicinal plants from the south-west of Romania. *Farmacia*, 57 (2): 1416156.
- Toldy A., Stadler K., Sasvari M., Jakus J., Jung K. 2005.** The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain. *Brain Res. Bull.* 65 (6): 487-493.
- Tracey K.J. 2002.** The inflammatory reflex. *Nature*, 420, 853-859.
- Upton R. 2013.** Stinging nettles leaf (*Urtica dioica* L.): Extraordinary vegetable medicine. *Journal of Herbal Medicine*. 3(1):9-38.
- Valin A, Pablos JL. 2015.** The role of the transcriptional regulation of stromal cells in chronic inflammation. *Biomolecules*, 5, 2723-57.
- Van Damme E.J.M., Broekaert W.F., Peumans W.J. 1988.** The *Urtica dioica* Agglutinin Is a Complex Mixture of Isolectins 1. *Plant Physiology*. 86(2):598-601.
- Verstrepen L, Beyaert R. 2014.** Receptor proximal kinases in NF-kappa B signaling as potential therapeutic targets in cancer and inflammation. *Biochemical Pharmacology*, 92, 19-29.
- Viallard, J. F., Boiron, J. M., Parrens, M., Moreau, J. F., Ranchin, V., Reiffers, J., ... & Pellegrin, J. L. 2000.** Severe pancytopenia triggered by recombinant hepatitis B vaccine. *British journal of haematology*, 110(1), 230-233.
- Wagner H., Willer F., Samtleben R., Boos G. 1994.** Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. *Phytomedicine*. 1994;1(3):213-224.
- Wang, T., Lin, J., Chen, Z., Megharaj, M., & Naidu, R. 2014.** Green synthesized iron nanoparticles by green tea and eucalyptus leaves extracts used for removal of nitrate in aqueous solution. *Journal of cleaner production*, 83, 413-419.

Weill, B., Batteux, F., Dhainaut, J. 2003. Immunopathologie et réactions inflammatoires .Eds, De Beock université (paris), p12-13.

Wichtl M., Anton R. 2003. Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique.ime édition française par R. Anton Paris: éd. Tee & Doc; Cachan: éd. Médicales Internationales, 692p.

Wolin,M.S.Ahmed,M.Gupte,S.A.2005.Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms : basic concepts ,current conteroversies ,and potential importance of cytosolic NADPH.Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol.Vol 289 159-173

Yang, Cindy L. H., Terry C. T. Or, Marco H. K. Ho, & Allan S. Y. Lau. 2013. « Scientific Basis of Botanical Medicine as Alternative Remedies for Rheumatoid Arthritis ». Clinical Reviews in Allergy & Immunology 44 (3): 284300. doi:10.1007/s12016-012-8329-8.

Yenes Z., Celik I., Ilhan F., Bal R. 2009. Effects of *Urtica dioica* L. seed on Lipid peroxydation antioxidants and liver pathology in aflatoxin-induced tissue injury in rats. Food Chem Toxicol. 47 (2): 418-424.

Yougbaré-Ziébro, M. N., Ouédraogo, N., Lompo, M., Bationo, H., Yaro, B., Gnoula, C., ... & Guissou, I. P. 2016. Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tiges feuillées de *Saba senegalensis* Pichon (Apocynaceae). Phytothérapie, 14(4), 213-219.

Webographie

N° 1 : (Encyclopedia Québec, 2009) : plantes médicinales, Guide de production sous régie biologique, site Web : (<https://www.agrireseau.net/agriculturebiologique/documents/guide-Ortie.pdf>) (Consulté le 05/05/2022).

N° 2 : Anonyme : Disponible sur : (<https://www.supersmart.com/data/images/blog/grande-ortie-urtica-dioica.jpg>) (Consulté le 28 /03/2022).

N° 3 : Anonyme, *Urtica dioica*, Disponible sur:(<https://www.monde-de lupa.fr/Medicinales/Pages/Med/Urtica%20pg/Urtica4b.html>) (Consulté le 18/03/2022).

N° 4 : Anonyme: Disponible sur:(<https://cultivetarue.fr/wp-content/uploads/2019/04/poilurticant.jpg>) (Consulté le 02/04/ 2022).

N° 5 : Anonyme : Disponible sur :(<https://naturealpha.skyrock.com/3225619209-L-ortie.html>) (Consulté le 12/03/2022).

N° 6 : Anonyme : Disponible sur :(<http://herbierdicietdailleurs.eklablog.com/urtica-dioica-grande-ortie-ortie-dioique-a47458564>) (Consulté le 21/04/2022).

N° 7 : Katia Mayol. (Dernière modification 01/03/2021), Les médiateurs de l'inflammation, Site des ressources d'ACCES pour enseigner, site Web:

(<http://acces.enslyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/les-médiateurs-de-l2019inflammation>) (Consulté le 27 /04/2022).

N° 8: Peronnet. 2014b. « France métropolitaine *urtica dioïca* », (<http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-70396-synthese>) (Consulté le 22/05/2022).