

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTE DES SCIENCES ET DE L'INGENIERIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



## Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option: Immunologie Approfondie

---

**Thème : Etude d'effet anti-inflammatoire des polysaccharides extraits de "*Tetraena gaetula*"**

---

**Présenté par :**

-Sebti Leila

-Talha Fatima

**Membre de jury :**

**Président : Dr. Bendjeddou Dalila (M.C).**

**Examineur : M<sup>r</sup>. Benouarth Djamel-eddine (prof).**

**Encadreur : M<sup>me</sup>. Boukemara Hanane (M.A).**

**Juin 2010**

# Remerciements

*Nous tenons à remercier en particulier Mme Boukemara Hanane qui accepte de nous encadrer, diriger et conseiller avec patience durant toute la période de réalisation de ce travail.*

*Notre gratitude avec membres de jury Dr Benjeddou Dalila le président*

*et le professeur Benouwrth djemel - éditeur examinateur qui nous ont fait l'honneur de juger ce travail.*

*Nous remercions chaleureusement tous les membres de département de biologie à l'Université de Guelma*

*Enfin nous tenons à remercier tout ceux qui ont contribué de près ou de loin et en particulier nos familles à la réalisation de ce travail.*

# liste des abréviations

- ✓ AC : Anticorps
- ✓ Ag : Antigène
- ✓ AINS : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- ✓ AIS : Les anti-inflammatoires stéroïdiens AIS
- ✓ Ba-2 : Baryum
- ✓ Ca<sup>2+</sup> : ion calcium
- ✓ CaCO<sub>3</sub> : Carbonates de calcium CaCO<sub>3</sub>
- ✓ COX-1 : Cyclooxygenase-1
- ✓ CRP : protéine C-Réactive
- ✓ DA : Degré d'acétylation
- ✓ EDTA : acide éthylène-diamine-tétraacétique
- ✓ EGF: Epidermal Growth Factor
- ✓ FGF: Fibroblast Growth Factor
- ✓ FNS : Formule numération sanguine
- ✓ FMF : Fièvre méditerranéenne familiale
- ✓ GAG : glycosaminoglycane.
- ✓ GlcNAc : N-acétyl-D-glucosamine
- ✓ HLA : complexe majeur d'histocompatibilité
- ✓ ICAM-1 : Intracellular adhesion molecule-1
- ✓ IgD : immunoglobuline D
- ✓ IL2 : Interleukine 2
- ✓ IL4 : Interleukine 4
- ✓ IL6 : Interleukine 6
- ✓ IL8 : Interleukine 8
- ✓ K<sup>+</sup> : Ion potassium
- ✓ LPS : Lipopolysaccharide

- ✓ **LTB4** : Leukotriène B4
- ✓ **Ms** : La matière sèche
- ✓ **Na<sup>+</sup>** : Ion sodium
- ✓ **NK** : Natural Killer
- ✓ **PAF**: Platelet Activator Factor
- ✓ **PDGF**: Platelet Derived Growth Factor
- ✓ **PH** : Le potentiel hydrogène
- ✓ **PMNs** : Polymorphonucléaires neutrophiles
- ✓ **rpm** : rotation par minute
- ✓ **Sr-2**: Strontium
- ✓ **TGF**: Transforming Growth Factor
- ✓ **TNF**: Tumor Necrosis Factor
- ✓ **TRAPS**: TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome
- ✓ **TXB2** : thromboxane b2
- ✓ **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine
- ✓ **VS** : vitesse de sédimentation

Produced with ScanTOPDF

# Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1: Déroulement du processus inflammatoire.....  | 05 |
| Figure 2 : activation plaquettaire au cours des premières étapes de la phase vasculaire.....   | 07 |
| Figure 3: activateurs de la voie de kinine.....  | 07 |
| Figure 4: médiateurs néoformés à partir de phospholipides membranaires.....  | 09 |
| Figure 5 : rôle de C3a et C5a au cours de la réponse inflammatoire.....  | 10 |
| Figure 6 : l'expression des molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales.....   | 11 |
| Figure 7 : les phases de l'inflammation aiguë.....   | 12 |
| Figure 8 : propriétés épaississantes.....  | 29 |
| Figure 9 : gel de double hélice .....  | 30 |
| Figure 10 : gel en boîtes à œufs .....   | 31 |
| Figure 11: Aspect de la paroi cellulaire végétale en microscopie électronique.....   | 34 |
| Figure 12 : Vue perspective d'une paroi ligneuse .....   | 34 |
| Figure 13: L'amylose est constituée d'unités D-glucose liées par des liaisons de type $\alpha$ (1-4).....  | 38 |
| Figure 14 : les unités glycosidiques de l'amylopectine sont reliées par des liaisons $\alpha$ (1,4) et par des liaisons $\alpha$ (1,6), responsables des ramifications. .... | 37 |
| Figure 15: la structure de glycogène .....   | 39 |
| Figure 16: structure de ramification de glycogène .....  | 40 |
| Figure 17 : la structure de la cellulose .....   | 41 |
| Figure 18 : les liaisons entre les glucoses de la chitine sont de type $\beta$ (1-4) .....   | 42 |
| Figure 19: structure de dextrane .....   | 43 |
| Figure 20 : structure de hémicellulose .....   | 44 |
| Figure 21: structure de pectines .....   | 45 |
| Figure 22 : l'algue brune .....  | 47 |
| Figure 23 : la plante d'Astragalus .....   | 50 |
| Figure 24 : Zingiber officinale. A. La plante entière. B. Le rhizome .....   | 52 |
| Figure 26 : la plante de Tetraena gaetula.....   | 57 |

**Figure27**: Œdème de l'oreille induit chez la souris par le xylène.....65

**Figure28** : La différence de nombre des neutrophiles évalués par FNS.....66

**Figure29** : La différence de nombre des lymphocytes évalués par FNS.....66

**Figure30** : La différence de nombre des monocytes évalués par FNS.....67

**Figure31** : La différence de nombre des éosinophiles évalués par FNS.....67

**Figure32** : La différence de nombre des basophiles évalués par FNS.....68

Produced with ScanTOPDF

# Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1</b> : Différents leucocytes intervenant au cours de la réponse inflammatoire.....                         | 19 |
| <b>Tableau 2</b> : Exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.....   | 22 |
| <b>Tableau 3</b> : Principaux glucocorticoïdes.....  | 24 |
| <b>Tableau 4</b> : Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires .....   | 25 |
| <b>Tableau 5</b> : La classification botanique de <i>Terraena gaetula</i> .....  | 56 |
| <b>Tableau 6</b> : Les résultats des tests phytochimique réalisés sur les trois extraits et sur la plante entière..... | 59 |
| <b>Tableau 7</b> : les moyennes de l'épaisseur obtenue.....  | 64 |

Produced with Scantopdf

# Sommaire

|                   |   |
|-------------------|---|
| Introduction..... | 1 |
|-------------------|---|

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

### Chapitre I : L'inflammation

|  |    |
|--|----|
| I.1.Généralité.....  | 3  |
| I.2. Les cause de l'inflammation.....                              | 4  |
| I.3. Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique..... | 4  |
| I.3.1.Inflammations aiguës.....                                    | 4  |
| I.3.1.1.La phase vasculaire .....                                  | 6  |
| I.3.1.2.La phase cellulaire.....                                   | 10 |
| I.3.1.3.La phase de réparation.....                                | 12 |
| I.3.2.Inflammation chronique.....                                  | 13 |
| I.4.Les médiateurs chimiques.....                                  | 13 |
| I.4.1.Les médiateurs plasmatiques.....                             | 13 |
| I.4.2.Les médiateurs cellulaires.....                              | 14 |
| I.4.2.1.Les cytokines.....   | 14 |
| I.4.2.2.Les facteurs de croissance.....                            | 15 |
| I.4.2.3.Les médiateurs lipidiques.....                             | 16 |
| I.4.2.4.les espèces réactives de l'oxygène.....                    | 16 |
| I.4.2.5.Les enzymes lysosomiales.....                              | 17 |
| I.5.L es cellules impliquées dans la réaction inflammatoire.....   | 17 |
| I.5.1.Les polynucléaires neutrophiles.....                         | 17 |
| I.5.2.Les mastocytes.....  | 17 |
| I.5.3.Les monocytes.....   | 18 |
| I.5.4.Les plaquettes sanguines.....                                | 18 |
| I.5.5.Les Polynucléaires basophiles.....                           | 18 |
| I.6.Examens biologiques explorant les états inflammatoires.....    | 20 |
| I.7.les Anti-inflammatoires.....                                   | 21 |
| I.7.1.Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....                     | 21 |
| I.7.2.Anti-inflammatoires stéroïdiens.....                         | 22 |

|  |    |
|--|----|
| I.7.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale..... | 24 |
| I.8. Les maladies auto-inflammatoires.....         | 26 |

## Chapitre II : Les polysaccharides

|   |    |
|---|----|
| II.1. Généralité.....   | 27 |
| II.2. Propriétés des polysaccharides.....                               | 29 |
| II.2.1. Solubilité et précipitation.....                                | 29 |
| II.2.2. propriétés stabilisantes.....                                   | 29 |
| II.2.3. propriétés épaississantes.....                                  | 29 |
| II.2.4. propriétés gélifiantes.....                                     | 30 |
| II.2.5. Nomenclature.....   | 32 |
| II.3. Origines des polysaccharides.....                                 | 33 |
| II.3.1. Les polysaccharides d'origine végétale.....                     | 33 |
| II.3.2. Polysaccharides des animaux.....                                | 35 |
| II.3.3. Les polysaccharides microbiens.....                             | 35 |
| II.4. Classification des polysaccharides.....                           | 36 |
| II.4.1. Les homopolysaccharides.....                                    | 36 |
| II.4.1.1. L'amidon.....   | 36 |
| II.4.1.2. Glycogène.....  | 38 |
| II.4.1.3. La cellulose.....   | 40 |
| II.4.1.4. Lachitine.....  | 41 |
| II.4.1.5. Le dextrane.....  | 42 |
| II.4.2. Les hétéropolysaccharides.....                                  | 43 |
| II.4.2.1. Les hémicelluloses.....                                       | 43 |
| II.4.2.2. Les pectines.....   | 44 |
| II.5. Etude fonctionnelles des polysaccharides.....                     | 46 |
| II.5.1. Activité antivirale.....  | 46 |
| II.5.2. Neutralisation des effets secondaires de la chimiothérapie..... | 47 |
| II.5.3. Activité anti tumorale et immunostimulante.....                 | 48 |
| II.5.4. Activité anti inflammatoire.....                                | 51 |

## Chapitre III : La phytothérapie

|                        |    |
|------------------------|----|
| III.1. Généralité..... | 54 |
|------------------------|----|

|  |    |
|--|----|
| III.2. Avantages de la phytothérapie.....          | 54 |
| III.3. Les plantes médicinales.....                | 55 |
| III.4. Etude de la plante utilisée.....            | 55 |
| III.4.1. Description botanique.....                | 56 |
| III.4.2. Écologie.....                             | 57 |
| III.4.3. Partie utilisée.....                      | 57 |
| III.4.4. Constituants.....                         | 58 |
| III.4.5. Utilisation traditionnelle et locale..... | 58 |

## PARTIE EXPERIMENTALE

|   |    |
|---|----|
| Matériel et méthode.....  | 60 |
| 1. Matériel.....  | 60 |
| 1.1. Animaux.....   | 60 |
| 1.2. Matériel végétal.....  | 60 |
| 1.3. Matériel de laboratoire.....   | 60 |
| 1.4. Réactifs.....  | 61 |
| 1.5. Solutions de travail.....  | 61 |
| 2. Méthodes.....  | 61 |
| 2.1. Extraction.....  | 61 |
| 2.2. Activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> .....   | 62 |
| 2.2.1. Œdème de l'oreille induit par le xylène chez les souris.....   | 62 |
| 2.2.2. Formule numération sanguine (FNS).....   | 63 |
| 2.3. Analyses statistiques.....   | 63 |
| 3. Résultats.....   | 64 |
| 3.1. Préparation des extraits de " <i>Tetraenagaetula</i> ".....  | 64 |
| 3.2. Effet de polysaccharides extrait de " <i>Tetraenagaetula</i> " sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris <i>in vivo</i> ..... | 64 |
| 3.3. Formule numération sanguine (FNS).....   | 65 |
| 4. Discussion.....  | 69 |
| Conclusion.....   | 73 |
| Références bibliographiques   |    |
| Résumé arabe  |    |
| Résumé anglais  |    |
| Résumé français   |    |

# La partie bibliographique

Produced with ScanTOPDF

## Introduction

Les molécules ou les macromolécules glucidiques ont été considéré comme des substances d'importance biologique secondaire, on pensé qu'ils avaient du rôle limité comme le maintien de la structure (la cellulose par exemple) ou de stockage de l'énergie (amidon ou saccharose). Les chercheurs réévaluent actuellement l'importance des glucides et envisagent pour eux de nombreuses applications notamment dans le secteur biomédical. Les polysaccharides, extraits majoritaire des végétaux, sont très largement utilisés comme matière première dans les industries papetière et agroalimentaire. L'intérêt de ces polymères hydrosolubles ne se limite pas à leurs propriétés rhéologiques : le rôle biologique de certains d'entre eux les désigne comme des molécules à activités pharmaceutique ou démocosmétologique. La recherche bibliographique a montré que ces macromolécules, qui sont des puissant immunostimulant, peuvent être employées dans le traitement de plusieurs maladies liées au système immunitaire, tel que l'ulcère gastrique, la malaria, les blessures et l'inflammation.

L'inflammation est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression par une infection pathogène, ou par un traumatisme. Cependant, elle se trouve impliquée dans un très grand nombre de pathologies humaines.

Le traitement de la réaction inflammatoire constitue une des plus grandes préoccupations scientifiques à travers le monde. Ceci est en vue de trouver de nouvelles solutions pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation. En générale, l'usage des anti-inflammatoires qui sont des médicaments quotidiennement utilisés par des millions de patients a travers le monde est associé à de nombreux effets indésirables avec une prévalence considérable de nouvelles maladies et de mortalité. Donc la souffrance de l'homme poussé à trouver des solutions. Mais quelles solutions ? Ce sont des remèdes naturels, d'origine végétale, des thérapies manuelles ou spirituelles, qui est utile pour l'amélioration du sante humain tout en évitant les effets indésirables des anti-inflammatoires, C'est la médecine traditionnelle ou la médecine populaire. Plusieurs horizons s'ouvrent dans ce sens dont la thérapie par les plantes « Phytothérapie » joue encore un rôle très important dans les traditions thérapeutiques et la vie des habitants, mais les règles de leur utilisation manquent parfois de rigueur et ne tiennent pas compte des nouvelles exigences de la thérapeutique moderne. Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientes vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de

vérifier l'efficacité des plantes utilisées et d'établir des règles scientifiques pour l'usage de ces plantes.

Dans ce modeste travail on présente un travail de recherche dont l'objectif essentiel consiste à vérifier l'activité anti-inflammatoire des polysaccharides extraits de la plante médicinale *Tetraena gaetula*. Connue en Algérie sous le nom d'El aggaya et utilisée généralement pour traiter le diabète sucré. Pour cela nous avons basés sur les étapes suivantes :

- Recherche bibliographique pour approfondir nos connaissances sur l'inflammation, les polysaccharides et pour montrer l'importance de la phytothérapie et de la plante choisie.
- Préparation de l'extrait d'eau chaude de la partie aérienne de *Tetraena gaetula* afin de l'obtention des polysaccharides.
- Evaluation de l'effet de l'extrait de *Tetraena gaetula* sur l'œdème de l'oreille chez les souris et sur certaine cellules implique dans la réponse immunitaire (FNS).

Produced with Scantopdf

## I.1. Généralité

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire "Weill et Batteux. (2003)". Le but de l'inflammation est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de la persistance de l'agent pathogène dans le siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire ou par anomalies quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation "Regnault. (1992); Blake et al. (2000)". Ce processus inflammatoire fait intervenir les cellules du système immunitaire, des molécules plasmatiques, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs chimiques pro- ou anti-inflammatoires pouvant modifier ou entretenir la réponse inflammatoire "Rousselet et al. (2005)". L'inflammation est classée en deux catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoires: *i*) l'inflammation aiguë, de courte durée (quelques jours à quelques semaines) et qui se termine par l'élimination du stimulus nocif et par la réparation du tissu lésé "Dallegrì et Ottonello. (1997)" *ii*) L'inflammation chronique qui échappe au contrôle physiologique conduisant ainsi à la persistance des stimuli inflammatoires "Regnault. (1992); Anzai et al. (2004); Blake et al. (2000)".

Néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, l'organe où elle se déroule et le terrain physiologique de l'hôte. L'ensemble de ces éléments conditionne l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire ainsi que son impact lésionnel "Rousselet et al. (2005)". Pourtant, les évolutions graves au cours des maladies multi systémiques, par exemple un choc infectieux au cours d'une vascularité déjà traitée, sont souvent la conséquence d'une réaction inflammatoire qui n'a pu s'exprimer, car inhibée par les corticoïdes, les immunosuppresseurs, la dénutrition. L'utilisation des inhibiteurs de cytokines a bien montré la coexistence des composantes délétères et bénéfiques de l'inflammation [1].

## I.2. Les causes de l'inflammation

Les causes sont multiples et représentent les agents pathogènes ; Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation "Rousselet. (2005)".

- Elément physiques, comme la chaleur (brûlure) le froid (gelure), les rayonnements ionisants "Weill et Batteux. (2003)".
- Eléments solides exogène ou endogènes, comme les pathogènes microbiens, un dard d'insecte ou des microcristaux (cristaux d'urate), des produits chimiques (acide, base, toxique), des produits biologiques (toxine, produits de dégradation tissulaire) des composés issus de la réaction immunitaire (complexe immuns, anticorps cytotoxique, cytokines) "Weill et Batteux. (2003)".

## I.3. Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique

### I.3.1. Inflammations aiguës

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, elle est caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses, par une forte présence des polymorphonucléaires au niveau du foyer inflammatoire "Dallegrì et Ottonello. (1997). Whyte. (2000)". Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante "Botting et Botting. (2000)". Les étapes de la réponse inflammatoire aiguë sont toujours les mêmes quelque soient le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé (Figure 1). Des modifications vasculaires, telles que l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé. Cette augmentation de la perméabilité permet au liquide plasmatique de s'échapper vers le milieu extravasculaire, phénomène connu sous le terme d'exsudation plasmatique. Ces modifications vasculaires permettent le recrutement des leucocytes dans le milieu extravasculaire qui se déplacent en suite vers le site inflammatoire. Ces leucocytes détruisent et éliminent les stimuli nocifs qui s'y présentent, laissant place à la réparation du tissu endommagé "Rankin. (2004)".

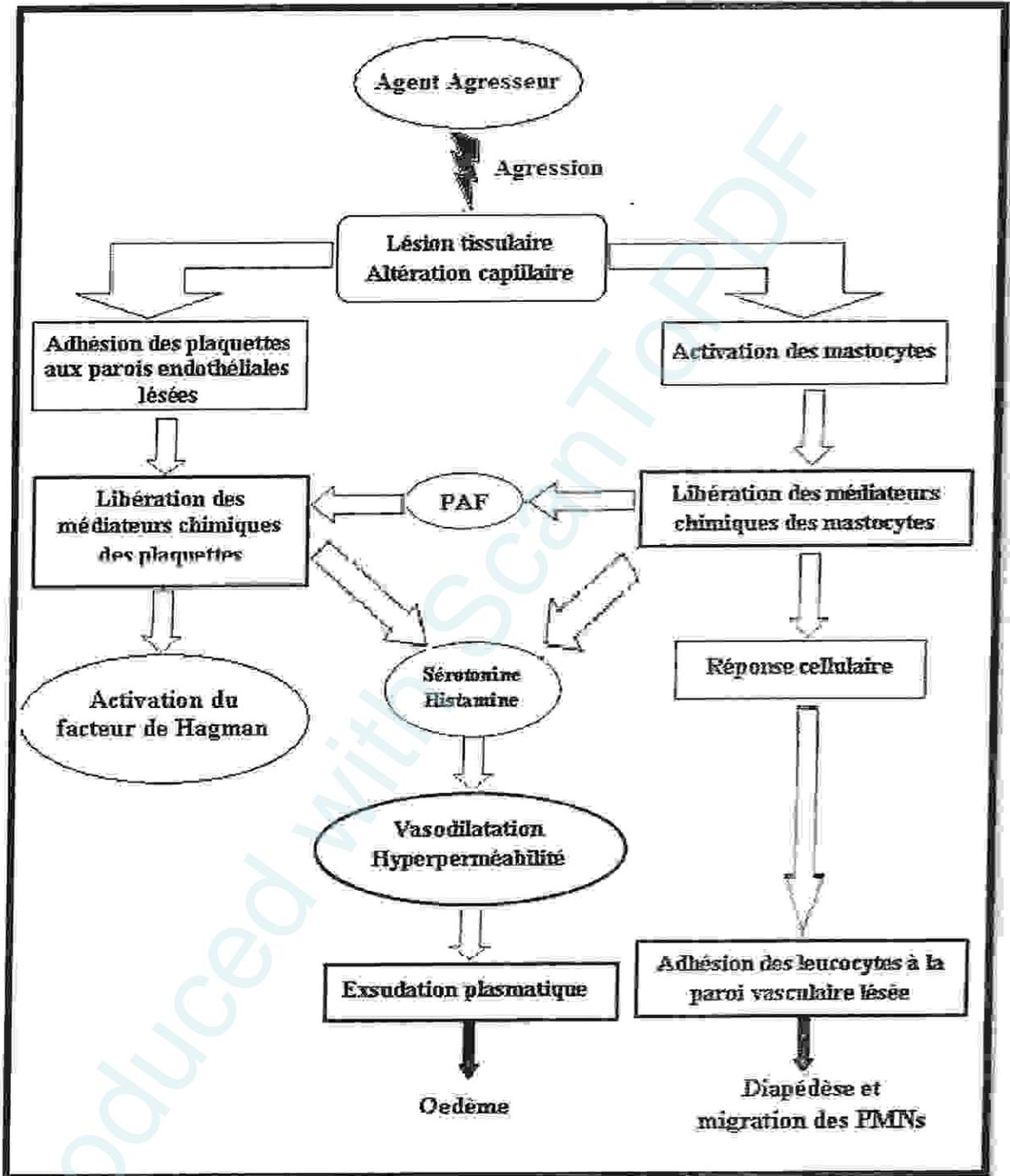


Figure 1: Déroulement du processus inflammatoire. L'agression cause des lésions tissulaires et vasculaires, ce qui entraîne la libération de médiateurs chimiques tel que l'histamine et le PAF. Ces médiateurs provoquent la vasodilatation et augmentent la perméabilité vasculaire engendrant l'exsudation plasmatique et un œdème local. Les neutrophiles adhèrent en suite à la paroi vasculaire et la traversent pour migrer vers le site de l'inflammation "Regnault, (1992)".

L'inflammation aiguë se déroule en trois phases : la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de résolution.

### 1.3.1.1. La phase vasculaire

La phase vasculaire est caractérisée par la tétrade classique (douleur, rougeur, chaleur et tuméfaction) qui correspond à l'installation de deux phénomènes, la congestion et l'œdème. Cette réaction vasculaire est immédiate, quelques secondes apparaissent la rougeur associée à la douleur qui est attribuée à la congestion "Giraudet et al. (1984); Regnault. (1992)". Elle s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste à une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans le site inflammatoire. La congestion est déclenchée par l'action de médiateurs chimiques "Giraudet et al. (1984)". L'activation des plaquettes qui survient suite à une lésion tissulaire touchant ou pas les veinules ou les artérioles, constitue la première étape de la phase vasculaire "Strinhibl. (2007)". Les mastocytes résidents qui peuvent aussi être activés par un très grand nombre de stimuli, sont également susceptibles d'initier la réaction inflammatoire "Botting et Botting. (2000)". Une fois ces deux types de cellules actives, plusieurs médiateurs tels que la sérotonine, l'histamine et des dérivés de l'acide arachidonique sont libérés. D'une autre part, l'activation de la cascade de coagulation (figure 2 et 7) et du système du complément qui surviennent suite à une agression externe conduit à la génération de divers médiateurs doués d'activités vasodilatatrice et chimio attractante comme le facteur XII, la fibrine, la bradykinine, C3a et C5a "Fauve et Hevin. (1998)".

- ✦ L'activation du facteur XII par des éléments solides ou des composés biologiques (LPS bactérien, plasmine) déclenche la coagulation et aboutit à la formation de fibrine qui vient consolider le clou hémostatique formé par l'agrégation des plaquettes (Figure 3 ; 7) "Weill et Batteux. (2003)".
- ✦ La fibrine ainsi formée est un puissant agent chimiotactique des polynucléaires neutrophiles mais elle intervient aussi dans la perméabilité vasculaire en agissant sur le système des kinines "Weill et Batteux. (2003)".

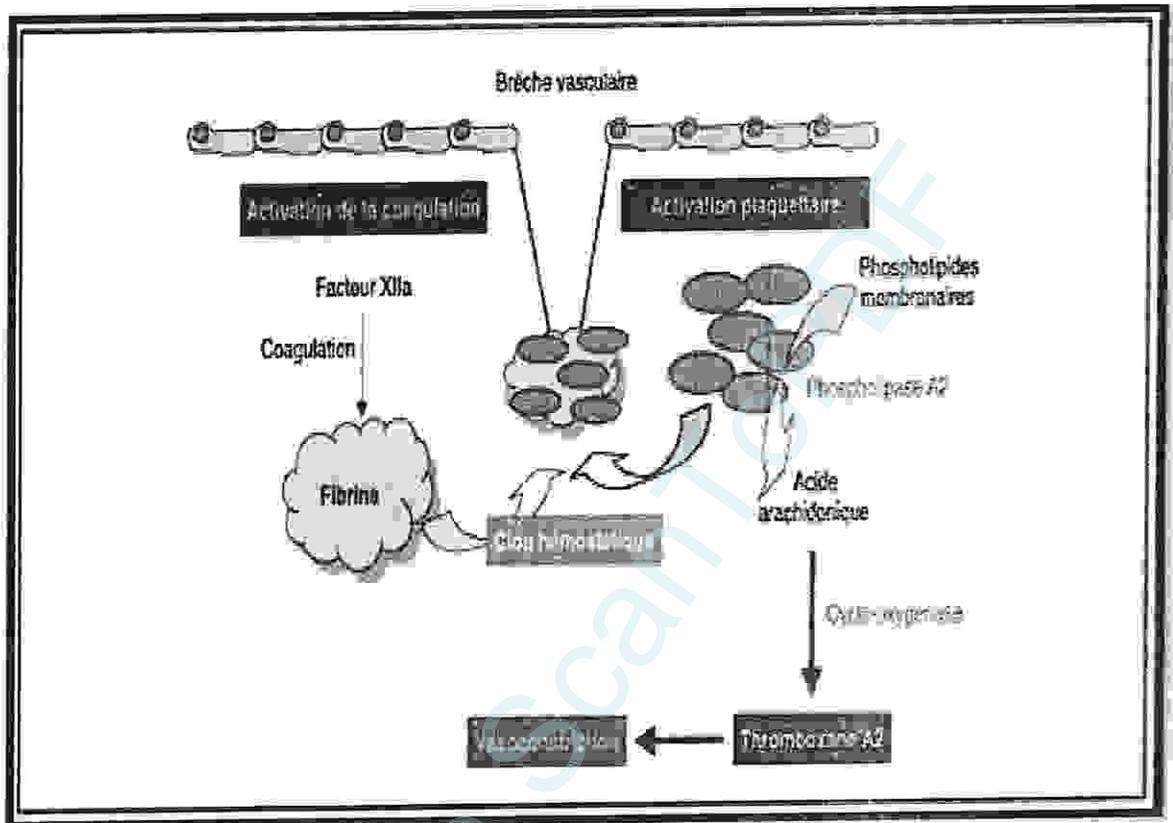


Figure2:activation plaquettaire au cour de premières étapes de la phase vasculaire "Weill et Batteux. (2003)".

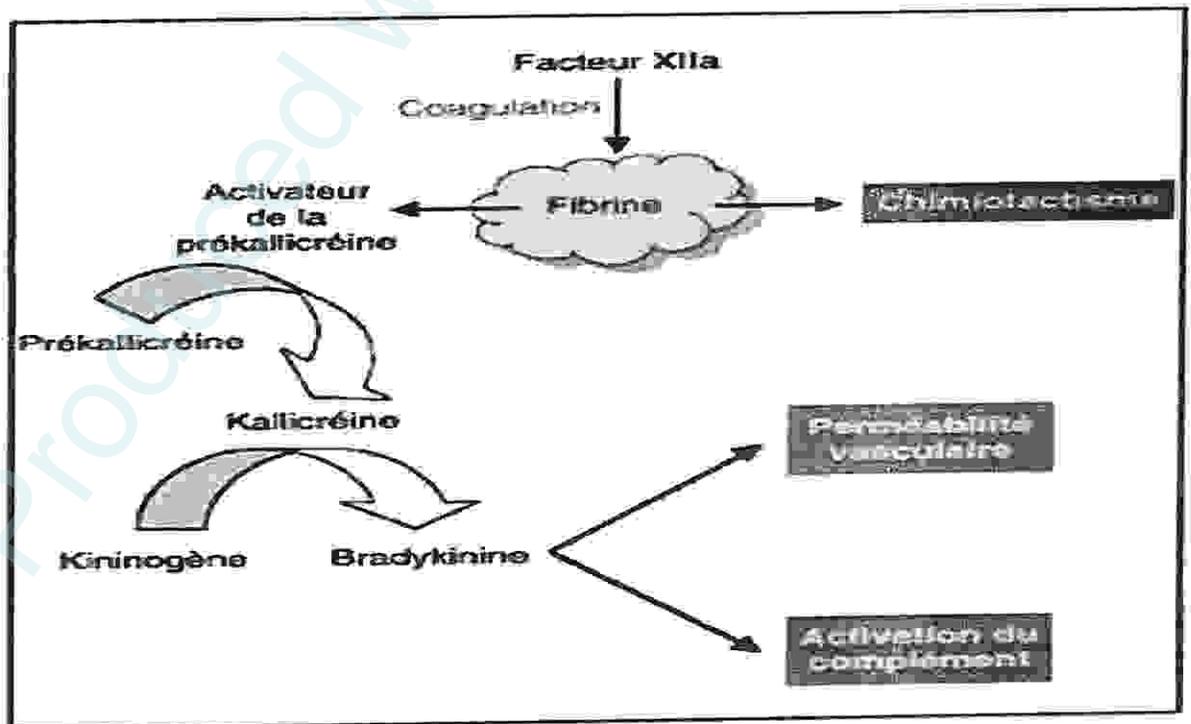


Figure3:activateurs de la voie de kinine "Weill et Batteux. (2003)".

### ✦ Le système de kinines:

Polypeptides à action vasoactive formés à partir du kininogène plasmatique grâce à l'action d'enzymes (les kallikréines)[2]. La bradykinine est responsable de la douleur par interaction avec des récepteurs spécifiques sur les neurones sensoriels, et elle agit avec la plasmine en activant la voie alterne du complément, ce qui amplifie la réaction inflammatoire "Weill et Batteux, (2003)".

### ✦ Les dérivés de l'acide arachidonique

L'acide arachidonique est un acide gras formé par dénaturation des phospholipides des membranes cellulaires (figure 4 et 7), sous l'influence de la phospholipase A2 (surtout des leucocytes et des plaquettes) activée par l'agression initiale (stimulus mécanique ou chimique) et par divers médiateurs (C5a par exemple) [2].

Il existe deux principales voies métaboliques de l'acide arachidonique :

a) Voie de la cyclo-oxygénase: qui conduit aux principaux médiateurs suivants :

- thromboxane A2 : puissant agrégant plaquettaire, et vasoconstricteur.
- prostacycline : anti-agrégant plaquettaire (par inhibition de la synthèse du thromboxane) et vaso-dilatateur.
- prostaglandines PGD2, PGE2, PGF2 : effets très variables selon la dose pharmacologique et le type de prostaglandine : le plus souvent les prostaglandines entraînent : vasodilatation, hyperperméabilité vasculaire, chimiotactisme, douleur, fièvre "Linton et Fazio. (2004)".

b) Voie de la lipo-oxygénase : forme les leucotriènes, groupe de médiateurs à action chimiotactique puissante (leucotriènes B4), vasoconstricteurs, broncho constricteurs et augmentent perméabilité vasculaire (leucotriènes C4, D4, E4) "Funk. (2001)".

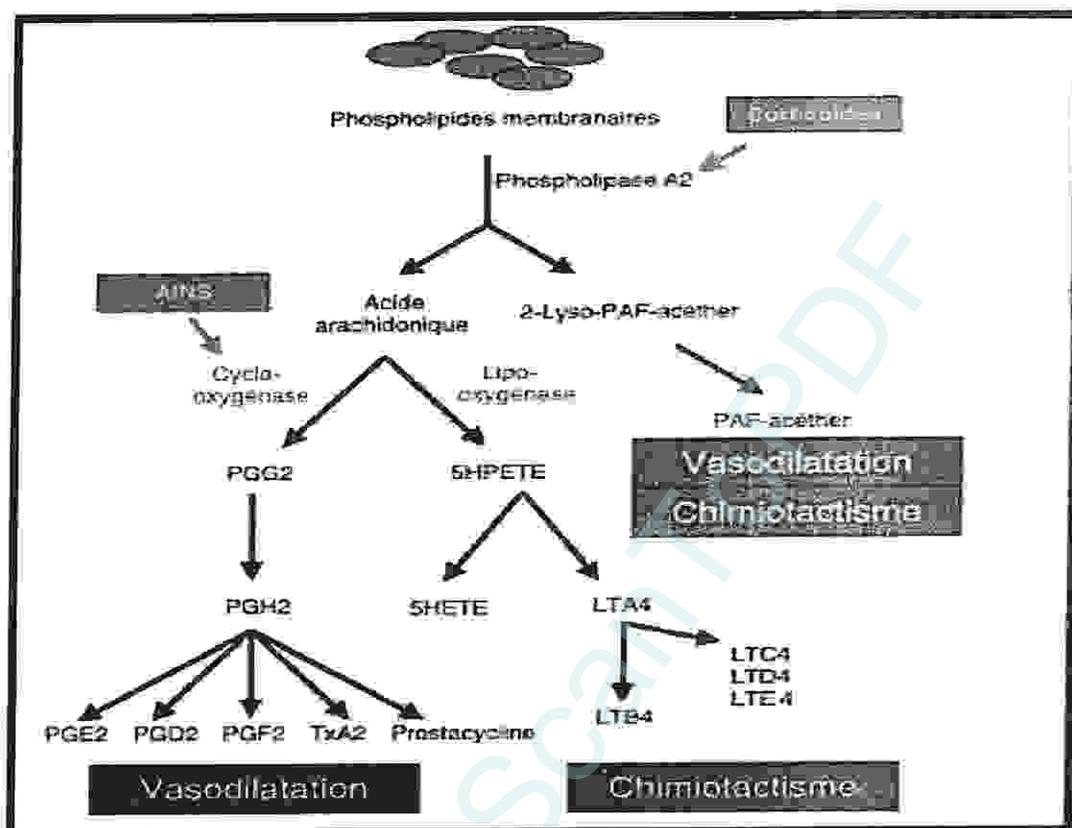


Figure4: médiateurs néoformés à partir de phospholipides membranaires "Weill et Battex. (2003)".

#### ⊕ Le facteur d'activation plaquettaire (PAF):

Est un médiateur synthétisé à partir des phospholipides membranaires par activation de la phospholipase A2, par de nombreuses cellules de la réaction inflammatoire (polynucléaires neutrophiles et basophiles, mastocytes, monocytes-macrophages, endothélium, plaquettes) "Prescott et al. (2000)". Il est le plus puissant des agrégants plaquettaires, il a aussi une action chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles, il active les phagocytes et agit sur les fibroblaste et les fibres musculaires "Weill et Battex. (2003)".

#### ⊕ Le Système du complément :

Ensemble de 9 protéines plasmatiques (C1 à C9) s'activant selon une réaction en cascade déclenchée soit par la fixation d'un complexe Ag-Ac sur la fraction C1, et aboutissant au complexe d'attaque membranaire capable de lyser les agents microbiens [2]. Certaines fractions du complément (essentiellement C3 et C5) jouent un rôle dans la perméabilité vasculaire, le chimiotactisme et l'opsonisation. C3a et C5a stimulent la libération d'histamine des mastocytes. C5a est chimiotactique pour les polynucléaires et les monocytes.

C5a stimule l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium (figure 5 et 7) C3b et C3bi favorisent la phagocytose en se fixant à la paroi des bactéries (opsonisation) "Weill et Batteux. (2003)".

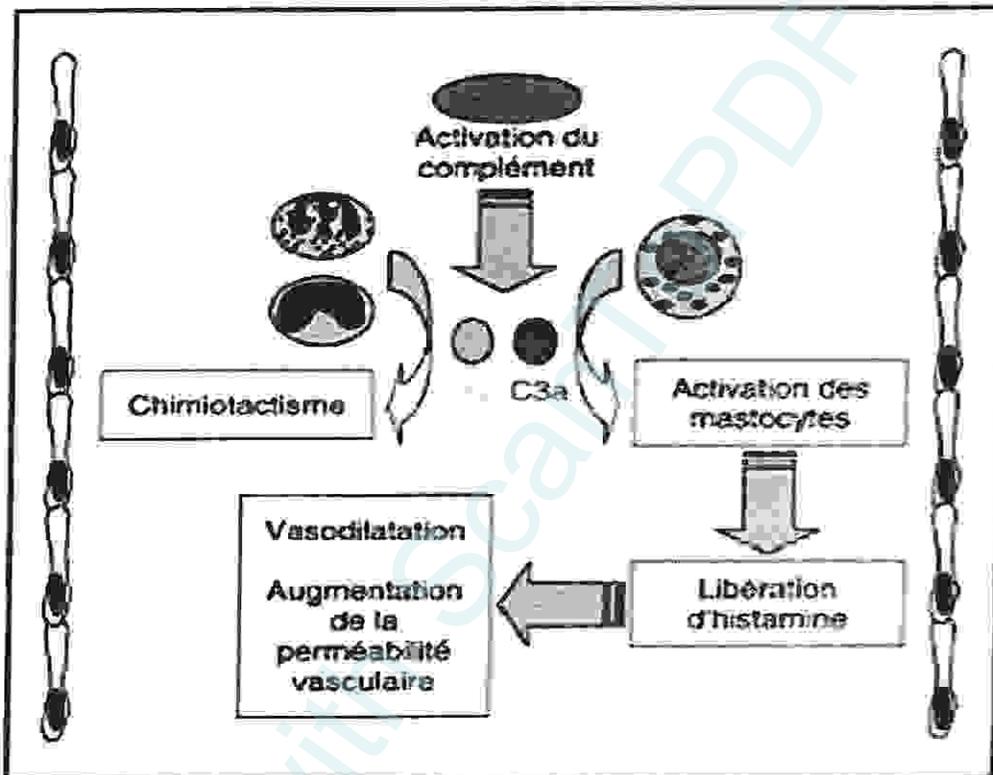


Figure 5 : rôle de C3a et C5a au cours de la réponse inflammatoire "Weill et Batteux. (2003)".

La libération de ces médiateurs induit une vasodilatation des vaisseaux sanguins avec une augmentation de la dilatation des vaisseaux sanguins avec une augmentation du débit local "Weill et Batteux. (2003)". Les modifications vasculaires, permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel et déclenche alors la phase cellulaire "Witko-sarsat et al. (2000)".

### L3.1.2. La phase cellulaire

La phase cellulaire correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, suivis dans un second temps par les cellules mononuclées, principalement les macrophages [3].

La première étape de cet afflux consiste en une marginalisation des leucocytes grâce à l'expression d'adhésines (intégrines, selectines, membres de la superfamille des Immunoglobulines) au niveau des cellules endothéliales (figure 6 et 7) et des leucocytes actifs

"Fauve et Hevin. (1998)". Ceci permet l'interaction entre l'endothélium et les phagocytes du sang, principalement les polynucléaires neutrophiles (PMNs) et les monocytes, et leur passage à travers les cellules endothéliales contractées sous l'effet de certains médiateurs inflammatoires tel que la bradykinine et certains dérivés de l'acide arachidonique "Schoroderet. (1992)". Guidées par le gradient de concentration des chimio attractants, les leucocytes parviennent au tissu lésé "Weill et al. (2003)". 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 (collagenase, elastase) et des radicaux libres dérivés du métabolisme de l'oxygène et du monoxyde d'azote sont produits au cours de la phagocytose. Les effets cytotoxiques locaux de ces produits sont très importants "Fauve et Hevin. (1998)".

Cependant, les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires "Diegelmann et Evans. (2004)".

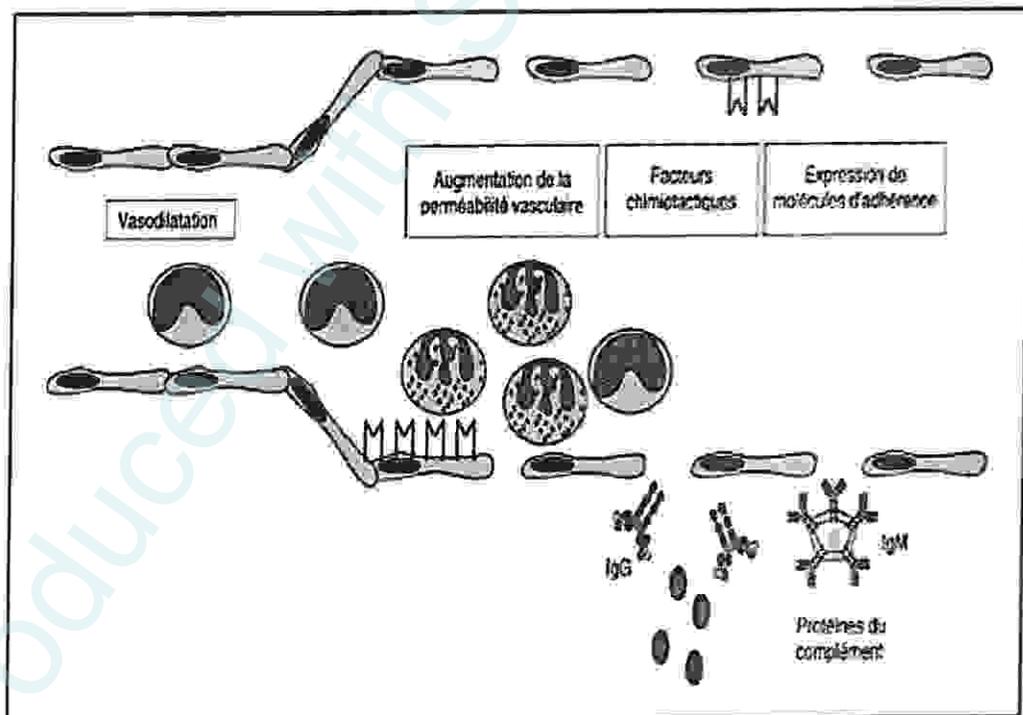


Figure 6 : l'expression des molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales. "Weill et Battoux. (2003)".

**L3.1.3. La phase de réparation**

La réponse inflammatoire est limitée dans le temps grâce à la mise en jeu de systèmes de contrôle de la phase d'amplification (cytokines anti-inflammatoires, anti-protéases, anti-radicaux libres). L'action complémentaire de cellules (macrophages, fibroblastes) et de nouveaux médiateurs (facteurs de croissance, cytokines) participe au remodelage du tissu (couplage équilibré entre synthèse et dégradation des protéines matricielles) et sa néo vascularisation (migration et maturation des cellules endothéliales) [4].

Dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles. Les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps à la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes "Weill et al. (2003)". Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction tissulaire, ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui produisent les protéines de la matrice intercellulaires comme le collagène, la fibronectine et la laminine, pour permettre la reconstruction des tissus "Weill et al. (2003)".

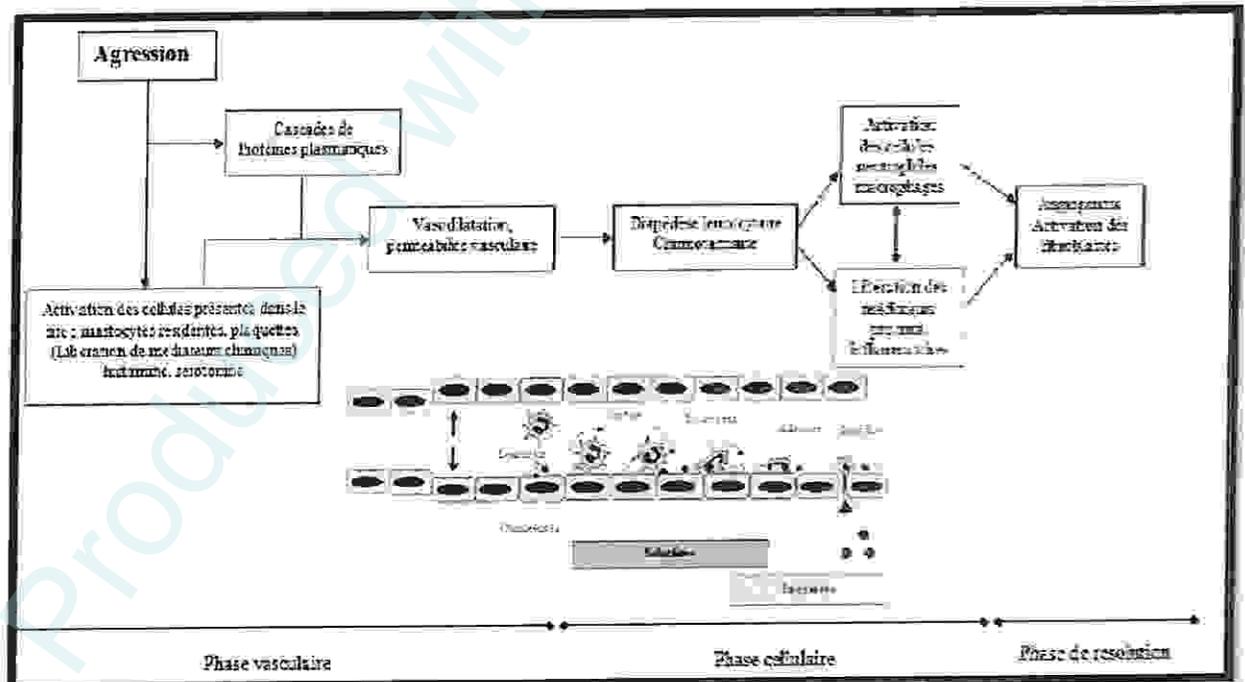


Figure 7: les phases de l'inflammation aiguë " Chevalier et al. (2005) "

### I.3.2. Inflammation chronique

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

### I.4. Les médiateurs chimiques

La réponse inflammatoire provoque la libération de divers médiateurs inflammatoires. Ces médiateurs affectent le développement et la résolution de l'inflammation en agissant sur les différentes cellules impliquées dans la réaction inflammatoire "Rankin. (2004)". Des médiateurs chimiques d'origine plasmatique ou cellulaire interviennent à tous les stades de l'inflammation. Les médiateurs d'origine plasmatique sont présents dans le plasma sous la forme de précurseurs qui doivent être activés (généralement par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés. Ils interviennent principalement lors de lésions endothéliales. Par contre, les médiateurs cellulaires sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires (le stimulus inflammatoire entraînant la dégranulation) soit synthétisés de novo en réponse à un stimulus "Verhaeghe. (2007)".

#### I.4.1. Les médiateurs plasmatiques

Le plasma contient quatre systèmes interconnectés : le système des kinines, le système de coagulation, le système fibrinolytique et le système du complément "Verhaeghe. (2007)". Lorsque survient une lésion tissulaire, ces quatre systèmes sont activés, déclenchant des

cascades enzymatiques qui induisent une augmentation de la perméabilité vasculaire et du taux de plasmine. Cette enzyme protéolytique dégrade les caillots de fibrine en produits chimiotactiques pour les neutrophiles et les monocytes et active le complément. L'activation du complément se traduit par des flux de cellules phagocytaires sur les sites d'entrée de l'antigène "Goldsby et al. (2003)".

## **I.4.2. Les médiateurs cellulaires**

Les médiateurs cellulaires sont principalement libérés par les mastocytes, les plaquettes sanguines et par les leucocytes. Parmi ces médiateurs cellulaires, on retrouve les cytokines, les facteurs de croissance, les phospholipides membranaires, les enzymes lysosomiales et les espèces réactives de l'oxygène "Verhaeghe. (2007)".

### **I.4.2.1. Les cytokines :**

Sont des protéines régulatrices de faible masse moléculaire sécrétées par les cellules leucocytaires (lymphocytes et monocytes-macrophages activés) et non leucocytaires (plaquettes, cellules endothéliales et épithéliales) "Verhaeghe. (2007)"

Les cytokines sont des médiateurs de la communication intercellulaire "Rousselet et al. (2005)". Elles agissent à faible concentration, exerçant leur action par l'intermédiaire d'une fixation à des récepteurs membranaires de haute affinité. Les cytokines régulent l'intensité et la durée de la réponse immunitaire en stimulant ou en inhibant l'activation, la prolifération et/ou la différenciation des différentes cellules ainsi qu'en régulant la sécrétion des autres cytokines "Goldsby et al. (2003)". Elles sont nombreuses et ne sont citées ici que les principales intervenantes dans la réaction inflammatoire.

a) cytokines synthétisées principalement (non exclusivement) par les lymphocytes activés "Verhaeghe. (2007)":

- Interféron gamma : active macrophages et cellules NK, inhibe la réplication des virus "Léon et Zuckerman. (2005)".
- facteurs chimiotactiques pour les monocytes, pour les polymyélocyaires neutrophiles et éosinophiles "Hansell et al. (2006)".

- facteurs activant les macrophages et inhibant leur migration
- lymphotoxines (dont le TNF-alpha responsables de lyse cellulaire)
- interleukine 2 et 4 (IL2, IL4) stimulant la prolifération et l'activation et la différenciation lymphocytaire "Rousselet et al. (2005)".

b) cytokines synthétisées principalement (non exclusivement) par les macrophages activés

- Interleukine 6 (IL6) : simule la synthèse hépatique de protéines de la phase aiguë de l'inflammation ; stimule prolifération et différenciation des lymphocytes B.
- Interleukine 8 (IL8) : aussi produite par des cellules endothéliales, est un puissant agent chimiotactique des neutrophiles et stimule leur dégranulation "Rousselet et al. (2005)".
- Interleukine 1 (IL1) et TNF (tumor necrosis factor) : jouent un rôle important dans l'inflammation par leurs effets systémiques, leurs effets sur l'endothélium, les fibroblastes et les leucocytes. IL1 et TNF alpha sont produits par les macrophages activés, TNF alpha par des lymphocytes T activées et IL1 par de nombreuses autres cellules. ont des actions similaires. Leur sécrétion est stimulée par des produits bactériens et des toxines, des complexes immuns, des agressions physiques, d'autres cytokines. IL1 et TNF ont des effets similaires et multiples "Rousselet et al. (2005)" induisent les effets systémiques de phase aiguë : la fièvre qui a un effet inhibiteur sur la prolifération de la plupart des micro-organismes et augmente l'intensité des réponses immunes, le sommeil, la perte d'appétit, la libération sanguine de neutrophiles à partir de la moelle osseuse, la synthèse hépatique des protéines de phase aiguë (dont la protéine C-réactive qui joue un rôle d'opsonine et d'activation du C) et pour le TNF, les effets hémodynamiques du choc.
  - ✓ stimulent l'adhérence des leucocytes à l'endothélium en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (en particulier E-sélectine et ICAM1). Stimulent la thrombose. Stimulent la synthèse endothéliale d'IL1, IL8, IL6, PDGF.
  - ✓ stimulent la prolifération des fibroblastes, la synthèse de collagène et celle d'enzymes dégradant la matrice extracellulaire (collagénase) "Rousselet et al. (2005)".

#### I.4.2.2. Les facteurs de croissance :

Sont des facteurs peptidiques proches des cytokines influençant la prolifération, la différenciation et la mobilité cellulaire par des actions endocrines, paracrines ou autocrines. Dans la réaction inflammatoire, ils interviennent surtout dans la prolifération fibroblastique et endothéliale, dans la fibrogènes cicatricielle et dans la régénération épithéliale. Les macrophages actifs produisent notamment du PDGF (Platelet Derived Growth Factor), de l'EGF (Epidermal Growth Factor), du FGF (Fibroblast Growth Factor) et du TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor) "Singh et Ramji. (2006)".

#### I.4.2.3. Les médiateurs lipidiques :

Sont des métabolites dérivés de l'acide arachidonique ou du facteur d'activation plaquettaire. L'acide arachidonique est un acide gras formé par dénaturation des phospholipides des membranes cellulaires sous l'influence de la phospholipase A2. Il existe deux voies métaboliques principales de l'acide arachidonique : la voie de la cyclo-oxygénase et celle de la lipo-oxygénase. La première conduit principalement aux médiateurs tels que le thromboxane A2 (vasoconstricteur et agrégant plaquettaire), la prostacycline (anti-agrégant plaquettaire) et les prostaglandines PGD2, E2 et F2 dont les effets varient fortement en fonction de la concentration et du type de prostaglandine (vasodilatation, hyperperméabilité vasculaire, chimiotactisme, douleur, fièvre) "Linton et Fazio. (2004)". La voie de la lipo-oxygénase mène, quant à elle, aux leucotriènes dont le leucotriènes B4 (LTB4, chimio-attractant puissant) et les leucotriènes C4, D4 et E4 (vasoconstricteurs, broncho constricteurs et capables d'augmenter la perméabilité vasculaire) "Funk. (2001)". Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est également synthétisé à partir des phospholipides membranaires par de nombreuses cellules de la réaction inflammatoire (polynucléaires neutrophiles et basophiles, mastocytes, monocytes macrophages, endothélium, plaquettes). Ses effets sont nombreux, par action sur des récepteurs spécifiques ou par induction d'autres médiateurs : augmentation de la perméabilité vasculaire, agrégation des plaquettes, stimulation de l'attraction des leucocytes et de leur adhésion à l'endothélium "Prescott et al. (2000)".

#### I.4.2.4. Les espèces réactives de l'oxygène :

Sont formées principalement par les neutrophiles. Ces espèces réactives de l'oxygène ont une action nécrosante locale et peuvent endommager les cellules endothéliales. Elles inactivent des anti-protéases telles que l' $\alpha$ -antitrypsine et activent la phospholipase A2 entraînant ainsi la synthèse de leucotriènes B4 et d'autres chimio attractants des neutrophiles

et la synthèse du PAF. Leurs effets potentiellement dangereux sont contrebalancés par des anti-oxydants présents dans le sérum, les liquides extracellulaires et les cellules "Goldsby et al. (2003)".

#### **I.4.2.5. Les enzymes lysosomiales :**

Telles que la myéloperoxydase, le lysozyme, la cathepsine G, la phospholipase A2, les hydrolases acides, l'élastase, la collagénase, la lactoferrine, la gélatinase, l'histaminase et la phosphatase alcaline sont présentes dans les neutrophiles et les macrophages. Ces enzymes sont déversées dans les vacuoles de phagocytose et interviennent dans la digestion des produits de phagocytose. Ces enzymes confèrent aux neutrophiles et aux macrophages une activité bactéricide et de dégradation du tissu conjonctif au niveau du foyer inflammatoire "Dallegrì et Ottonello. (1997); Pham. (2006)".

### **I.5. Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire**

La réaction inflammatoire fait intervenir plusieurs types cellulaires :

#### **I.5.1. Les polynucléaires neutrophiles:**

Les polynucléaires neutrophiles (PMNs) représentent le composant cellulaire majeur de l'inflammation aiguë (40-75 % des cellules inflammatoires). Ils migrent sous l'effet des chimio attractants vers le site inflammatoire ou ils phagocytent l'agent agresseur ou les débris cellulaires "Descamps-Latscha et Witko-Sarsat. (1999)". Une fois activés, les PMNs synthétisent des produits d'abord stockés dans des granules primaires (lysosomes) ou secondaires, puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extracellulaire. Ces produits sont nombreux : cathepsine G, myéloperoxydase, protéinase-3, chondroïtine-sulfate, héparine-sulfate, collagénase, phosphatase acide et alcaline, lactoferrine, PAF, eicosanoïdes (TXB2, LTB4, 5-HETE), radicaux libres oxygénés... et "Borregaard et Cowland. (1997); Gompertz et Stockley. (2000); Natahan. (2002)". Les polynucléaires neutrophiles sont également impliqués dans la réparation tissulaire "Eming et al. (2007)".

#### **I.5.2. Les mastocytes:**

Les mastocytes sont des cellules résidentes des tissus conjonctifs. Ils jouent un rôle très important dans le déclenchement de la réaction inflammatoire "Weill et al. (2003)". Ils se

caractérisent par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs inflammatoires comme la sérotonine, l'histamine, l'héparine et des cytokines "Williams et Galli. (2000)". Ils sont aussi impliqués dans la réparation tissulaire "Eming et al. (2007)".

### 1.5.3. Les monocytes:

Les monocytes sont des cellules mononucléées circulantes qui migrent vers le site inflammatoire et se différencient en macrophages "Descamps-Latscha et Witko-Sarsat. (1999)". De nombreuses situations engendrent l'activation des macrophages rencontre avec un micro-organisme, avec une particule inerte, avec un produit de dégradation tissulaire ou liaison avec un ligand naturel pour un de leurs récepteurs : anticorps, thrombine, fibrine, facteurs de croissance, cytokines "Rankin, (2004)". L'activation des macrophages a pour conséquences : *i*) La phagocytose, qui est un processus beaucoup plus lent que celle des polynucléaires neutrophiles. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et des peptides sont apprêtés dans les phagosomes et les phagolysosomes pour être ultérieurement présentés aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de la cellule "Adrie et Pinsky. (2000)". *ii*) La libération de nombreux produits à savoir les enzymes, cytokines, composants du complément, composants de la coagulation, radicaux libres intervenant dans les mécanismes de l'inflammation "Dallegrì et Ottonello. (1997)". Les monocytes interviennent également dans la phase de réparation tissulaire "Eming et al. (2007)". Les fonctions des différents leucocytes impliqués dans la réponse inflammatoire sont résumées dans le tableau 1.

### 1.5.4. Les plaquettes sanguines :

Les plaquettes sanguines sont indispensables à l'hémostase primaire. Elles contribuent au processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs comme le fibrinogène, le plasminogène, des protéases plasmatiques ainsi que de la sérotonine "Steinhubl. (2007)".

### 1.5.5. Les Polynucléaires basophiles :

Les Polynucléaires basophiles sont les plus rares des polynucléaires (moins de 1 % des cellules inflammatoires). Elles présentent également un cytoplasme qui contient de très nombreuses granulations riches en médiateurs pro-inflammatoires "Rankin. (2004)". Tels que l'histamine, sérotonine, leucotriène, PAF "Botting et Botting. (2000)". Les basophiles

sont des cellules phagocytaires qui interviennent principalement dans les réactions allergique "Rankin. (2004)".

**I.5.6. Les polynucléaires éosinophiles :** Les polynucléaires éosinophiles représentent de 1 à 6% des cellules inflammatoires "Rankin. (2004)". Elles agissent au cours des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires "Botting et Botting. (2000)". Elles possèdent aussi des propriétés phagocytaires "Rankin. (2004)". Leur fonction principale est de s'attaquer aux parasites via le contenu de leurs granules "Hogan et al. (2008)". Activés alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leurs tours différentes molécules favorisant l'inflammation "Botting et Botting. (2000)". Les polynucléaires éosinophiles interviennent aussi dans la modulation et la propagation de la réponse immunitaire adaptative en activant directement les lymphocytes T "Hogan et al. (2008)".

**Tableau 1 :** Différents leucocytes intervenant au cours de la réponse inflammatoire "Botting et Botting. (2000) ; Rankin. (2004)".

| Type cellulaire | Fonction basique   |
|-----------------|--|
| Neutrophiles    | Migrent vers le tissu extravasculaire, ont des propriétés phagocytaires et sont activés par des chimioattractants dans le site de l'agression.   |
| Mastocytes      | Cellules phagocytaires, résidentes dans les tissus de connexions et dans les muqueuses. Libèrent de médiateurs inflammatoires (essentiellement anaphylactiques).   |
| Basophiles      | Morphologiquement similaires aux mastocytes. Migrent vers le tissu extravasculaire et ont des propriétés phagocytaires. Interviennent dans les réactions allergiques.  |
| Eosinophiles    | Migrent vers le tissu extravasculaire où ils peuvent survivre plusieurs semaines. Ils ont des propriétés phagocytaires et interviennent dans les infections parasitaires.  |
| Plaquettes      | Source initiales de médiateurs inflammatoires et interviennent aussi dans la cascade de coagulation.   |
| Monocytes       | Se différencient en macrophages tissulaires, dans le foie, les poumons... où ils peuvent y survivre pendant des années. Ce sont de puissants phagocytes, ils sont impliqués dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et B et dans la libération des médiateurs inflammatoires. |

## I.6. examens biologiques explorant les états inflammatoires

On entend par là un tableau où 2 paramètres de l'inflammation ont été mesurés (en pratique souvent VS et CRP), avec des résultats discordants, l'une des mesures étant normale, l'autre anormale. Ce tableau peut être expliqué de deux manières principales :

- aucun des paramètres de l'inflammation n'étant totalement spécifique, l'un d'entre eux peut être élevé pour une toute autre raison qu'un syndrome inflammatoire. C'est tout particulièrement le cas de la vitesse de sédimentation. Les principales causes d'élévation non inflammatoire de la vitesse de sédimentation sont les hypergammaglobulinémies monoclonales bénignes ou malignes, ou polyclonales (l'élévation polyclonale des immunoglobulines explique notamment la classique dissociation VS/CRP du lupus érythémateux disséminé), les facteurs diminuant le culot globulaire (anémie) ou augmentant le volume plasmatique (hémodilution : grossesse, insuffisance cardiaque, etc.), plus accessoirement la macrocytose, l'hypercholestérolémie, le diabète. Une élévation de la vitesse de sédimentation sans élévation des protéines de l'inflammation doit donc faire réaliser un hémogramme, un ionogramme, et une électrophorèse des protéines sériques :
- à l'inverse, la dissociation peut être due à la fausse normalité d'un des paramètres, malgré la présence d'une véritable inflammation. À nouveau, la VS est particulièrement concernée. Les principales causes de fausse normalité de la VS sont l'augmentation du culot globulaire (polyglobulie), l'hémoconcentration, la cryoglobulinémie, plus accessoirement la diminution de taille (microcytose) ou de forme (acanthocytose) des globules rouges, l'hypofibrinogénémie congénitale ou acquise.

Enfin, on se rappellera que les cinétiques des marqueurs biologiques de l'inflammation sont différentes, ce qui peut expliquer certaines discordances en tout début ou à la fin d'une réaction inflammatoire [5].

## 1.7. les Anti-inflammatoires

Un anti-inflammatoire est un médicament destiné à combattre une inflammation. Il s'agit d'un groupe de médicaments destinés à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent telles que les manifestations rhumatismales, les fractures, les stomatites et les lésions génitales et urinaires. De nombreux anti-inflammatoires sont en vente libre. Comme tous les médicaments, ils peuvent provoquer des effets secondaires et peuvent être à l'origine d'intoxications, notamment par surdosage ou par interaction avec d'autres médicaments, ainsi que d'allergies [6]. Les anti-inflammatoires constituent la classe thérapeutique la plus prescrite au monde. Ils permettent de réduire ou de supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire sans préjuger de l'étiologie ni du mécanisme de celle-ci "Ralandison. (2010)".

Le froid est un anti-inflammatoire naturel. Parmi les médicaments anti-inflammatoires, on distingue les corticoïdes (glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens) et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens [6].

### 1.7.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans et ils sont toujours utilisés quotidiennement par des millions de patients à travers le monde. Ce sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique (tableau2) mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase "Bidaut-Russel. (2008)". Qui est une enzyme médiate de la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. En plus d'être des médiateurs inflammatoires, les prostaglandines ont aussi un rôle dans l'agrégation plaquettaire, la protection de l'estomac et la fièvre [7].

Tableau2: Exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens " Wallace et Staats, (2004)".

| Classe structurale          | Nom scientifique  | Nom commercial                              |
|-----------------------------|---|---|
| Salicylates                 | Acétylsalicylique<br>Salsalate (Sodiumsalicylates)<br>Diflusal                  | Aspirine<br>/<br>Dolobid                    |
| Dérivés d'acide Propionique | Ibuprofène<br>Fenoprofène calcium<br>Flurbiprofène<br>Ketoprofène<br>Diclofénac | Ibuprofène<br>Ansaïd<br>Nalfon<br>Voltarène |
| Dérivés d'acide acétique    | Indométacine<br>Tolmétin<br>Sulindac  | Tolectine<br>Clinoril                       |

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

De nouveaux médicaments ont été mis sur le marché depuis l'an 2000 tel que le rofecoxib (Vioxx®) et le celecoxib (Celebrex®), avec une efficacité comparable et une meilleure tolérance gastro-intestinale "Weir et al. (2003)". Mais en 2004, le rofecoxib a été retiré du marché à la demande de la firme qui le commercialisait car son utilisation à long terme semble avoir entraîné de très nombreux accidents cardiovasculaires et décès "Juni et al. (2004)".

### L.7.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens:

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol (tableau 3). Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immune "Payne et Adeock, (2001)". Leur mécanisme d'action est le même que celui des glucocorticoïdes endogènes. Ils se lient au récepteur des glucocorticoïdes dans le cytoplasme induisant ainsi sa désertisation et sa translocation vers le noyau où il se lie à son élément de réponse sur les gènes appropriés. Ceci conduit à une élévation de la transcription des gènes codants pour les protéines anti-inflammatoires telles que la lipocortine-1 et l'interleukine 10, avec une inhibition de l'expression de plusieurs gènes codants pour des protéines pro-inflammatoires incluant des cytokines, des enzymes, des récepteurs et des molécules d'adhésion "Barnes, (1998)" et activent la production de cytokines anti-inflammatoires ; diminuent la mise en état d'activation des neutrophiles et des éosinophiles, ainsi que l'adhérence des leucocytes aux parois vasculaires elles s'opposent au déclenchement de la cascade métabolique de l'acide arachidonique qui aboutit à des médiateurs pro-inflammatoires[7].

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

Tableau 3: Principaux glucocorticoïdes "Henzen. (2003)"

| Glucocorticoïde           | Nom commercial            |
|---------------------------|---------------------------|
| Cortisol (Hydrocortisone) | Hydrocortone, Solu-Cortef |
| Cortisone                 | Cortison CIBA             |
| Prednisone                | Prednison Streuli         |
| Prednisolone              | Spiricort, Ultracorten    |
| Méthylprednisolone        | Urbason, Solu-Medrol      |
| Triamcinolone             | Kenacort, Ledercort       |
| Betaméthasone             | Celestene, Diprostene     |
| Dexaméthasone             | Fortecortin, Decadron     |

### I.7.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale:

Les plantes médicinales sont très utilisées en médecine traditionnelle à travers le monde pour le soulagement des maladies inflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, la bronchite l'eczéma, l'arthrose, la goutte, la rhinite allergique, les ulcères gastriques et duodénaux "Setty et Sigal. (2005); Wiart. (2006)". (Le tableau 4) montre quelques plantes médicinales traditionnelles avec leurs usages. L'activité anti-inflammatoire de ces plantes revient à leur contenu en métabolites secondaires doués d'activités biologiques: polyphénols, stéroïdes, alcaloïdes, saponines, coumarines, terpènes et polysaccharides...etc.

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

Tableau 4: Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires" Setty et Sigal. (2005)".

| Nom scientifique            | Famille       | Partie Utilisée        | Nom commun            | Utilisation   |
|-----------------------------|---------------|------------------------|-----------------------|---|
| Zingiber officinale         | Zingiberaceae | Rhizome                | gingembre             | arthrose, migraine, douleurs rhumatismales                              |
| Helleborus orientalis       | Ranunculaceae | Racines                | lenten-rose           | oedèmes, douleurs rhumatismales   |
| Urtica dioica               | Urticaceae    | feuilles<br>racines    | ortie                 | rinite allergique, eczéma goutte, douleurs rhumatismales                |
| Laurocerasus officinalis R. | Rosaceae      | feuilles<br>graines    | laurier               | fièvre, pharyngite, douleurs d'estomac, hémorroïdes                     |
| Curcuma longa               | Zingiberaceae | Rhizome                | curcuma               | douleurs rhumatismales, lupus systémique, psoriasis, infections rénales |
| Ocimum basilicum            | Lamiaceae     | Feuilles               | basilic               | lombalgie, arthrose   |
| Rubus sanctus               | Rosaceae      | Racines                | ronces                | douleurs rhumatismales, infections rénales, hémorroïde                  |
| Nerium oleander L.          | Apocynaceae   | Fleure                 | laurier rose          | douleurs, maux de tête  |
| Harpagophytum procumbens    | Pedaliaceae   | tubercule              | griffe du diable      | arthrose, lombalgie, névralgie, maux de tête, fièvre                    |
| Rhododendron ponticum L.    | Ericaceae     | Feuilles               | rhododendron pontique | oedèmes, états grippaux, mal de dents                                   |
| Juglans regia L.            | Juglandaceae  | Feuilles<br><br>Fruits | noyer commun          | douleurs rhumatismales, fièvre, eczéma, douleurs rhumatismales, malaria |
| Oenothera biennis           | Onagraceae    | Graines                | onagre bisannuelle    | douleurs rhumatismales, syndrome de Sjogren                             |

## I.8. Les maladies auto-inflammatoires

Les maladies auto-inflammatoires sont dues à une anomalie de l'immunité innée. Il n'y a alors pas d'auto anticorps, élevés ou pathogéniques, ni de lymphocytes T actives, par opposition aux maladies auto-immunes. Elles sont caractérisées par un environnement très inflammatoire avec des taux massifs de cytokines pro inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, selon les maladies). Leur prévalence est difficile à estimer car elles sont souvent sous-diagnostiquées et parce que la pénétrance de ces maladies est incomplète. Il s'agit des fièvres récurrentes inexpliquées qui sont associées à un cortège de symptômes comportant des serties et des signes abdominaux, articulaires et cutanés [5]. certaines sont mono géniques :

- fièvre méditerranéenne familiale, FMF ;
  - TRAPS (TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome) ;
  - fièvre périodique ;
  - déficit en IgD, entre autres ;
- ± d'autres sont probablement polygéniques (la neutropénie cyclique, l'ostéomyélite récurrente, etc. Dans la FMF, on observe des taux très élevés d'IL-1 et TNF $\alpha$  ; dans le TRAPS, il existe une dérégulation du TNF $\alpha$  [5].

Enfin certaines maladies rejoignent ce concept, comme la maladie de Crohn ou, bien que dans un contexte Th1 et alors qu'il existe un déficit de T régulateurs, on observe une balance cytokinique pro-inflammatoire liée à une mutation génétique (protéine NOD, Nucléotide Oligomerisation Domain, dénommée aussi CARD15) [5].

## II.1. Généralité:

Les glucides sont des composés organiques naturels ou artificiels constitués principalement de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Ils sont également appelés "Hydrate de carbone" à cause de leur formule brute :  $C_n(H_2O)_n$ . La littérature anglo-saxonne utilise le terme de "Carbohydrates". Certains glucides, solubles dans l'eau possèdent un goût sucré et sont appelés *sucres*. Cependant, il faut noter qu'ils existent des substances qui ont un pouvoir sucrant, parfois plus élevé que celui des glucides sucrés, mais ce ne sont pas des glucides. Ces substances sont appelées *édulcorants*" **Alais, Linden et Miclo. (2008)**".

Les glucides constituent le groupe des composés organiques les plus abondants dans la nature. Synthétisés essentiellement par les végétaux, ils constituent pour les organismes hétérotrophes, une source énergétique de premier ordre " **Alais, Linden et Miclo. (2008)**".

Il existe trois groupes de glucides, nomenclatures selon le nombre d'atome de carbone et le groupe carbonyle (aldéhyde, cétone) ou alcool qu'ils contiennent " **Breure. (2000)**".

✦ **Les monosaccharides :** sont les plus simples des glucides. Ce sont des polyalcools portant une fonction aldéhyde ou cétone voisine d'une fonction alcool, ils ont pour formule brute :  $C_n(H_2O)_n$  " **Alais, Linden et Miclo. (2008)**". les monosaccharides ne pouvant pas être hydrolysés. Seule l'acide méta périodique décompose les monosaccharides par oxydation complète. Suivant le nombre de carbone ils se répartissent en triose (3 carbone), tétroses (4 carbones), pentose (5 carbones), hexose (6 carbones), etc " **Breure. (2000)**". Le plus simple des oses est le glycéraldéhyde qui est un triose constitué de 3 atomes de carbones, 2 fonctions alcool et une fonction aldéhyde " **Alais, Linden et Miclo. (2008)**".

✦ **Les oligosaccharides :** aussi nommés oligoholoside ou oligosides, sont des polymères formés d'un nombre n d'oses (monosaccharides) par liaison glycosidique alpha ou beta. Les oligosides comprenant 2 oses sont les diholosides (saccharose), 3 oses les triholosides (mélézitose) et 4 oses les tétraholosides. Les oligosides peuvent être linéaires (*stachyose*), ramifiés ou bien cycliques (*cyclodextrine*) [8]. Ils sont caractérisés par une séquence précise et sont ainsi porteurs d'une information. Ils sont rarement libres, le plus souvent liés de façon covalente à des lipides ou à des protéines (*glycolipides* ou *glycoprotéines*) [8].

Dans les cellules animales, les oligosaccharides des glycolipides et glycoprotéines membranaires sont situés du côté extracellulaire. Ils constituent des marqueurs de surface (exemple : les antigènes spécifiques des groupes sanguins A, B et O de la membrane des hématies). Ils peuvent aussi avoir un rôle de réserve chez les végétaux [8].

± **Les polysaccharides :** Les polysaccharides, appelée également *glycans*, sont constituées de monosaccharides liées entre eux par des liaisons glycosidiques "voet et Voet, (2005)". Contrairement aux monosaccharides et disaccharides, ils ne sont pas solubles dans l'eau et dépourvus de saveur sucrée. Trop gros, ils ne sont pas directement assimilables par l'organisme humain, qui doit d'abord les fractionner en molécules simples faciles à dissoudre, les monosaccharides. Ceux-ci peuvent passer dans le sang pour être amenés aux différents organes et muscles. Leur durée de digestion relativement longue (qui leur a valu l'appellation de sucres lents) permet un approvisionnement continu de l'organisme en sucre. Cet apport d'énergie constant est un avantage par rapport aux sucres simples (parfois appelés sucres rapides) qui sont directement assimilés par l'organisme. Avec les polysaccharides, la glycémie reste stable et il ne se produit pas de fringales ou de redoutables envies de sucre "Breure, (2000)".

Les polysaccharides possèdent une grande importance dans le monde vivant grâce à leurs propriétés physico-chimiques, à leurs structures tridimensionnelles et à leurs aspects dynamiques "Weinman et Méhul, (2004)". Les polysaccharides sont issus de ressources renouvelables, à savoir les plantes, les animaux et les micro-organismes, et sont donc largement répandus dans la nature. Ils effectuent des différentes fonctions physiologiques andmay offrent une variété de applications potentielles dans les domaines de l'ingénierie tissulaire et la médecine régénérative "Mano et al. (2007)".

## II.2. Propriétés des polysaccharides

### II.2.1. Solubilité et précipitation :

Les polysaccharides sont solubles ou solubilisables dans et par l'eau. Toutefois, lors de la solubilisation d'un polymère, il y a compétition entre les interactions macromolécule, solvant et les interactions macromolécule, macromolécule. La solubilité des polysaccharides sera donc conditionnée par un certain nombre de facteurs liés essentiellement à leurs structures et notamment : leur masse moléculaire, l'importance de leur taux de ramification, la valeur de leur degré de méthylestérification ainsi que la répartition des groupements

méthylester le long de la chaîne polysaccharidiques. Ainsi, il est admis qu'un polysaccharide sera d'autant plus soluble que sa masse moléculaire est faible, que sa structure est fortement ramifiée "Thakur et al. (1997)". Les polysaccharides peuvent être aisément précipités en présence de solvants organiques (acétone, éthanol, isopropanol) "Brillouet et al. (1990)".

### II.2.2. propriétés stabilisantes :

Les hydrocolloïdes empêchent la floculation, la cristallisation et la séparation des constituants d'un mélange (crème, sauce). Leur forte rétention d'eau maintient en solution les molécules et la zone hydrophobe stabilise les lipides et les protéines "Frénot et Vierling. (2001)".

### II.2.3. propriétés épaississantes :

Les molécules d'hydrocolloïdes dispersées en solution s'organisent en un état visqueux dès que l'environnement s'y prête (figure 8). Les facteurs sont internes (augmentation de la concentration, présence de cations  $Ca^{+2}$ , addition de saccharose, baisse de PH, chauffage). La viscosité et l'épaississement s'observent même pour des faibles concentrations en polymères <1% "Frénot et Vierling. (2001)".

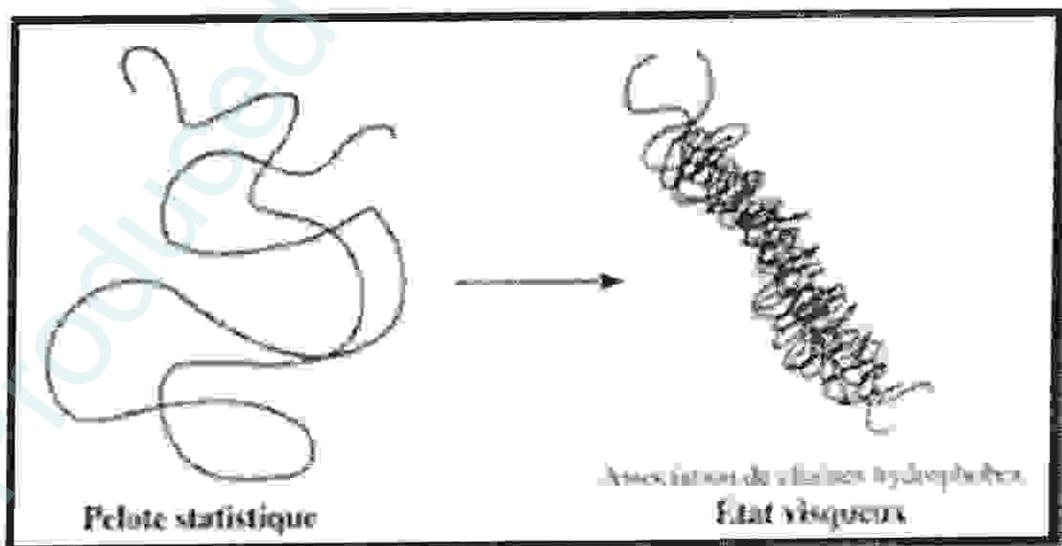


Figure 8 : propriétés épaississantes "Frénot et Vierling. (2001)".

### II.2.4. propriétés gélifiantes :

Les hydrocolloïdes forment de vastes réseaux tridimensionnels entre les mailles desquels se loge l'eau. Il apparait un état intermédiaire entre l'état solide et liquide, retenant 99,9% d'eau. La constitution du gel nécessite des zones de jonction entre les polymères. Ces jonctions font appel à des liaisons hydrogènes, électrovalences ( $-\text{COO}^-$  et  $\text{Ca}^{+2}$ ), éventuellement covalentes **Frénot et Vierling, (2001)**.

Trois types de gels peuvent se former :

- ❖ gélification par l'intermédiaire de doubles hélices : Exemple de l'agar-agar (figure 9).
- ❖ Gélification par entassement de chaînes selon le modèle de « boîtes à œufs » : exemple des pectines et des alginates (figure 10). Le modèle de « boîtes à œufs » fait intervenir des acides uroniques et du  $\text{Ca}^{+2}$  liés par électrovalences.

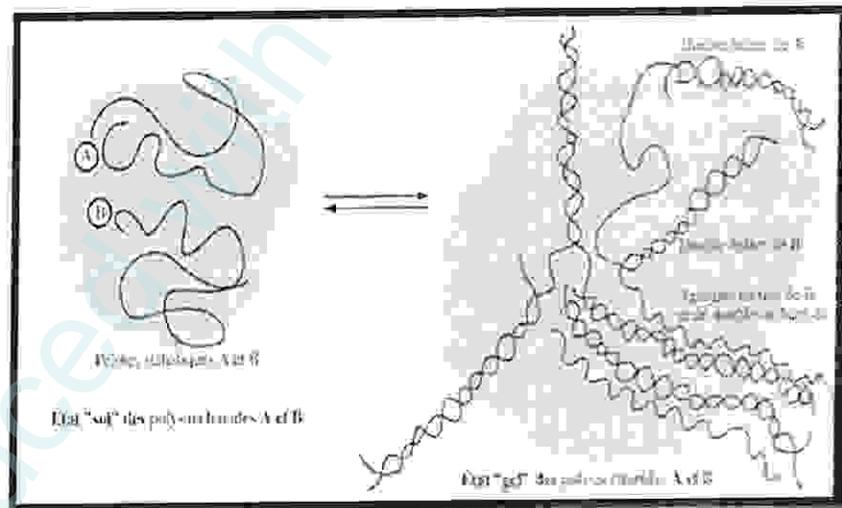


Figure 9: gel de double hélice" **Frénot et Vierling, (2001)**".

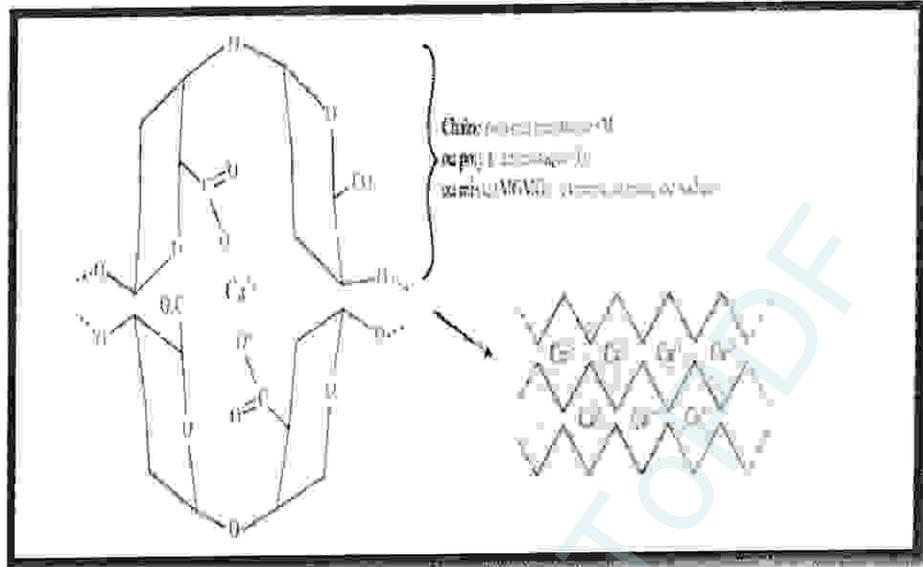


Figure 10 : gel en boites à œufs "Frénot et Vierling. (2001)".

- ❖ gélification par association de séquences répétitives ; exemple des pectines méthylées

Un gel rigide se forme par rapprochement de longues séquences répétitives dans les chaînes. Les pectines méthylées. Comme on les rencontre dans les régles de fruits. Gélifient en milieu acide et avec une forte concentration de saccharose. Le sucre retient l'eau et dégrade l'enveloppe d'hydratation autour de la pectine. Les groupes méthylés peuvent alors s'associer. Les hydrocolloïdes se comportent comme des anions. En milieu acide ils fixent les protéines cationiques comme la caséine. Il se forme des gels stables liant les protéines. Les alginate et les pectines riches en anions carboxylates fixent bien les cations divalents  $Ca^{+2}$ ,  $Ba^{+2}$ ,  $Sr^{+2}$  "Frénot et Vierling. (2001)".

### II.2.5. Nomenclature :

Le terme de polysaccharide est généralement accepté, même si les termes de glycane, polyside, olyhoside ou polyhétérosides sont également rencontrés "Thiboult et Colanna. (1986)".

- ✓ Polysaccharide homogène: Le nom d'un polysaccharide comporte nécessairement les noms des unités monosaccharidiques et les types de liaisons glycosidiques. Pour un polysaccharide homogène, la nomenclature systématique inclut :

- le type de liaison
- la configuration anomérique  $\alpha$  ou  $\beta$
- la forme énantiomérique de chaque glycosyl : D ou L
- le nom de l'unité monosaccharidique
- la forme furanosyle ou pyranosyle de chaque résidu
- Le suffixe -ane.

Exemple : la cellulose : (1  $\rightarrow$  4) - $\beta$ - D - glucopyranane

- ✓ Polysaccharide hétérogène : les configurations anomériques sont rarement ajoutées. Le nom est formé des préfixes énantiomériques, des noms des autres sucres classés par ordre alphabétique, précédant le nom de l'unité monosaccharidique constituant la chaîne principale se terminant par le suffixe -ane.

Dans tous les autres cas, les sucres monomères sont classés par ordre alphabétique. Le nom du polysaccharide se termine par glycane.

Exemple : D-galacto-D-gluco-D xyloglycane [9].

## II.3. Origines des polysaccharides

Les polysaccharides sont initialement dominés par les gommages d'origine végétale et algale, le marché s'ouvre également aux polysaccharides bactériens et sans oublier les polysaccharides des champignons "Guezennec. (2004)".

### II.3.1. Les polysaccharides d'origine végétale

Parmi les cellules eucaryotes, la paroi cellulaire est l'une des caractéristiques anatomiques qui différencie la cellule végétale de la cellule animale "Mollet. (2006)". La paroi cellulaire fournit également à la cellule végétale une résistance mécanique importante et explique souvent sa forme caractéristique. Sa structure varie en fonction des espèces végétales, de l'âge et de la nature des tissus "Budioux. (2007)". Du point de vue anatomique, certaines caractéristiques permettent de définir un modèle général de la paroi végétale (figures 11 et 12), se décomposant en trois zones distinctes, de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule :

**La lamelle moyenne :** partie commune située entre deux cellules voisines dont le rôle est d'assurer la cohésion entre les cellules. Son épaisseur varie de 0,2 à 1  $\mu\text{m}$ . La lamelle moyenne est riche en pectine et dépourvue de cellulose "Budieux. (2007)".

**La paroi primaire :** la plus mince (0,1-0,2  $\mu\text{m}$ ), constitue la seule enveloppe fibrillaire des cellules en croissance et montre une grande plasticité. Elle présente une structure biphasique, où les microfibrilles de cellulose sont dispersées dans une matrice amorphe fortement hydratée composée de substances pectiques, d'hémicelluloses et de protéines. La paroi cellulaire primaire est composée de 9-25% de cellulose, de 25-50% d'hémicellulose, 10-35% de pectines et 10% de protéines "Bidlack et al. (1992)".

**La paroi secondaire :** Très épaisse (1 à 5  $\mu\text{m}$ ) est ajoutée à la paroi primaire lorsque la cellule a cessé de croître. Elle est constituée d'un réseau fibrillaire de cellulose cristalline et d'hémicellulose. En fonction de l'orientation des fibrilles de cellulose, trois régions distinctes sont définies (S1, S2, S3). Ces fibrilles de cellulose ont une orientation déterminée qui change rythmiquement et varie d'une strate à l'autre "Budieux. (2007)".

La paroi cellulaire végétale est donc formée majoritairement de polysaccharides dont la structure et les relations intermoléculaires peuvent expliquer cinq grandes fonctions "Perez et al. (2003)" : (1) elle assure l'extension du réseau intercellulaire, (2) elle contribue à l'adhésion des cellules dans la lamelle moyenne, (3) elle limite la porosité de la paroi cellulaire, (4) elle contribue au maintien de l'équilibre physico-chimique du symplaste (eau et ions) et (5) elle assure la transduction de signaux extracellulaires vers le milieu intracellulaire au travers de la libération d'oligosaccharides bioactifs "Budieux. (2007)".

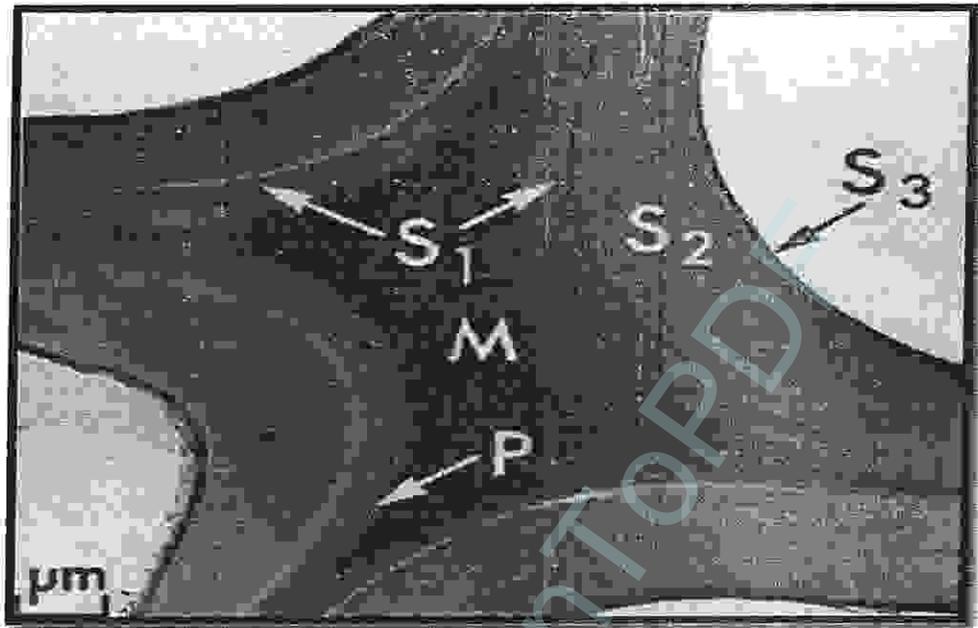


Figure 11: Aspect de la paroi cellulaire végétale en microscopie électronique " Sjöström et Westermarck. (1999) ".

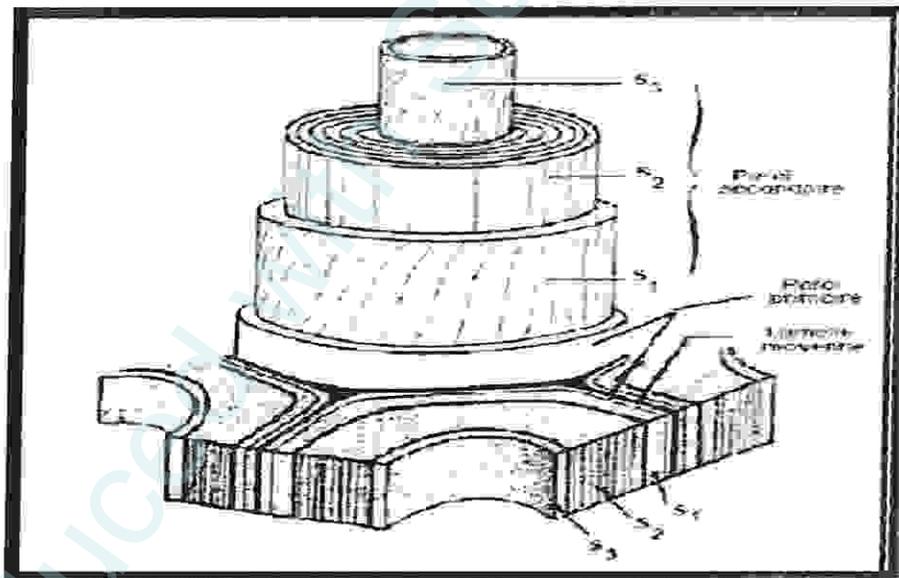


Figure 12: Vue perspective d'une paroi ligneuse" Roland. (1989)".

### II.3.2. Polysaccharides des animaux

La chitine est le principal élément structural de l'exosquelette des invertébrés, tels que les crustacés et les insectes, et également présent dans les parois cellulaires de la plupart des champignons et des nombreuses algues. Il s'agit d'un homopolymère de  $\beta$  (1 ; 4) en alternance des résidus de N-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) "Lezica et Quesada-Allue. (1990)". La chitine peut être convertis en dérivés solubles tels que le chitosane, chitine

carboxyméthylcellulose et glycochitin "Kurita. (2001)". Le chitosane est soluble dans les acides dilués. La fraction de nombre (%) des résidus de (GlcNAc) dans la chaîne polymère est désigné par degré d'acétylation (DA) et influence les propriétés physico-chimiques du chitosane, comme la solubilité, la réactivité, la biodégradabilité et la réponse cellulaire "Khor., Lim 2003; Freier et al. (2005)". Les glycosaminoglycanes sont des polysaccharides linéaires qui se composent d'une alternance de résidus d'acide uronique et hexosamine. Les espaces extracellulaires, notamment ceux des tissus conjonctifs tels que le cartilage, des tendons, la peau et les parois des vaisseaux sanguins, contient des collagènes et autres protéines incorporées dans un gel de type matrice qui est composé en grande partie de GAG. L'acide hyaluronique, également connu comme acide hyaluronique ou acide hyaluronique, est un élément important GAG du tissu conjonctif, le liquide synovial (liquide qui lubrifie les articulations) et le corps vitré de l'œil "Drury et Mooney. (2003)".

### II.3.3. Les polysaccharides microbiens

Les bactéries synthétisent plusieurs types de polysaccharides qui peuvent être classés en trois groupes selon leur localisation dans la cellule : la première groupe rassemble les polysaccharides du cytosol, ils servent de source de carbone et d'énergie à la cellule, le second concerne les constituants de la paroi tels que les acides téichoïques et les peptidoglycanes, le troisième groupe réunit les polysaccharides élaborés par la cellule et secrétés dans le milieu "Roger. (2002)". Parmi les polysaccharides microbiens :

La gomme gellane est un exopolysaccharide bactérien de poids moléculaire élevé. C'est un hétéropolysaccharide linéaire anionique composé de tétrasaccharide (1 ; 4)-L-rhamnose-bis (1 ; 3)-D-glucose-B (1 ; 4)-D-acide glucuronique-B (1 ; 4)-D- glucose comme une unité de répétition (tableau I). Dans son origine, ou à haute forme acyle, deux substituant acyle D-acétate et D-glycérate sont présents.

Les deux substituant sont situés dans le même résidu glucose. La forme haute acyl produit transparent, souple, élastique et flexible gels qui sont résistantes à la chaleur et de l'acide, alors que la forme faible acyl produit ferme, non-élastique des gels fragiles. Gel formation est due à une chaleur de transition de conformation réversible d'un état de simple macromolécules aléatoire à un état plus ordonné, où les macromolécules paire avec l'autre pour former des doubles hélices "Cascone et al. (2001)".

## II.4. Classification des polysaccharides

Les polysaccharides peuvent être classés sur la base de leur composition en monomères "Weil. (2001)". On distingue les homopolysaccharides et les hétéropolysaccharides selon qu'ils présentent un ou plusieurs types de monosaccharides. Les homopolysaccharides peuvent être classés en fonction de la nature de leur unité monosaccharides. Par exemple, les glucanes sont des polymères de glucose et les galactanes sont des polymères de galactose. Bien que les séquences monosaccharidiques des hétéropolysaccharides puissent être aussi variées que celles des protéines, elles ne sont généralement formées que de quelques types de monosaccharides qui alternent selon une séquence répétitive "voet. (2005)".

### II.4.1. Les homopolysaccharides

#### II.4.1.1. L'amidon :

L'amidon est un polysaccharide d'origine végétale. C'est la principale substance glucidique de réserve des végétaux supérieurs. Il représente une fraction pondérale importante des matières premières agricoles. On le trouve dans les organes de réserves des plantes telle que les céréales (30-80% de la matière sèche (ms)), les tubercules (60-90% ms), et les légumineuses (25-50%ms). L'amidon constitue la principale source d'énergie pour l'alimentation humaine et animale, c'est un composé nutritionnel abondant, renouvelable, peu coûteux, qui trouve dans les aliments de multiples fonctions comme épaississant, gélifiant, liant, matières sucrantes. L'amidon est également utilisé dans de nombreux secteurs industriels non alimentaires : la production papetière, l'industrie pharmaceutique, cosmétique, textile, etc. il est également devenu ces dernières années une matière première intéressante pour la production de matières plastiques renouvelables et biodégradables et se pose en candidat potentiel pour la fabrication de biocarburants "Davide. (2007)".

⚡ Au microscope, l'amidon se présente sous forme de petits grains à l'intérieur d'une cellule. Leur forme et leur dimension varient d'une espèce à l'autre "Alais, Linden et Miclo. (2008)".

✓ L'amidon: est un polymère du glucose  $C_6H_{10}O_5$ , composé de deux homopolymères de structures primaires différentes : l'amylose, macromolécule quasiment linéaire, et l'amylopectine, macromolécule très fortement ramifiée "Davide, (2007)".

✓ L'amylose : est un polymère linéaire constitué d'unités D-glucose liées par des liaisons de type  $\alpha$  (1-4) (figure 13). L'amylose native contient 500 à 6000 unités glucose selon l'origine botanique, répartie plusieurs chaînes dont le degré de polymérisation moyen est de l'ordre de 500 "Banks et Greenwood, (1975)". Cependant le nombre de ces liaisons est faible et celles-ci ensemble être fréquemment situées près de l'extrémité réductrice "Takeda et al. (1987)".

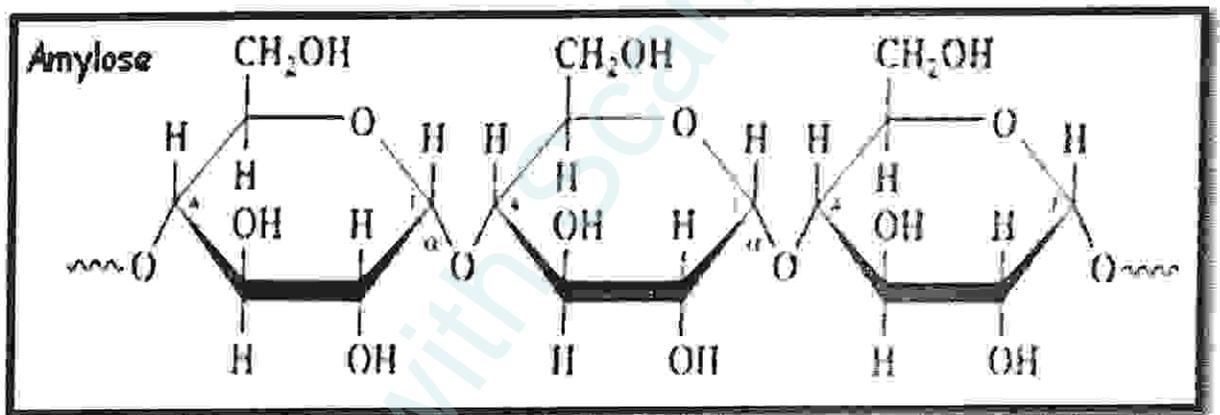


Figure 13: L'amylose est constitué d'unités D-glucose liées par des liaisons de type  $\alpha$  (1-4) "Horton et al. (1994)".

✓ L'amylopectine : contrairement à la chaîne linéaire d'amylose, l'amylopectine est un polymère hautement ramifié constitué de certaines de courtes chaînes d'unités glucose, reliées principalement par des liaisons  $\alpha$  (1,4) et par 5à6% de liaisons  $\alpha$  (1,6), responsables des ramifications (figure 14) "Davide, (2007)".

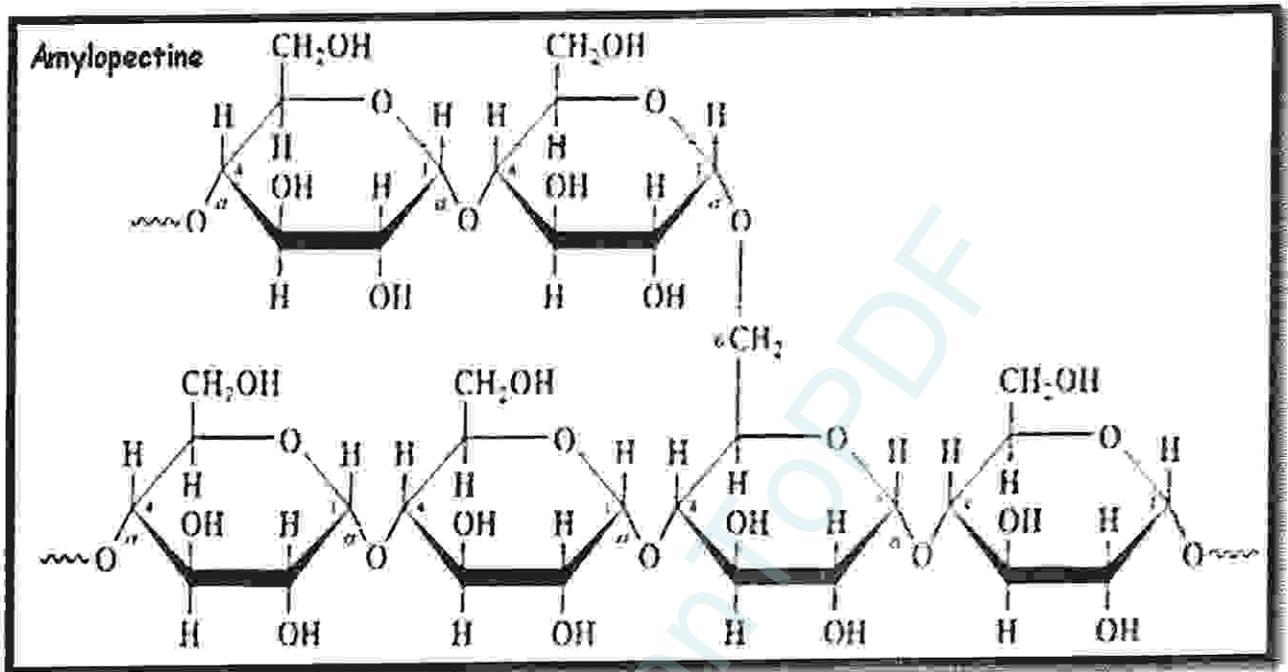


Figure 14: les unités glycosidique de l'amylopectine sont reliées par des liaisons  $\alpha(1,4)$  et par de liaisons  $\alpha(1,6)$ , responsables des ramifications [10].

L'amylose s'organise en une hélice droite à six glucoses par tour, il forme une zone amorphe moins bien organisée entre les différentes feuilles d'amylopectine, se dissocie en glucose assimilable sous l'action d'enzymes, les amylases, d'autant plus facilement s'il se trouve sous forme d'amylopectine qui est organisée en feuillets. En effet, la formation hélicoïdale ne favorise pas l'accessibilité de l'amidon aux enzymes [11].

#### II.4.1.2. Le Glycogène :

Le glycogène est un polymère de glucose semblable à l'amylopectine (figure 15 et 16), présent dans les muscles (la viande) et le foie des animaux. On qualifie le glycogène de sucre de réserve des animaux ; il est parfois appelé "amidon animal". C'est en effet sous cette forme que l'organisme mis en réserve les surplus de glucose "Alais, Linden et Miclo. (2008)"

Le glycogène est également trouvé chez certains végétaux mais avec un taux très faible. En présence de l'iode, le glycogène se colore en rouge-brun-violet. Suite à un repas riche en sucres, le sang risque de devenir dangereusement trop concentré en glucose. On dit alors que la glycémie augmente. Les cellules (foie et muscles surtout) transforment alors ces surplus de glucose en molécules de glycogène ce qui contribue à faire baisser la glycémie "Alais, Linden et Miclo. (2008)"

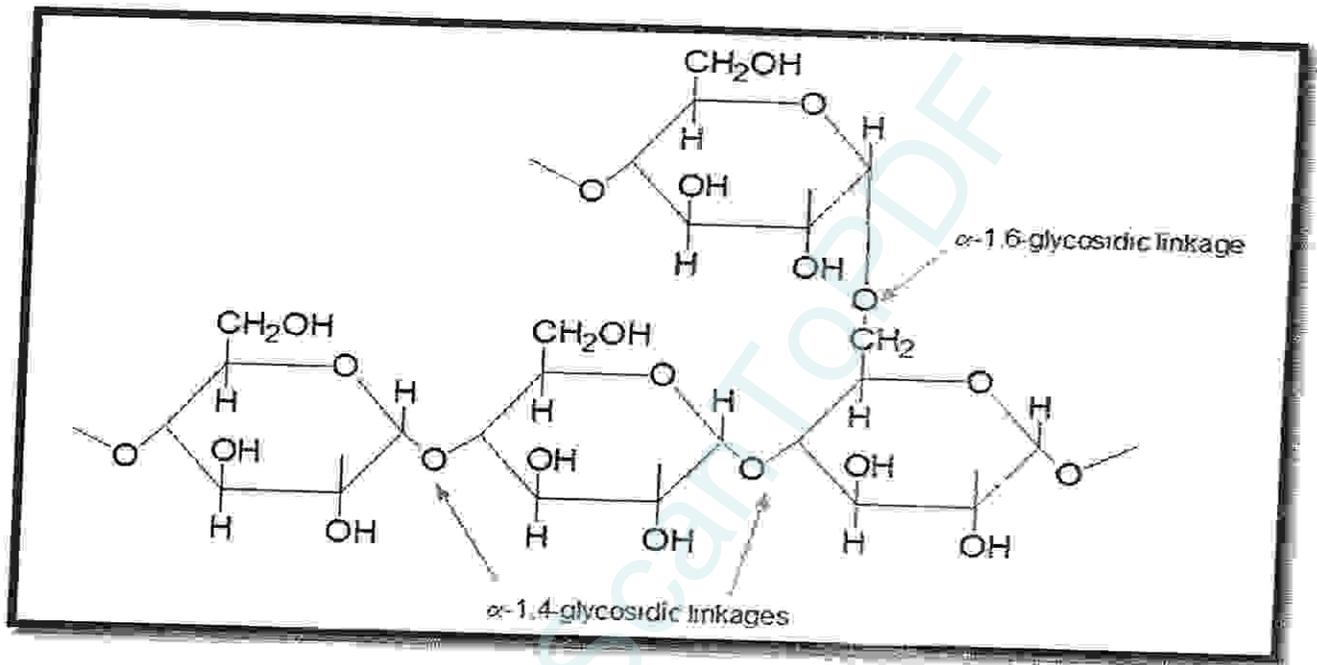
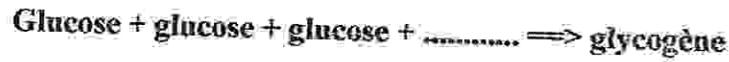
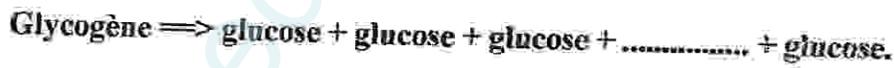


Figure15: la structure de glycogène [12].

Inversement, si le taux de glucose sanguin devient trop bas (après un jeûne de quelques heures ou une intense activité physique), le glycogène accumulé dans le foie peut se défaire de nouveau en glucose qui passe dans la circulation sanguine "Alais, Linden et Mico. (2008)"



Contrairement à l'amidon, le glycogène est soluble dans l'eau et dans le protoplasme cellulaire ; et il est insoluble dans l'alcool. La solubilité du glycogène dans l'eau est due à sa structure globulaire. Dans cette structure, les groupements hydroxyles hydrophiles sont disposés à l'extérieur de la maille globulaire ce qui les rend disponibles "Alais, Linden et Mico. (2008)".



Cependant, certains herbivores abritent aussi dans leur intestin des colonies de bactéries pouvant digérer pour eux une partie de la cellulose qu'ils consomment. Les enzymes responsable de cette hydrolyse sont appelées cellulases "Alais, Linden et Miclo. (2008)".

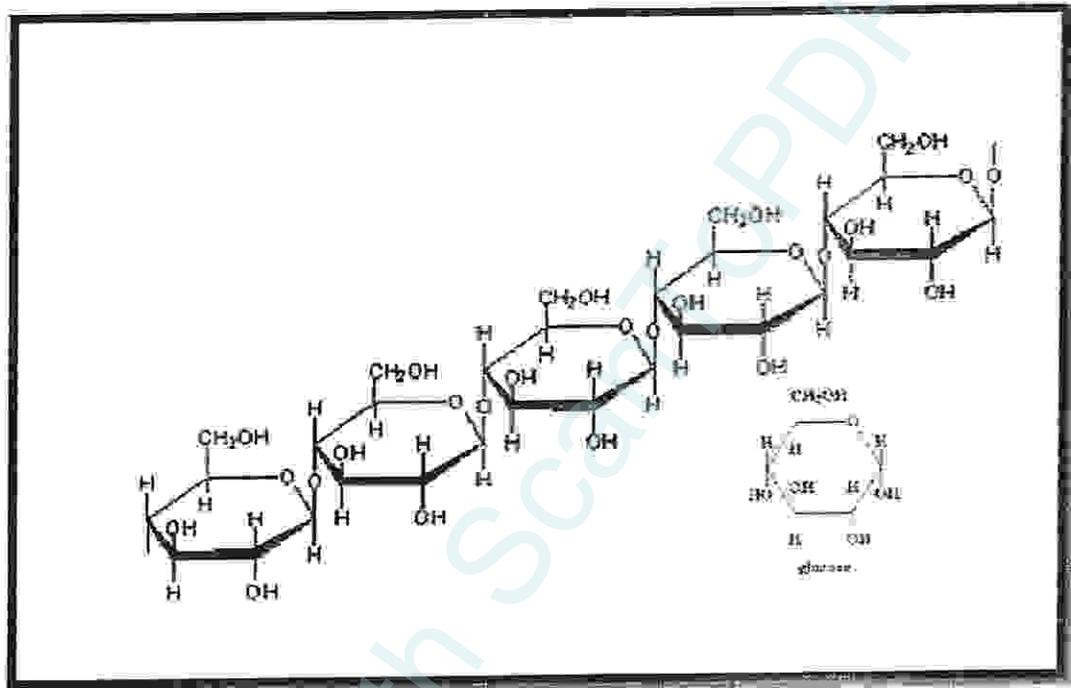


Figure17: la structure de la cellulose [13].

En raison de la structure orientée du polymère, les deux extrémités de la chaînes sont différentes et seule l'une d'elle présente un OH hémiacétalique à propriété réductrice "Guignard. (2000)".

La cellulose est utilisée à divers fins : industrie du textile, papeterie, industrie des explosifs (nitrocellulose), industrie des matières plastifiantes (acétate de cellulose), etc. Il constitue également une part importante de ce qu'on appelle les fibres alimentaires (parties non digestibles des aliments) et joue par conséquent un rôle important dans l'alimentation humaine "Alais, Linden et Miclo. (2008)".

#### II.4.1.4. La chitine :

C'est un polymère de la N-acétylglucosamine dont les molécules sont unies en enchainements linéaires par des liaisons  $\beta$  (1-4) (figure18). Associée à des sels minéraux et à

des protéines, elle constitue l'exosquelette des arthropodes et de certains champignons parasites comme le fusarium "Weil. (2001)".

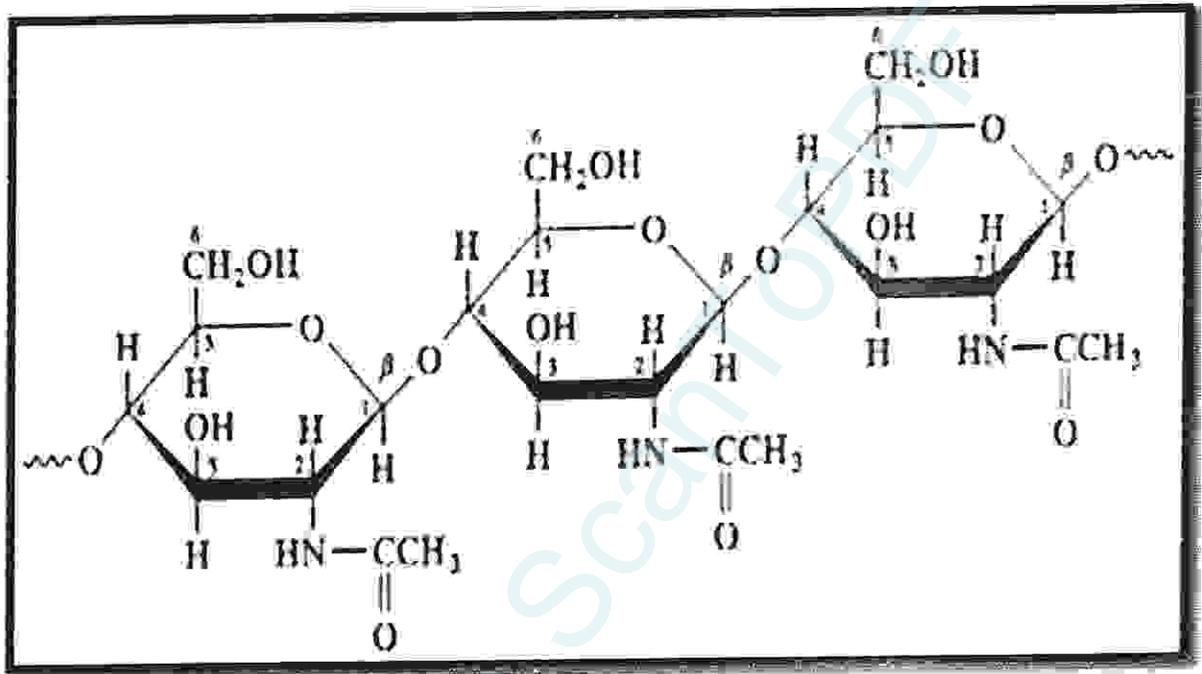


Figure 18: les liaisons entre les glucoses de la chitine sont de type  $\beta$  (1-4) [14]

La chitine est généralement durcie et rigidifiée par des dépôts de carbonates de calcium ( $\text{CaCO}_3$ ) [15]. Ce composé organique est généralement bien supporté par les tissus biologiques et est donc utilisé en cosmétique ou dans le traitement des brûlures. En chirurgie, il est utilisé pour les fils chirurgicaux en raison de sa flexibilité, il est également utilisé pour filtrer les eaux usées : la chitine forme des chaînes ionisables qui permettent de fixer les éléments organiques en suspension [16].

#### II.4.1.5. Le dextrane :

Est un polysaccharide ramifié bactérien, produit à partir de saccharose par l'intermédiaire de l'action d'une enzyme dextrane "Naessens et al. (2005)". Consistant en une liaison  $\alpha$  (1 ; 6) en alternance des résidus D-glucose avec un certain degré de ramification par une (1 ; 3) des liens (figure 19). Le poids moléculaire et le degré de ramification est dépendant de la source de dextrans et peut varier de 0,5 à 60%. Tant le degré de ramification et de la distribution de poids moléculaire affecter sa physico-chimiques propriétés "Mehvar. (2000)".

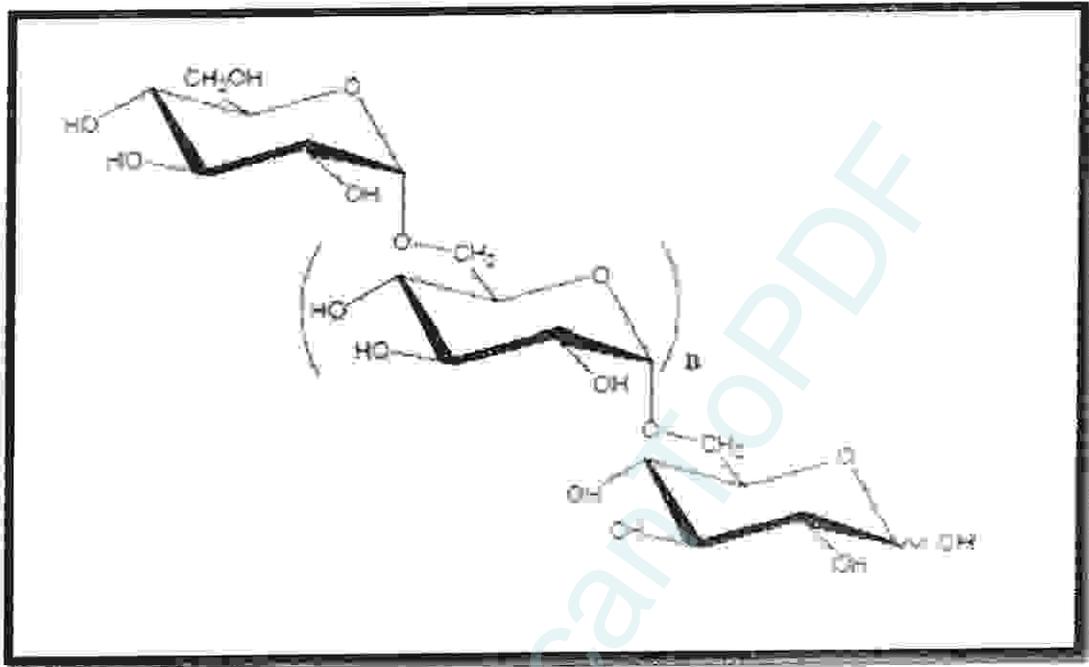


Figure 19: structure de dextrane [17]

## II.4.2. Les hétéropolysaccharides

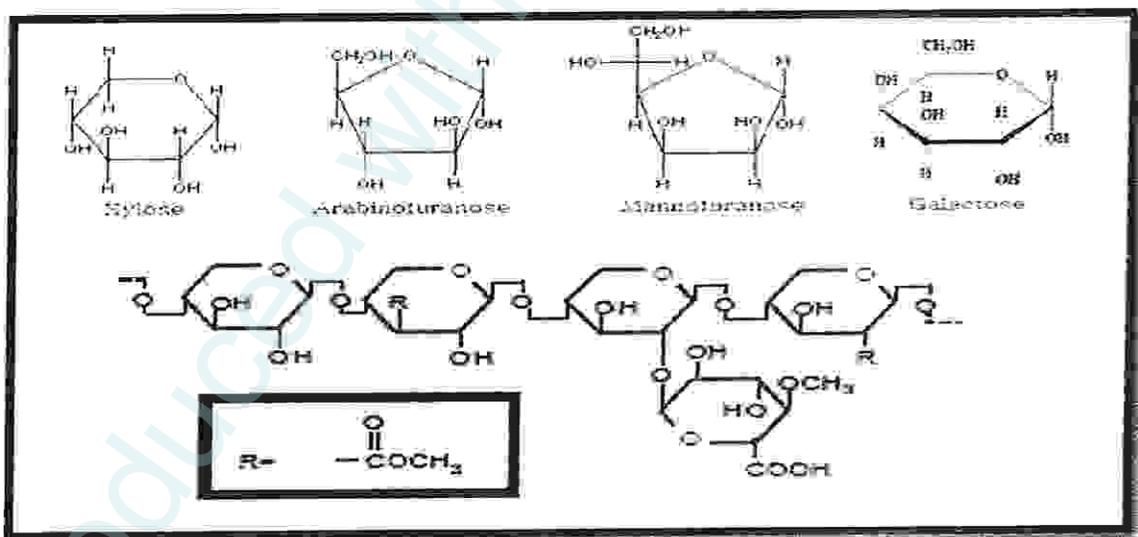
Hétérogènes (hétéro polysaccharides) résultant de la condensation de différents types de monosaccharides. La nomenclature systématique mentionne rarement les configurations anomériques. Le nom est formé des préfixes énantiomériques, des noms des sucres classés par ordre alphabétique, précédant le nom de l'unité monosaccharidique constituant la chaîne principale se terminant par le suffixe -ane. Dxylogalacturonane, la chaîne principale est composée d'acide galacturonique et la chaîne latérale est composée de xylose "Brudieux. (2007)". Parmi les hétéropolysaccharides :

### II.4.2.1. Les hémicelluloses :

En général elles sont constituées de chaînes moléculaires plus courtes avec un degré de polymérisation souvent inférieur à 200. A l'origine, les hémicelluloses désignent des polysaccharides pariétaux alcalin solubles ; cependant certains polysaccharides, tels que les arabinanes et les arabinogalactanes sont extraits par l'eau. Donc, par extension, les hémicelluloses regroupent tous les polysaccharides qui ne sont ni cellulosiques, ni pectiques, présents dans les parois cellulaires végétales "Brudieux. (2007)".

Les hémicelluloses sont formées d'une chaîne de monosaccharides liés par des liaisons glycosuriques (Figure 20) résultant de la condensation d'un hydroxyle hémiacétalique d'un ose avec un hydroxyle alcoolique d'un autre. Cet enchaînement peut être constitué d'un seul type de monomère (homopolysaccharide) ou de plusieurs types différents (hétéro polysaccharide). Par hydrolyse acide ou enzymatique, les hémicelluloses libèrent des hexoses (glucose, mannose, galactose), des pentoses (xylose, arabinose), des désoxyhexoses (fructoses et rhamnose) et des acides uroniques (acide glucuronique et son dérivé 4-O-méthyle, acide galacturonique). Les liaisons qui unissent ces motifs sont elles-mêmes variées "Brudieux. (2007)".

Les hémicelluloses sont constituées par un axe osidique principal, le suffixe -ane désignant la nature de cet axe ; par exemple, les xyloglucanes sont construits à partir d'une chaîne de glucose, substitué par des unités xylose. Cette chaîne principale peut être ramifiée par des chaînes latérales, qui empêchent le rapprochement des chaînes et donc l'arrangement cristallin "Brudieux. (2007)".



#### II.4.2.2. Les pectines :

Ce sont les constituants essentiels de la lamelle moyenne à la base du « ciment » qui réunit les cellules entre elles.

La structure principale des pectines est formée de chaînes linéaires faiblement polymérisées d'acides galacturoniques liés en  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4), appelé acide polygalacturonique, sur lesquelles s'insèrent des résidus de L-rhamnose. Cette zone est aussi qualifiée de lisse (« smooth region ») (figure21). Chaque unité rhamnose introduit dans la chaîne un 3I coude et confère donc à l'ensemble une configuration en zig-zag. Des chaînes latérales de natures diverses, arabinanes, galactanes et arabinogalactanes sont aussi greffées sur le squelette rhamnogalacturonique, d'où la grande diversité de ces polymères. Cette structure ramifiée est aussi appelée zone chevelue (« hairy région »). Les fonctions acides sont souvent estérifiées par des groupements méthyles ou salifiées par des ions monovalents ou divalents tels que  $K^+$ ,  $Na^+$  et  $Ca^{2+}$  "Brudieux. (2007)".

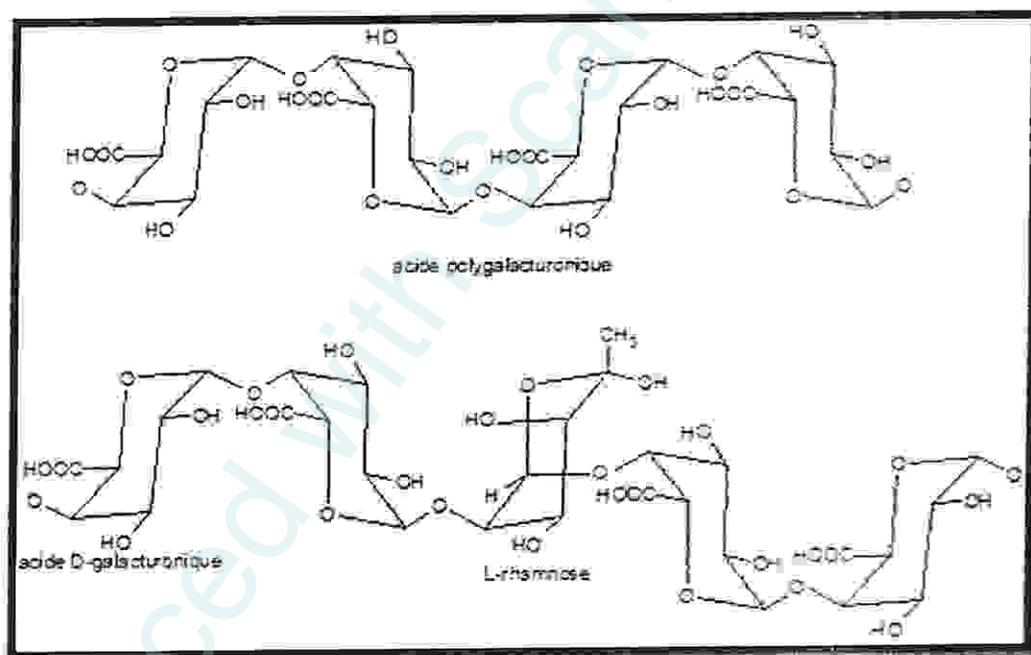


Figure21: la structure de pectines [17]

La solubilité des substances pectiques dépend de leur masse moléculaire, de la présence de chaînes latérales, mais aussi et surtout du degré de méthylestérification et de la distribution de ces groupements méthyles. Les pectines sont classées suivant leur mode d'extraction, soit à l'eau chaude pour les pectines hautement méthylestérifiées, soit par de agents chélateurs de cations divalents (EDTA, oxalate d'ammonium) pour les pectines faiblement méthylestérifiées et à l'acide dilué à chaud pour la protopectine (acide polygalacturonique) "Brudieux. (2007)".

## II.5. Etude fonctionnelles des polysaccharides

La diversité structurale des polysaccharides quelle que soit leur origine (animale, végétale ou microbienne) confère à ces macromolécules de nombreuses activités biologiques "Collic-Jouault et al. (2003)".

Les polysaccharides d'origine végétale génèrent d'ordinaire des bienfaits thérapeutiques en particulier permettent de renforcer l'efficacité du système immunitaire, surtout que ce système décline avec l'âge, et les premiers signes de ces épuisements apparaissent lorsque le thymus commence à s'atrophier juste après la puberté [18]. Parmi les effets biologiques des polysaccharides [18] :

- \* Action antivirale.
- \* Neutralisation des effets secondaires de la chimiothérapie.
- \* Inhibition de la croissance des tumeurs.
- \* Action immunostimulante du système immunitaire.
- \* Action anti-inflammatoire.

### II.5.1. Activité antivirale :

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les invasions microbiennes. Elle s'exerce à travers l'activation des macrophages, leur efficacité dépend la capacité à communiquer avec les neutrophiles et avec d'autres cellules du système immunitaire, pour neutraliser une infection [19].

Des substances comme les polysaccharides sont capable d'activer les propriétés défensives des macrophages. Les cellules naturelles tueuses qui détruisent les cellules infectées par les organismes pathogènes [19].

Dans un grand nombre d'études *in vitro* et *in vivo*, Le fucoïdane (figure22) qui est un polysaccharide sulfaté isolé à partir d'algues brunes a la capacité d'inhiber les virus comme l'herpès, le VIH et le cytomégalo virus humain. Les polysaccharides n'agissent pas directement comme virucide. Il semble plutôt qu'il bloque les récepteurs extracellulaire de la cellule hôte qui utilisés par les virus pour pénétrer à l'intérieur de la cellule [19].

Le fucoïdane apporte une protection significative contre l'infection par le virus de l'herpès "Zeitlin et al. (1997)". Le fucoïdane inhibe également l'enzyme transcriptase reverse que le VIH utilise pour se multiplier dans la cellule hôte [19].



Figure22 : l'algue brune [19].

Les polysaccharides d'*Astragalus* induisent *in vivo* la production endogène d'interféron et potentialisent ses actions dans les infections virales. Des souris prétraitées avec de l'*Astragalus* puis exposées au virus Coxsachie B3, au virus japonais de l'encéphalite ou virus Sendai, ont des niveaux d'interféron et une production de macrophages significativement plus importants que ceux des animaux non prétraités "Yoshida et al. (1997)".

### II.5.2. Neutralisation des effets secondaires de la chimiothérapie :

Les polysaccharides d'*Astragalus* augmentent la résistance aux effets immunosuppresseurs des médicaments de chimiothérapie tout en stimulant la production par les macrophages d'interleukine-6 et de facteur nécrosant des tumeurs "Yoshida et al. (1997)".

L'administration des polysaccharides du *Cordyceps sinensis* à des patients atteints du cancer du poumon soumettent à une chimiothérapie ont permis de réduire la taille des tumeurs. Elles ont améliorés la tolérance au chimiothérapie chez la majorité des sujets souffrant différents types de cancer. "Zhou. (1988)".

L'échinacée stimulera les fonctions immunitaires de personnes qui manieront la chimiothérapie, cette dernière ayant comme effet secondaire d'inhiber l'activité des globules blancs (en plus d'en diminuer le nombre, ainsi que l'activité du thymus) [20].

### II.5.3. Activité anti-tumorale et immunostimulante

La stimulation du système immunitaire sous l'effet des différents polysaccharides extraits de nombreuses plantes utilisées dans la médecine traditionnelles de diverse population, peut contribuer à l'immunothérapie anticancéreuse "Chihara et al. (1987)".

L'effet immuno-anticancéreuse des polysaccharides peut être due à l'induction de l'activité phagocytaire "Ohno et al. (1986)", à l'activation des cellules T cytotoxiques "Sergeen et al. (1985)" et surtout à la stimulation des cellules NK via les lymphocytes T "Bendjeddou et al. (2007)". Cela nécessite l'induction de la production et la sécrétion de plusieurs cytokines telles que L'IL2, L'IL1, TNF $\alpha$  et TNF $\gamma$  "Misuro. (2000)".

Ohno et al. (1987) montrent que le grifolane agit indirectement sur les tumeurs cellulaires. Il active certains systèmes immunitaires qui vont s'opposer à la prolifération tumorale. En effet, le grifolane active les cellules naturelles de défense, les macrophages cytoplasmiques et les cellules T cytotoxiques. Il semble que le grifolane agit au stade de reconnaissance de la tumeur, donc il peut être associé à d'autres thérapies (chimiothérapie, chirurgie, vaccination) et il peut être utilisé à titre prophylactique ce qui exalterait son efficacité lors du traitement.

*In vitro*, le prétraitement avec de l'arabinogalactane renforce la cytotoxicité des cellules naturelles tueuses contre les cellules tumorales K562. Cet effet s'exerce à travers la potentialisation du réseau de cytokines et avant tout par une augmentation de la libération de gamma interféron "Hauer et al. (1993)". *In vivo*, le prétraitement avec l'arabinogalactane réduit les métastases hépatiques et prolonge la survie. "Hagmar et al. (1991)". Ces données suggèrent que l'arabinogalactane pourrait constituer un adjuvant efficace aux traitements anticancéreux.

Les tumeurs métastatiques sur le foie sont plus courantes que sur tout autre organe, probablement en raison de la spécificité de la cellule tumorale pour les sites de récepteurs « lectine-like » trouvés dans le parenchyme hépatique. Des études animales ont démontré la capacité de l'arabinogalactane à inhiber ou bloquer les sites des récepteurs de la lectine, réduisant ainsi la colonisation du foie par les cellules tumorales et augmentant le temps de survie des sujets "Beuth et al. (1988)".

Le *Cordyceps sinensis* (champignon médicinal) pourrait être utile dans le traitement du cancer, comme adjuvant à la chimiothérapie, à la radiothérapie et à d'autres traitements traditionnels et conventionnels du cancer. Des études *in vitro*, ont montré que le *Cordyceps* est cytotoxique pour des cellules cancéreuses, particulièrement sur le carcinome pulmonaire, le mélanome, la leucémie et le cancer du côlon "Zhou. (1998)".

Le fucoidane, administré par voie orale ou injecté par voie intraveineuse ou dans la cavité du péritonéale, a donné un effet anticancéreux marqué *in vivo*. Cet effet a été observé sur plusieurs modèles d'animaux atteints de différents types de cancers, comme la leucémie et le cancer du sein. Le fucoidane semble agir par deux mécanismes : l'apoptose qui provoque la destruction de certains types de cellules cancéreuses en croissance rapide et en détruisant directement des cellules cancéreuses sans affecter les cellules saines. Il agit aussi en activant les lymphocytes T et les cellules NK "Maruyama et al. (2006)".

A côté des différents principes actifs extraits des plantes médicinales et qui ont démontré une activité immunostimulante, les polysaccharides présentent un certain nombre d'intérêts thérapeutiques nouveaux et très promoteurs principalement pour la lutte anticancéreuse par leur pouvoir immunostimulant "Flandroy. (1996), Franz. (1989)".

L'arabinogalactane de mélèze pourrait avoir la capacité de renforcer la réponse immunitaire aux infections bactériennes par stimulation de la phagocytose, ou par opsonisation bactérienne. Cela semble particulièrement vrai pour l'infection par des organismes à Gram-négatif comme *Escherichia coli* ou des espèces *Klebsiella*. "Uchida et al. (1992)". De nombreuses maladies chroniques sont caractérisées par une diminution de l'activité des cellules tueuses naturelles. Elles incluent le syndrome de fatigue chronique, l'hépatite virale, le VIH/sida et des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque.

La stimulation de l'activité des cellules naturelles tueuses par l'arabinogalactane de mélèze a été associée à une guérison dans certains cas de fatigue chronique. "Jiao et al. (1999)".

L'effet immunomodulateur de L'Astragalus s'exerce à partir d'une augmentation de nombre de cellules souches dans la moelle osseuse et le tissu lymphatique, et favorise leur développement en cellules immunitaires actives. Il semble aider à faire passer les cellules immunitaires d'un stade « de repos » à une très grande activité. Il aide également l'organisme à produire de l'immunoglobuline et stimule les macrophages. L'Astragalus peut également aider à activer les cellules naturelles tueuses et les lymphocytes T. "Wang. (1989)". Chez les souris, l'administration orale d'Astragalus stimulent plusieurs aspects de l'immunité. Les polysaccharides de cette plante potentialisent l'activité anti tumorale des interleukines-2 et l'activité des monocytes, ils améliorent la prolifération des lymphocytes des sujets normaux et de patients atteints de cancer, ils renforcent l'activité des cellules naturelles tueuses chez des sujets normaux et chez des patients souffrant d'un lupus systémique érythémateux. "Zhao. (1992)".

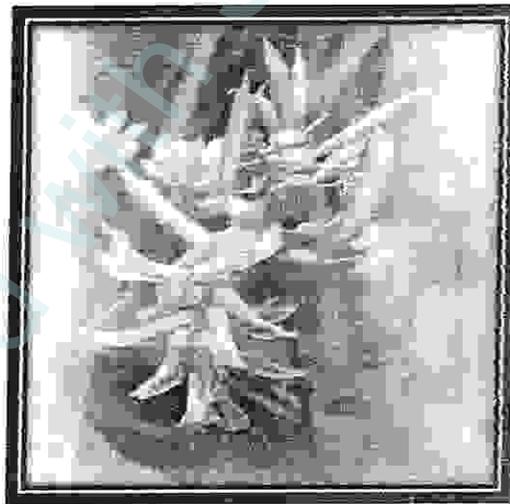


Figure 23 : la plante d'Astragalus [21].

Le *Cordyceps sinensis* (champignon médicinal) a des propriétés immunomodulatrice. Il stimule le système immunitaire en augmentant le nombre de cellules tueuses naturelles NK, de cellules T helper ainsi que les niveaux d'interleukine-1, de facteur alpha nécrosant tumoral et d'interféron gamma. "Xu et al. (1995)".

L'acemannan, un Polysaccharide complexes survenant uniquement dans l'aloès, le ginseng et les champignons, renforce le système immunitaire en activant les phagocytes, et les cellules tueuses et la production des anticorps. En outre, cette substance facilite la

désagrégation de protéines étrangères, lesquelles sont souvent à l'origine d'allergies, dans le gros intestin [22].

L'extrait aqueux de ginseng fait croître de manière dose-dépendante la production d'anticorps dans les réponses immunitaires primaire et secondaire lors de l'immunisation avec l'érythrocyte de mouton comme. Cet extrait favorise l'activité des macrophages et la stimulation des NK. Il induit aussi la production d'interférons chez des animaux sains non immunisés. "Goetz et al. (2009)". In vitro, le ginseng provoque une production d'interférons par les lymphocytes "(Gupta. (1980)., Singh. (1983 et 1984)., Benxiang. (1985))".

### II.5.5. Action anti-inflammatoire :

Les polysaccharides d'origine végétale ont des propriétés anti-inflammatoires, ils peuvent agir à plusieurs niveaux de la réaction inflammatoire et donc participent au traitement de plusieurs maladies inflammatoires aiguë et chronique tel que l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, la bronchite.

Le gingembre, *Zingiber officinale* (figure25) est utilisé en médecine asiatique pour traiter les inflammations et les rhumatismes. Les extraits du rhizome du gingembre sont de puissants inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, comme ils inhibent la production du TNF- $\alpha$  en agissant sur l'expression des gènes "Setty et Sigal. (2005)".

Les extraits organique et aqueux du gingembre inhibent la production du LTB<sub>4</sub> (leucotriène B<sub>4</sub>) et de la PGE<sub>2</sub> (prostaglandine E<sub>2</sub>) par les neutrophiles humains "Koo et al. (2001) ; Thomson. (2002) ; Faivre et al. (2006) ; Lantz et al. (2007)". Le gingerol et le shogaol inhibent principalement l'activité de la 5-lipooxygénase et de la cyclooxygénase, enzymes catalysant la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines respectivement à partir de l'acide arachidonique "Thomson. (2002) ; Setty et Sigal. (2005) ; Faivre et al. (2006) ; Shukla et Singh. (2006)".

Certaines études ont également prouvé que le [6]-gingerol présent dans l'extrait aqueux "Koo et al. (2001) ; Ahui et al. (2008)" et hydroalcoolique du gingembre est pourvue de propriétés anti-histaminiques, en inhibent la formation de l'œdème induit chez le rat par

l'histamine et la sérotonine "Matsuda et al. (2002) ; Penna et al. (2003)". Sachant que l'histamine, la sérotonine augmentent le flux sanguin local et la perméabilité vasculaire induisant l'exsudation plasmatique et la formation d'un œdème "Rankin. (2004)".

Les résultats apportés par une autre étude montrent que les extraits, éthanolique et aqueux du gingembre possèdent un effet anti-œdémateux est pourvu d'un effet anti-inflammatoire important qui est probablement dû à la combinaison entre les différents effets de la diminution de la perméabilité vasculaire, l'inhibition de la libération des médiateurs pro-inflammatoire et la migration des neutrophiles "Okoli et al. (2006)".

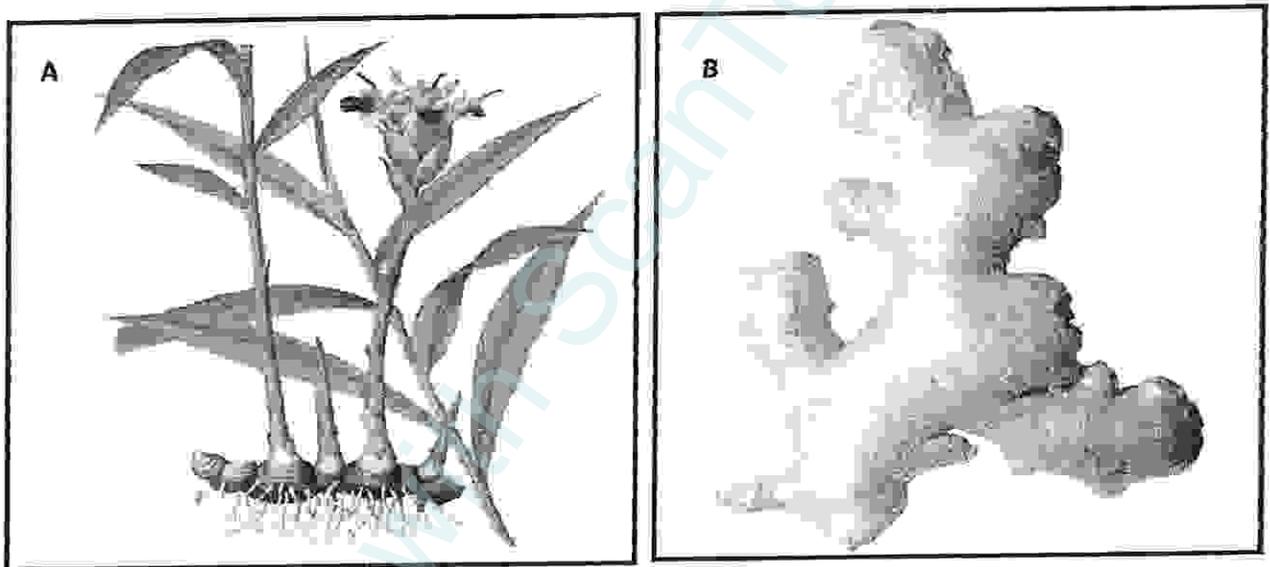


Figure 24: Zingiber officinale. A. La plante entière. B. Le rhizome "Faivre et al. (2006)".

Ainsi que l'extrait alcoolique du *MATRICARIA RECUTITA (CHAMOMILLA)* exerce un effet anti-inflammatoire en inhibant la formation de œdème de la patte de souris induit par l'huile de croton, infiltration leucocytaire" Wnyts. (2003)".

Dans une autre étude a montré que les polysaccharides d'Aloe Vera ont des propriétés anti-inflammatoires, stimulent la formation de lymphocytes et de fibroblastes dans la peau et dans le tissu conjonctif (cicatrisation). En outre, on a observé un effet anti-œdémateux des polysaccharides sur l'homme, dû probablement à leur capacité de retenir de l'eau [22]. Les effets anti-inflammatoires d'extraits d'alvoès ont été largement démontrés chez l'animale et sur culture cellulaire, le mécanisme d'action viserait à inhiber la voie de dégradation de l'acide arachidonique en agissant sur la cyclooxygénase "Shale et ses collaborateurs (2005)". Les effets cicatrisants d'un gel d'aloès favorisant le rétablissement de la

microcirculation sur des brûlures du second degré ont été mis en évidence chez le rat, ainsi qu'une action stimulante de la synthèse du collagène et de la cicatrisation [22].

*Arnica montana* (*Arnica*) est également très utilisée par les occidentaux pour le traitement des œdèmes et des meurtrissures. Son effet anti-inflammatoire revient à ces sesquiterpènes lactones tel que le helenaline et le dihydrohelenaline qui inhibent l'activation du facteur de transcription du Facteur nucléaire kappa-B, implique dans la transcription de médiateurs pro-inflammatoires "Wiart. (2006)".

*Harpagophytum procumbens* (*griffe du diable*) est une plante issue de la médecine traditionnelle africaine. Son activité anti-inflammatoire a été largement investiguée *in vivo* et *in vitro*. Cette plante réduit significativement l'œdème de la patte induit par le Carrageenan "Catelan et al. (2006)". Elle inhibe la production du TNF- $\alpha$  par les monocytes humains. Elle réduit également la production de la myeloperoxydase par les neutrophiles et bloque la synthèse de la prostaglandine E2 "Setty et Sigal. (2005)".

La plus part des plantes médicinales utilisées comme des anti-inflammatoires agissent en inhibant les cyclooxygénase et 5-lipoxygénase. Ces deux enzymes sont la voie central de la production des thromboxanes, prostaglandines et leucotriènes "Borchers et al. (2000)".

La plante médicinale *Biophytum petersianum* Klotzsch (Oxalidaceae) est employée comme traitement contre douleurs, l'inflammation, l'ulcère gastrique, la fièvre et les blessures. Les fractions des polysaccharides pectiques obtenus à partir de l'extrait d'eau chaude de la partie aériennes de la plante (BP1002 et BP1002-I à IV) ont une activité immunostimulantes suite à l'activation des leucocytes. Les macrophages et les cellules dendritiques sont activés par le BP1002, tandis qu'il ya une faible réponse pour les cellules T, B et NK "Inngjerdingen et al. (2008)".

Les polysaccharides pectiques isolés de différents types de plantes médicinales peuvent agir sur les deux types de la réponse immunitaire, naturelle et adaptative, de la fixation du complément jusqu'à la prolifération des lymphocytes B "Han et al. (2006)".

### III.1. Généralité:

La médecine alternative ou la phytothérapie est l'art de guérir par les plantes, elle est aussi la connaissance et l'utilisation de leurs propriétés thérapeutiques "Sionneau P. (2006)". La phytothérapie suscite actuellement un renouveau d'intérêt, son efficacité est prouvée et elle est toujours vue comme un remède surtout utilisé par la population rurale à travers le monde "Benarous K. (2007)".

Les plantes médicinales sont douées de cette efficacité à cause de ses métabolites secondaires ou ses principes actifs: les composés polysaccharidiques, les phénols, les alcaloïdes, les huiles essentielles... Notre pays est riche de ce type de plantes qui sont utilisées en médecine traditionnelle "Benarous K. (2007)".

### III.2. Avantages de la phytothérapie:

L'ethnobotanique est une discipline scientifique dont le but est de mieux connaître les pharmacopées traditionnelles utilisées dans certaines régions. L'inventaire partiel établi dans divers pays par l'Organisation mondiale de la Santé répertorie environ 20 000 plantes médicinales. Parmi les 250 000 espèces de plantes que compte actuellement notre planète, moins de 10% ont fait l'objet d'analyses chimiques fines pour détecter d'éventuels principes actifs. Une étude plus systématique des plantes médicinales pourrait se traduire par la découverte de nouveaux médicaments utilisables "Larousse Encyclopédie MEMO. (1999)".

Les substances contenues dans les plantes sont de nature chimique variée ; certaines sont solubles dans l'eau, d'autres dans l'alcool éthylique, d'autres encore dans l'huile. À partir des plantes médicinales, on peut obtenir différentes préparations : infusions, décoction, macération dans l'alcool (teinture) ou dans l'huile (extraction huileuse, plus rare), etc. Les plantes peuvent aussi être consommées entières, fraîches ou sèches. Les sèves et sécrétions sont également utilisées dans certains cas. Il est enfin possible d'en extraire chimiquement des principes actifs en vue de leur utilisation thérapeutiques [23].

Certaines plantes sont inoffensives, mais d'autres sont toxiques et ne sont utilisées que sous des formes bien contrôlées, exclusivement commercialisées en pharmacie. L'emploi inconsidéré de plantes cueillies dans la nature peut aboutir à des intoxications graves, voire mortelles "Larousse Encyclopédie MEMO. (1999)".

### III.3. Les plantes médicinales:

En botanique et en pharmacie, les plantes médicinales sont reconnues pour offrir, par leur administration, un effet bienfaisant et thérapeutique sur l'organisme. Employées depuis la plus haute antiquité, souvent en relation avec des pratiques magiques, leurs propriétés réelles ont, à toute époque, été exagérées, ou niées, ou déformées selon les croyances en vigueur.

A l'époque moderne, les progrès de la biochimie et de l'analyse organique, ainsi que ceux de la physiologie végétale, ont permis de commencer un tri scientifique dans la masse des actions attribuées aux simples, détruisant certaines légendes, mais établissant solidement certains usages empiriques anciens. Il est assuré que, pour obtenir des résultats utiles, il convient de se documenter au moyen d'ouvrages sérieux en vue de l'identification botanique des plantes choisies et de la vérification de leurs propriétés : certaines espèces ont des actions parfois différentes, et même contraires de celles qui leur avaient été attribuées traditionnellement. Même pour les plantes médicinales qui répondent bien à leur renommée, le choix des variétés, celui du terrain sur lequel elles poussent, de la saison ou de l'heure du jour où on les cueille, sont des facteurs très importants, pouvant modifier la teneur en principes actifs physiologiquement "Universalis. (2006)".

La plante saharienne utilisée dans cette recherche est de famille *Zygophyllacées*, nous avons cherché si l'extrait d'eau chaude de cette plante possède le pouvoir inhibiteur de l'inflammation ou non.

### III.4. Etude de la plante utilisée:

Une cure de plantes peut apporter les bienfaits que le malade en attend. Et ces bienfaits sont nombreux et incontestables au vu des nombreux témoignages recueillis sur les gens dont la santé s'est améliorée.

En Algérie, les plantes jouent un rôle très important dans les traditions thérapeutiques et la vie des habitants. Parmi ces plantes, *Tetraena gaetula*, est utilisée le plus souvent pour traiter le diabète.

### III.4.1. Description botanique

Le *Zygophyllum geslini* est une Zygophyllacées vivace de la classe des Magnoliopsides, de l'ordre des Sapindales (tableau5) " Ozenda. (1977)". Un arbuste éternel de la taille intermédiaire, 50 cm, boisée à la base. Ramifications intenses des branches. Les jeunes pousses sont minces et sont couvert de poils blancs. Les feuilles sont petites, avec deux folioles charnues (stipules) à la base, également couverte de poils blancs. Les fleurs, concernées un petit pédoncule velu, sont minuscules (5 millimètres.), ovoïde, avec 5 pétales blancs. Le fruit a une base tubulaire qui s'élargit vers le dessus avec cinq lobes et est approximativement 2 cm. Longtemps (Figure 26)" Rimbau et al. (1999).

Il fleurit habituellement au printemps, mais a été observé en fleur pendant l'automne" Rimbau et al. (1999)"

Tableau 5 : La classification botanique de *Tetraena gaetula* " Rimbau et al. (1999)"

| Classification |  |
|----------------|--|
| Règne :        | <i>Plantae</i>                                   |
| Famille :      | <i>Zygophyllaceae</i>                            |
| Genre :        | <i>Tetraena</i>                                  |
| Espèce :       | <i>Tetraena gaetula</i>                          |
| Sous-espèce :  | <i>Tetraena gaetula</i> subsp. <i>waterlotii</i> |

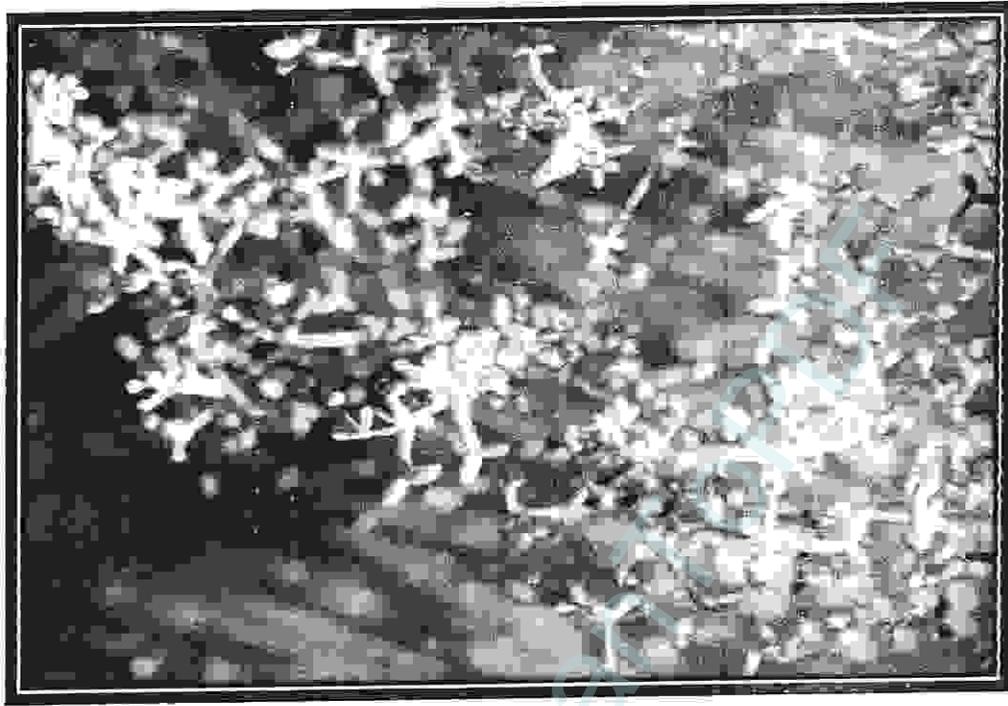


Figure 26 : la plante de *Tetraena gaetula* " Rimbau et al. (1999)".

### III.4.2. Écologie:

*Gaetulum Zygothellum* est une espèce très répandue dans le sud du Maroc et de la Sahara algérien du Nord-Ouest. Plusieurs espèces du même genre partagent avec le *Gaetulum Zygothellum* vernaculaire de «aggaya» telles que *Z. album*, *Z. cornutum*" Baba Aïssa. (1999)". Le *Gaetulum* de *Zygothellum* se développe sur arénacé ou glaiseux sols dans les salines et les planchers plats d'oued. C'est un bon représentant des espèces salines d'un pâturage en terre ouverte. L'usine se développe en conditions climatiques graves avec des précipitations moyennes de 100 millimètres. /year " Rimbau et al. (1999)".

### III.4.3. Partie utilisée:

Les feuilles et les fleurs sont rassemblées au printemps et automne et préparées comme infusion, une décoction, une poudre et mélangées à d'autres usines. Une décoction des feuilles sèches, ou les feuilles en poudre, et une infusion des fleurs sont les moyens principaux de la préparation. Elle est prise de vive voix et extérieurement employée" Rimbau et al. (1999)".

### III.4.4. Constituants:

Les tests phytochimiques qui ont réalisés sur *Tetraena gaetula*, sont trouves que cette plante est composé de trois éléments principaux :

- ✓ **Les flavonoïdes** : qui sont testés par quelques gouttes d'HCl concentré et une quantité de tournures de magnésium ou La présence des flavone aglycone est confirmée par l'apparition d'une couleur rouge ou orange " *Karumi et al. (2004)*".
- ✓ **Les tanins** : ces éléments sont testés par la solution de FeCl<sub>3</sub> à 2% et un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration bleue-noire et un précipité " *Karumi et al. (2004)*".
- ✓ **Les saponosides** : le teste phytochimique est réalisé par plusieurs réactifs telle que la solution chloroformique, l'acide sulfurique concentré et... La formation d'une mousse persistante confirme la présence des saponosides " *Karumi et al. (2004)*".

Plus de ces éléments, *Tetraena gaetula* contient aussi d'autre composant (tableau 6).

### III.4.5. Utilisation traditionnelle et locale:

Elle est employée pour le diabète, l'eczéma et le foie et la douleur abdominale, et est un homéostat" *Rimbau et al. (1999)*".

Les têtes de fleur sèches sont utilisées pour faire à boisson régénératrice ou supplémentaire au thé. Formant les pâturages étendus, il est apprécié par des troupeaux de chèvres et de chameaux" *Rimbau et al. (1999)*".

Ses propriétés antidiabétiques sont bien connues par les nomades dans le domaine de sa distribution (Sahara du nord-ouest). Dans la région de DR et de Tarfaya (la Sahara occidental) les feuilles sèches dans une décoction étaient bues pour la douleur abdominale, ou pour le foie gonflé par un excès de bile. Les feuilles finement en poudre sont appliquées extérieurement aux blessures pour agir en tant que homéostat et en tant que maturation plâtre sur des furuncles et des abcès. L'usine est employée par des nomades pour traiter l'eczéma et les problèmes de peau ; elle est également employée pour des froids. Dans Tissint et Tata (Le Maroc), des suppositoires sont faits à partir des feuilles de *gaetulum de Zygophyllu*auxquelles sont l'ail supplémentaire, graines de nigella, racine de colocynth et pulpe de date.

En Sahara occidental, une infusion des fleurs est employée dans les bains et comme lotion antiseptique pour l'hygiène infantile et pour le soin de corps.

En Sahara occidental, une infusion des fleurs est employée dans les bains et comme lotion antiseptique pour l'hygiène infantile et pour le soin de corps.

La sève est lâchée dans l'oreille pour traiter l'otite et dans les yeux pour la fatigue oculaire (vue brouillée) " **Rimbau et al. (1999)**".

**Tableau 6 :** Les résultats des tests phytochimique réalisés sur les trois extraits et sur la plante entière" **Medjdoub. (2006)**".

| <i>Composé</i>      | <i>Résultat obtenu</i>  |
|---------------------|---|
| Tanins              | + avec l'extrait éthanolique et l'extrait aqueux.   |
| Saponosides         | Deux tests de détection et de caractérisation de cette famille de composé ont été réalisés révéler la présence des hétérosides stéroïdiques et triterpénique au niveau des trois extraits.                              |
| Flavonoïdes         | + avec l'extrait éthanolique.   |
| Composés réducteurs | + avec l'extrait éthanolique et aqueux.<br>+ <b>Anthracénosides</b> : + avec l'extrait éthanolique. + <b>Anthocyanosides</b> : - avec l'extrait éthanolique. + <b>Commarines</b> : + test réalisé sur la plante humide. |
| Alcaloïdes          | - avec l'extrait éthanolique<br>+ avec l'extrait aqueux ? Alcaloïdes sels<br>+ avec l'extrait étherique ? Alcaloïdes bases  |
| Amidon              | - réalisé sur la plante entière.  |
| Anthraquinone       | - réalisé sur la plante entière.  |
| Huiles volatiles    | + réalisé sur l'extrait étherique.  |
| Acides gras         | + réalisé sur l'extrait étherique.  |
| <i>Emodols</i>      | - réalisé sur l'extrait étherique.  |

+ Résultat positif

- Résultat négatif

# La partie expérimentale

Produced with ScanTOPDF

## MATERIEL ET METHODES

### 1. MATERIEL

#### 1.1. Animaux

L'étude est réalisée sur des souris males et femelles Albinos (Institut Pasteur Alger), pesant entre 19 et 27g. Ces souris sont utilisées après une période d'adaptation de 7 jours, durant laquelle elles ont été gardées dans des cages en polypropylène où elles ont accès libre à l'eau et à l'alimentation.

#### 1.2. Matériel végétal

La plante *Tetraena gaetula* utilisés dans cette étude a été obtenu du Sahara algérien. La partie aérienne a été nettoyée, séché à l'ombre et à température ambiante, puis moulus jusqu'à l'obtention d'une poudre fine de couleur jaune claire.

#### 1.3. Matériel de laboratoire

- balance
- verre de montre
- Pyrex de volume 4 litres
- éprouvette graduée
- bain marie
- centrifugeuse (6000rpm, 7000rpm, 800rpm)
- papier filtre
- Jes tubes à essai
- agitateur
- un pied a coulisse numérique
- Pipette de 1000 MI
- Des seringues stériles

- La plaque à dissection
- La trousse de dissection
- Les tubes à FNS (hépariné)
- Microscope électronique
- Cellule de malassez.
- PH mètre

### 1.3. Réactifs:

Les réactifs chimiques utilisés dans l'étude présente sont: éthanol 95 %, TCA ( $C_2HCl_3O_2$ ), NaOAc, NaCl, xylène, bleu de trypan, NaOH, HCl et Les sels utilisés pour la préparation de tampon PBS (NaCl,  $Na_2HPO_4$ ,  $KH_2PO_4$  et KCl).

### 1.4. Solutions de travail:

- solution de TCA 15 %.
- solution de NaOAc 2%.
- solution de NaCl 0,9 %.
- solution tampon de PBS de pH égale à 7,2
- solution de trypan : dissoudre 0,2 g de bleu de trypan poudre dans 100 ml d'eau distillé, après une agitation on fait une filtration par papier filtre.
- La solution de polysaccharides utilisée dans les essais sont fraîchement préparées dans du NaCl 0.9%.

## 2. Méthodes:

### 2.1. Extraction:

Le *Zygophyllum* étudié dans cette approche provient du Sahara algérien (Wilaya d'Adrar). L'espèce *Zygophyllum gestini* Coss. a été identifiée d'après Ozenda (1977). Après récolte, le matériel végétal est séché à l'air libre et à l'abri de la lumière et de la chaleur. Pratiquement 170 g de poudre sont bien remués dans 3400 ml d'eau distillés, puis incubées dans le bain marie à 100° c pendant 3 heures. Après une nuit, la suspension est ensuite filtrée.

Le filtrat obtenu est centrifugé à 6000 rpm pendant 30 minutes. Le surnageant est ensuite évaporé jusqu'au moitié sous un bain marie à 95° c pour. La quantité obtenue est filtrée afin d'éliminer les résidus, puis les polysaccharides sont précipités par l'addition de 4 volume d'éthanol. Après 2 à 3 jours, la solution est centrifugé à 10000 rpm pendant 30 minutes pour donner un culot de 14,09 g qui est dissout dans l'eau distillée (1g/50 ml). pour éliminer les protéines, la solution obtenue est traitée avec le TCA (15 %) et le NaOAc 2 %. Le filtra est précipité avec l'addition de 4 volume d'éthanol et conservé dans le réfrigérateur pendant 4 jours à 4° C. enfin la suspension est centrifugé, le culot obtenu est séché à l'aide d'un pour l'obtention 1,79g de polysaccharide "**bendjeddou et al. (2003)**".

## 2.2. Activité anti-inflammatoire in vivo:

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

La capacité des polysaccharides extraits de *Zygophyllum geslini* à inhiber l'œdème de l'oreille induit *in vivo* chez la souris par l'application topique du xylène est évalué dans cette étude. L'œdème de l'oreille est induit chez les souris selon la méthode de **Rotelli et ses collaborateurs (2003)**, le test a porté sur 6 souris (mâles et femelles Albinos, pesant entre 19 et 27g, réparties sur 2 groupes de 3 chacun.

\* un groupe est traité avec 50 mg/kg de la solution de polysaccharides.

\* le deuxième groupe (témoin) est traité avec du sérum physiologique (véhicule).

Chacune des souris de groupe traité a reçu un volume, qui varie selon le poids, de la solution des polysaccharides. Les souris du groupe témoin ont reçu 0.5 ml du véhicule. Les solutions sont administrées aux souris intrapéritonéale. 24 heures plus tard, les souris reçoivent une application topique de 0,03 ml de xylène à l'aide d'une micropipette sur la surface antérieure de l'oreille droit. Après 30min, l'épaisseur des oreilles est déterminée à l'aide d'un pied à coulisse numérique. Le pourcentage d'inhibition de l'œdème est déterminé par rapport au résultat du groupe contrôle (témoin) considéré comme le 100% d'œdème en appliquant la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} = (E_c - E_e / E_c) \times 100$$

$E_c$  : Moyenne de l'épaisseur de l'œdème du groupe témoin.  $E_e$  : Moyenne de l'épaisseur du groupe de souris traité (tests).

### **2.2.2. Formule numération sanguine (FNS):**

Après 48 heures, le sang est prélevé, dans des tubes héparinés, à partir des souris traité et témoin dont un œdème a été provoqué afin d'effectuer un examen biologique qui permet de comptabiliser les différents éléments figurés du sang, c'est-à-dire de globules rouges, les plaquettes de globules blancs, une analyse appelée FNS (formule numération sanguine). La FNS est réalisée automatiquement grâce à un appareil appelé automate au "laboratoire d'analyse médicale de Mr. Boudraa".

### **2.3. Analyses statistiques:**

Les résultats des tests effectués *in vivo* sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM. La différence entre le contrôle et les traités est déterminée par le t-test. Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0,05 ( $p < 0.05$ ).

### 3. RESULTATS

#### 3.1. Préparation des extraits de "*Tetraena gaetula*":

L'extraction des polysaccharides en suivant la méthodes de Bendjeddou et al., (2003) a donné un rendement de 1,05 % pour 170 g du poudre de la plante utilisée.

#### 3.2. Effet de polysaccharides extrait de "*Tetraena gaetula*" sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris *in vivo*:

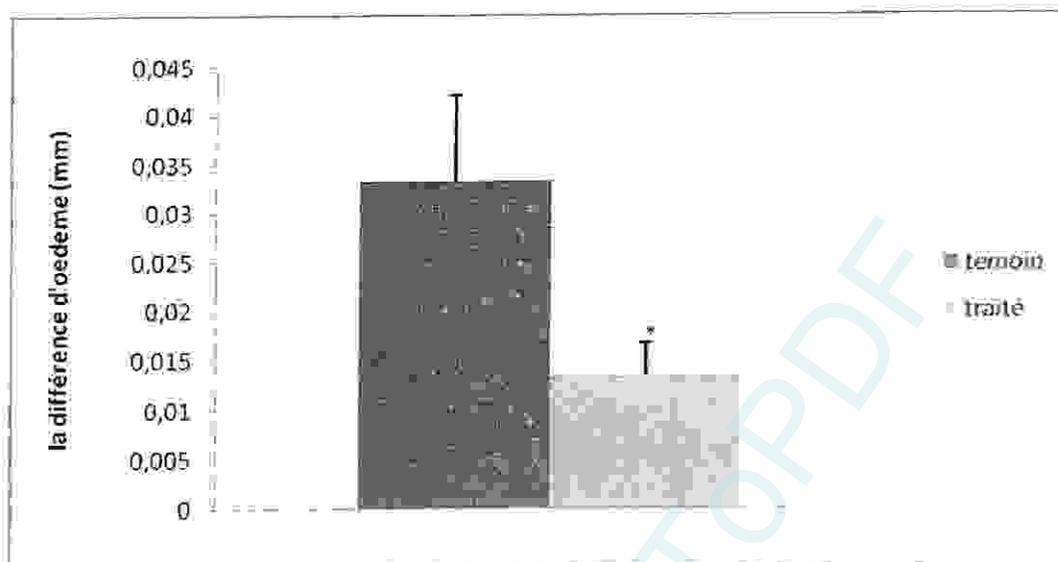
L'effet anti-inflammatoire des polysaccharides a été investigué sur des souris albinos par le test de l'œdème de l'oreille de souris induit par le xylène. Ce modèle, consiste en l'application locale de 0,03ml de xylène pure sur l'oreille droite de la souris, qui après une heure provoque une inflammation caractérisée par le développement rapide d'un œdème, ce dernier atteint son maximum au bout d'une demi-heure. La réponse œdémateuse est ensuite quantifiée par mesure de l'épaisseur du pavillon de l'oreille à l'aide d'un pied à coulisse numérique.

Les souris du groupe non traité, témoin, qui a reçu par voie intra péritonéale, 0,5 ml de sérum physiologique (véhicule) 24 heures avant l'application du xylène, ont développé au bout de 30 minutes un œdème caractérisé par un gonflement du pavillon de l'oreille. La moyenne de L'épaisseur obtenue est de  $0,033 \pm 0,0088$  mm (Figure .....).

Les souris du groupe traité par voie intra péritonéale avec 50 mg/kg de solution de polysaccharides donnent une épaisseur inférieure à celle du groupe témoin qui montre une différence significative(\*) ( $P = 0.04$ ). En effet la moyenne de l'épaisseur obtenue est de  $0.013 \pm 0.003$  mm seulement (figure 23). L'œdème de l'oreille a été ainsi réduit d'environ 60,6 % par rapport aux souris du groupe témoin (figure 23). (Tableau 5).

Tableau 5: les moyennes de l'épaisseur obtenue.

|                     | La moyenne de L'épaisseur |
|---------------------|---------------------------|
| Les souris témoins  | $0,033 \pm 0,0088$        |
| Les souris traitées | $0.013 \pm 0.003$         |



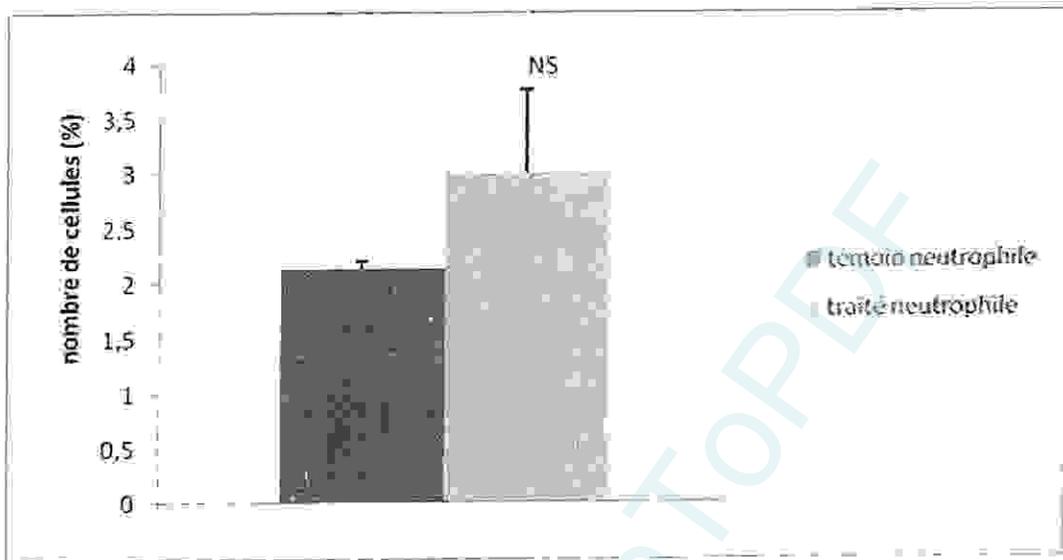
**Figure 23:** Œdème de l'oreille induit chez la souris par le xylène. Les souris sont traitées par la voie intrapéritoniale, une 24 heures avant l'induction de l'œdème avec du sérum physiologique (groupe témoin) ou avec la solution de polysaccharides (50 mg/kg). les valeurs représentées sont la différence d'épaisseur de l'oreille avant et après l'application du xylène. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  SEM (n=3). Groupes traités vs groupe témoin ; # P = 0.04 (test t de Student).

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

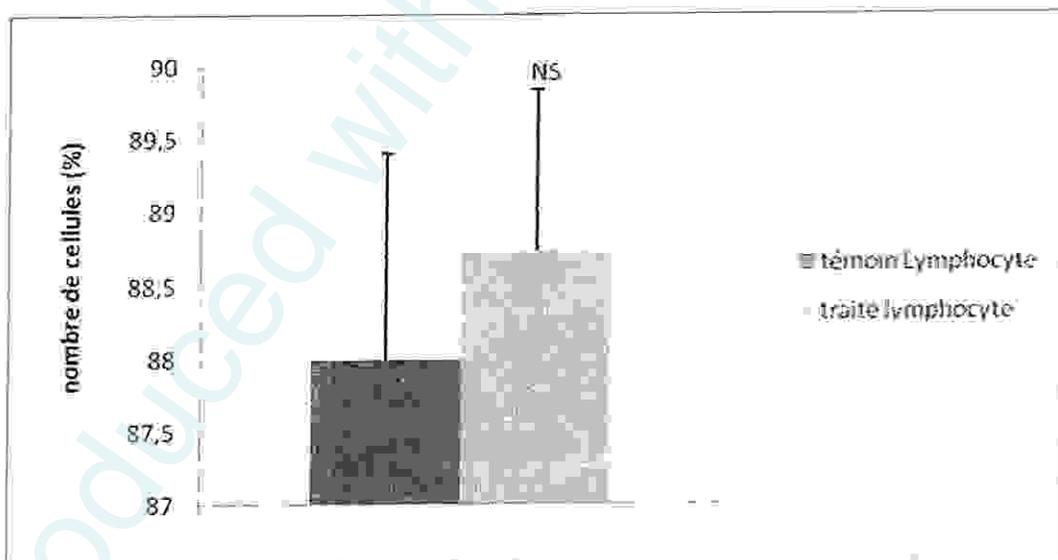
Le deuxième test utilisé pour évaluer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait *in vivo*, est la FNS on administre la solution à tester aux animaux par voie intra-péritonéale à l'aide de seringue à insuline. 24 heures après la provocation de l'œdème, le sang est recueilli analysé, afin de déterminer la nuération à la formule sanguine (FNS).

Au niveau de la NFS, les neutrophiles, les lymphocytes, les monocytes, les éosinophiles et les basophiles représentent respectivement chez les souris témoin:  $2.13 \pm 0.066$ ,  $88 \pm 1.4$ ,  $3.4 \pm 0.4$ , Pour les souris traité on respectant le même ordre les valeurs sont de:  $3 \pm 0.76$ ,  $88.73 \pm 1.10$ ,  $6.8 \pm 1.61$ ,  $1.13 \pm 0.20$ ,  $0.33 \pm 0.08$ .

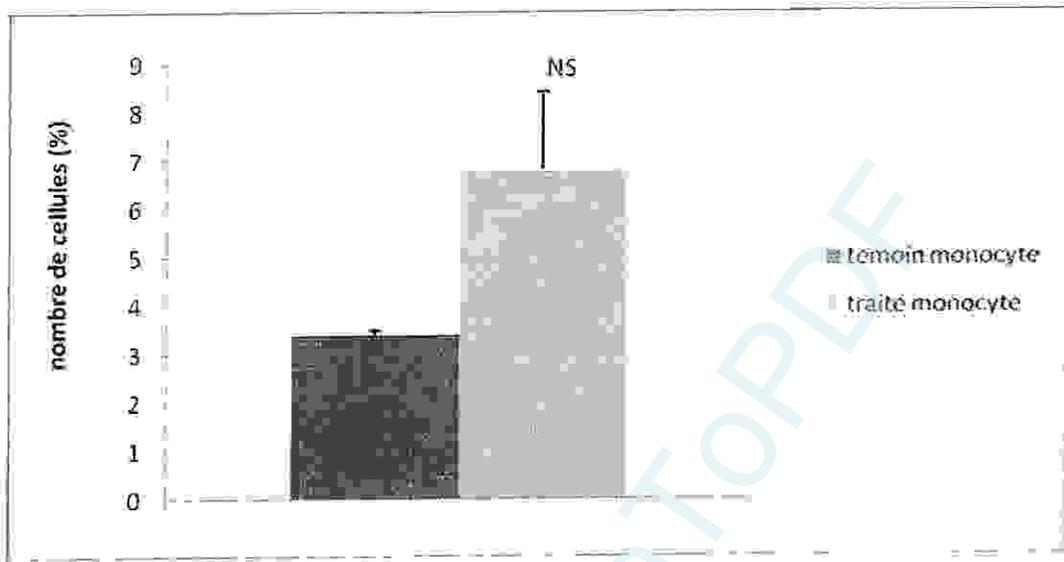
On note une augmentation du nombre de certains globules blancs chez les souris traité. Cette augmentation est d'abord due à une montée des polynucléaires Neutrophiles (P = 0.321), des monocytes (P = 0.104) et des lymphocytes (P = 0.702) les 48 heures qui suivent l'injection du produit. Mais en prenant en considération le P cette augmentation n'est significative(NS). Pour les éosinophiles et les basophiles contrairement aux autres globules blancs une diminution est remarquée chez les traité comparés au témoin, cette diminution est significatives(\*) pour les éosinophiles (P = 0.020). mais pas pour les basophiles (NS) (P = 0.101).



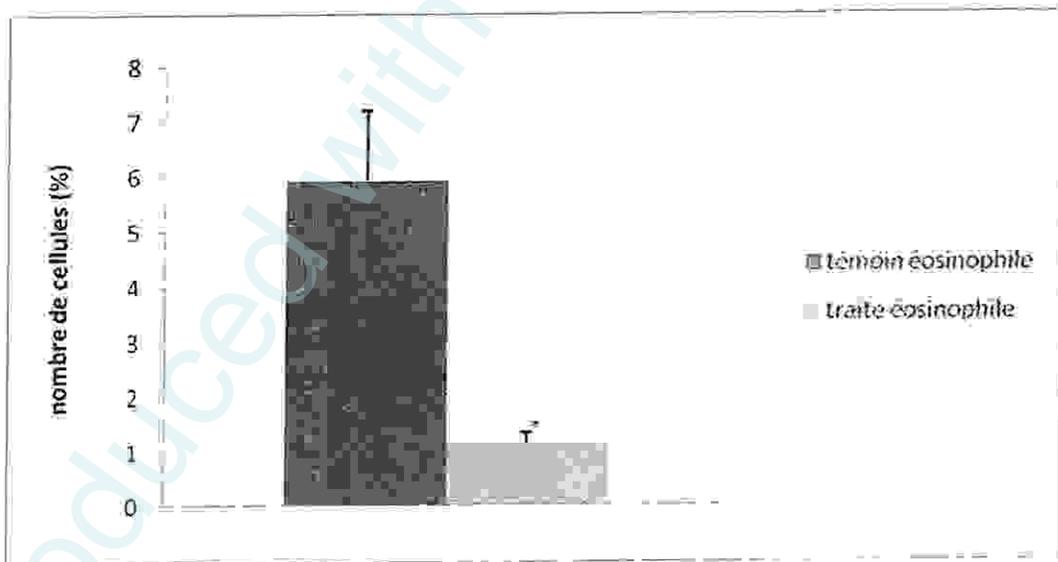
**Figure24:** La différence de nombre des neutrophiles évalués par FNS. Les souris sont traitées intrapéritoniaux 24 heures avant l'induction de l'œdème avec du sérum physiologique (groupe témoin) ou avec la solution de polysaccharides (50mg/kg). les valeurs représentées sont le taux des neutrophiles. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  SEM (n=3). Groupes traités vs groupe témoin : # P = 0.321 (test t de Student).



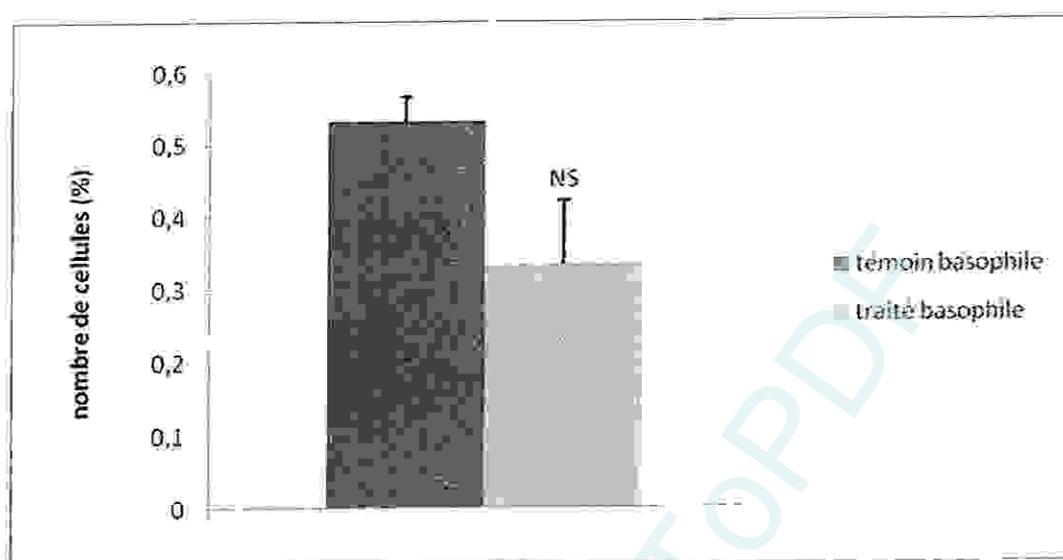
**Figure25:** La différence de nombre des lymphocytes évalués par FNS. Les souris sont traitées intrapéritoniaux 24 heures avant l'induction de l'œdème avec du sérum physiologique (groupe témoin) ou avec la solution de polysaccharides (50mg/kg). les valeurs représentées sont le taux des lymphocytes. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  SEM (n=3). Groupes traités vs groupe témoin : # P = 0.702 (test t de Student).



**Figure26:** La différence de nombre des monocytes évalués par FNS. Les souris sont traitées intrapéritoniaux 24 heures avant l'induction de l'œdème avec du sérum physiologique (groupe témoin) ou avec la solution de polysaccharides (50mg/kg). les valeurs représentées sont le taux des monocytes. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  SEM (n=3). Groupes traités vs groupe témoin ; # P = 0.104 (test t de Student).



**Figure27:** La différence de nombre des éosinophiles évalués par FNS. Les souris sont traitées intrapéritoniaux 24 heures avant l'induction de l'œdème avec du sérum physiologique (groupe témoin) ou avec la solution de polysaccharides (50mg/kg). les valeurs représentées sont le taux des éosinophiles. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  SEM (n=3). Groupes traités vs groupe témoin ; # P = 0.020 (test t de Student).



**Figure28:** La différence de nombre des basophiles évalués par FNS. Les souris sont traitées intrapéritoniaux 24 heures avant l'induction de l'œdème avec du sérum physiologique (groupe témoin) ou avec la solution de polysaccharides (50mg/kg). les valeurs représentées sont le taux basophiles. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  SEM (n=3). Groupes traités vs groupe témoin ; #P = 0.101 (test t de Student).

Produced with SCANTOPDF

#### 4. DISCUSSION:

L'utilisation des plantes médicinales est aujourd'hui la forme de médecine la plus répandue à travers le monde. Le recours au traitement par les plantes ainsi que la recherche de nouvelles substances à activité biologiques constituent une des plus grandes préoccupations scientifiques.

De ce fait, plusieurs travaux ont été réalisés pour l'évaluation des secrets des plantes médicinales dont la présente étude qui est consacrée à la recherche d'éventuels effets anti-inflammatoire à partir de l'extrait d'eau chaude de la partie aérienne de *Zygophyllum geslini*.

Dans cette direction de recherche, le choix de la plante, la voie d'administration, l'inflammation induite ainsi que les paramètres suivis sont des points essentiels à discuter.

Le Zygophyllée comme d'autres plantes du même genre est très utilisé pour traiter l'inflammation. En Algérie, cette espèce est, généralement, consommée comme tisane par les sahariens.

La voie d'administration choisie est la voie intra péritonéale puisque c'est la voie la plus utilisée pour les souris, l'administration des traitements par le gavage est évitée après avoir perdu plusieurs souris à cause du petit poids des souris.

Les sahariens utilisent la plante étudiée sous sa forme brute ou comme tisane, notre étude s'est basée sur l'extrait d'eau chaude, les polysaccharides.

La différence de l'épaisseur de l'oreille des souris avant et une demi-heure après l'application topique du xylène a été exploitée dans la présente étude pour évaluer l'effet antioedémateux de l'extrait éthanolique de *Tetraena gaetula*.

L'application du xylène sur l'oreille induit une accumulation de liquide conduisant à la formation d'un œdème qui est caractéristique de l'inflammation aiguë "Okoli et al. (2007)". L'épaisseur de l'œdème atteint son maximum 30 minutes après l'application du xylène "Luu et al. (2006)".

Le mécanisme moléculaire et cellulaire par lequel le xylène induit l'inflammation met en jeu les neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine qui suite à une stimulation et une libération d'un grand nombre de médiateurs impliqués dans l'initiation de la réaction inflammatoire "Rotelli et al. (2003)".

Ce phénomène est connu sous le nom de l'inflammation neurogénique. La substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine sont les principaux initiateurs de l'inflammation neurogénique. Ils induisent une vasodilatation et une exsudation plasmatique en agissant sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins et les cellules endothéliales "Rotelli et al. (2003)", comme ils peuvent activer directement les mastocytes et les autres cellules immunitaires. Il est également admis que les neurones sensoriels contiennent des cyclooxygénase capable de synthétiser les prostaglandines pro-inflammatoires "Richardson et Vasko. (2003)".

Le prétraitement des Souris par les polysaccharides par voie intra péritonéale réduit significativement le développement de l'œdème avec une inhibition de 60,6%. Cela est éventuellement dû à leur influence sur les médiateurs de l'inflammation.

D'une manière similaire, le prétraitement des souris par l'extrait éthanolique de "*Arnica montana*" est également très utilisé par les occidentaux pour le traitement des œdèmes et des meurtrissures. Son effet anti-inflammatoire revient à ces polysaccharides qui inhibent l'activation du facteur de transcription du Facteur nucléaire kappa-B, implique dans la transcription de médiateurs pro-inflammatoires "Wiert. (2006)".

Le prétraitement des Souris par l'extrait polysaccharidique entraîne une inhibition significative du développement de l'œdème. Cette inhibition peut être due à la réduction de la libération de la substance P "Zhou et al. (2008)".

Shale et ses collaborateurs (2005) ont rapporté que les polysaccharides possèdent une activité inhibitrice vis-à-vis de la cyclooxygénase 2 responsable de la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.

Les polysaccharides du "*Harpagophytum procumbens*" (griffe du diable) montrent que son activité anti-inflammatoire a été largement investiguée *in vivo* et *in vitro*. Cette plante réduit significativement l'œdème de la patte induit par le Carrageenan "Catelan et al. (2006)". Elle inhibe la production du TNF- $\alpha$  par les monocytes humains. Elle réduit également la production de la myéloperoxydase par les neutrophiles et bloque la synthèse de la prostaglandine E2 "Setty et Sigal. (2005)".

L'extrait éthanolique du gingembre possède un effet anti-œdémateux est pourvu d'un effet anti-inflammatoire important qui est probablement dû à la combinaison entre les

différents effets de la diminution de l'inhibition de la libération des médiateurs pro-inflammatoires et la migration des neutrophiles "Okoli et al. (2006)".

La plus part des plantes médicinales utilisées comme des anti-inflammatoires agissent en inhibant les cyclooxygénase and 5-lipoxygénase. Ces deux enzymes sont la voie centrale de la production des thromboxanes, prostaglandins, and leucotriènes "Borchers et al. (2000)".

la FNS montre qu'il y a une augmentation non significative dans le nombre de certains globules blancs chez les souris traitées. Cette augmentation est d'abord due à une augmentation du nombre des polynucléaires Neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes. Ces cellules ont un rôle majeur dans la réaction inflammatoire. Les polynucléaires neutrophiles (PMNs) représentent le composant cellulaire majeur de l'inflammation aiguë (40-75 % des cellules inflammatoires). Ils migrent sous l'effet des chimio-attractants vers le site inflammatoire ou ils phagocytent l'agent agresseur ou les débris cellulaires "Descamps-Latscha et Witko-Sarsat. (1999)". Une fois activés, les PMNs synthétisent des produits d'abord stockés dans des granules primaires (lysosomes) ou secondaires, puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extracellulaire "Borregaard et Cowland. (1997); Gompertz et Stockley. (2000); Natahan. (2002)". Les monocytes, cellules mononucléées, migrent aussi vers le site inflammatoire et se différencient en macrophages "Rankin, (2004)".

Zhao. (1992) a montré que, chez des souris, les polysaccharides stimulent l'activité des monocytes ce qui améliore la réponse des lymphocytes chez des sujets normaux "".

le *Cordyceps sinensis* (champignon médicinal) stimule le système immunitaire en augmentant le nombre de cellules T helper ainsi que les niveaux d'interleukine-1, de facteur alpha nécrosant tumoral et d'interféron gamma. "Xu et al. (1995)".

Les polysaccharides des algues augmentent le nombre des lymphocytes T "Maruyama et al. (2006)".

La plante médicinale *Biophytum petersianum* Klotzsch (Oxalidaceae) est utilisée pour traiter les douleurs, l'inflammation, l'ulcère gastrique, la fièvre et les blessures. Les fractions des polysaccharides pectiques, (BP1002 et BP1002-1 à IV), obtenus à partir de l'extrait d'eau chaude de la partie aérienne de *Biophytum petersianum* Klotzsch ont une

activité immunostimulantes suite à l'activation des leucocytes. Les macrophages et les cellules dendritiques sont activés par le BP1002, tandis qu'il ya une faible réponse pour les cellules T, B et NK " Inngjerdigen et al. (2008)".

Les polysaccharides pectiques isolés de différents types de plantes médicinales peuvent agir sur les deux types de la réponse immunitaire, naturelle et adaptative, de la fixation du complément jusqu'à la prolifération des lymphocytes B "Han et al. (2006)".

L'augmentation du nombre des globules blancs est révélée dans cette études non significative, malgré qu'elle remarquable, cela est peut être dû aux conditions du travail qui ont limité même la dose utilisée, l'amélioration des conditions du travail et l'augmentation du dose donnera sûrement des résultats significatives vue le taux d'inhibition de l'œdème remarquable.

La diminution du nombre des éosinophiles et des basophiles ouvre aussi des axe de recherche très intéressant sur le rôle des polysaccharides dans l'inhibition de l'allergie.

## Conclusion et perspectives

Dans le présent travail, nous avons évalué l'effet anti-inflammatoire de l'extrait d'eau chaude de "*Tetraena gaetula*".

L'inhibition du développement de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris permet de conclure que l'extrait d'eau chaude possède une activité anti inflammatoire importante lorsqu'il est administré par voie intra péritonéale. Les résultats obtenus par La numération à la formule sanguine (FNS) renforcent cette conclusion.

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

Les résultats obtenus dans cette étude sur l'effet anti-inflammatoire d'extrait de "*Tetraena gaetula*" est intéressant, mais des études complémentaires approfondies sont nécessaires pour comprendre leurs mécanismes moléculaire et cellulaires. Ces études doivent être focalisées sur la recherche des composés bioactifs dans l'extrait de "*Tetraena gaetula*" et l'évaluation de l'effet de ces composés sur les cellules inflammatoires et leurs voies de signalisations sur le système inflammatoire.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adrie A et Pinsky MR. (2000). The inflammatory balance in human sepsis. *Intensive Care Med.* 26, 364 -375.
- Ahui MLB., Champy P., Ramadan A., Van LP., Araujo L., André KB., Diem S., Damotte Kati-Coulibaly S., Offoumou MA., Dy M., Thieblemont N et Herbelin A. (2008). Ginger prevents The-mediated immune responses in a mouse model of airway inflammation. *Int Immunopharmacol.* 8, 1626 -1632.
- Alais C., Linden G et Miclo L. (2008). *Biochimie alimentaire*, Cours - IUT, licence 1re, 2e et 3e années, écoles d'ingénieurs: 6e édition, 288p.
- Andrea T Borchers., Carl L Keen., Judy S Stern., M Eric Gershwin et Am J Clin Nutr. (2000). Inflammation and Native American medicine: the role of botanicals, *American Society for Clinical Nutrition*, 72:339-47.
- Anzai T., Yashikawa T., Kaneko H., Maekawa Y., Iwanag S., Asakura Y et Ogawa S. (2004). Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after anterior myocardial infarction. *Chest.* 125, 384-389.
- Barnes P.J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms, *Clin. Sci.* 94, 557-572
- Benarous K. (2007). Effets des extraits de quelques plantes médicinales locales sur les enzymes alpha amylase, trypsine et lipase. Université Amar Telidji Laghouat, Algérie - Ingénieur d'état en génie biologique.
- Bendjeddou D., Lalaoui K., Tour H., Dehli N et Satta D. (2007). Activation of the anti-tumor effectors cells by plant polysaccharides. The third International conference of pharmaceutical and drug Industries Division. Research and development in drug (future trends): March 6-8. 2007. nRC, p34.
- Beuth J., Ko HL., Schirmacher V et al. (1988). Inhibition of liver tumor cell colonization in two animal tumor models by lectin blocking with D-galactose or arabinogalactan. *Clin Exp Metastasis* 1988;6:115-120.
- Bidaut-Russell M. (2001). Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15, 739-753.
- Blake DR., Bodamyali T., Stevens CR et Winyard PG. (2000). Inflammation. In *Free radicals and inflammation*. Winyard PG, Blake DR and Evans CH Eds, Birkhäuser (Berlin), pp: 11 -17.

- Borregaard N et Cowland JB. (1997). Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocytes. *Blood*, 89, 3503-3521.
- Botting RM et Botting JH. (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. *Clinical Drug Investigation*, 19, 1-7.
- Brillouet J.M., Bosso C., Moutonet M. (1990). Isolation, purification and characterization of an arabinogalactan from a red wine. *American Journal of Enology and Viticulture*, 41, 29-36
- Catelan S C., Belentani R M., Marques L C., Silva E R., Silva M A., Caparroz-Assef S M., Cuman R K N et Bersani-Amado C A. (2006). The role of adrenal corticosteroids in the anti-inflammatory effect of the whole extract of *Harpagophytum procumbens* in rats. *Phytomedicine*, 13, 446-451.
- Chevalier X., Flipo R., Goupille P et Schaeverbeke T. (2005). Rhumatologie. Eds, Elsevier Masson (France), pp: 340.
- Chihara G., Hamuro J., Maeda Y., Shlio T et Sunja T. (1987). Immunobiology of cancer and aids. In "Neibugs, NE. editor." Liss, AR. Inc. New York. Pp: 423-438.
- Colliec-jouault SP., Zaichetta B., Helley CD., Ratiskol J., Siquin C., Fischer C., Guezennec J. (2003). Les polysaccharides microbiens d'origine marine et leur potentiel en thérapeutique humaine. Elsevier 1-4.
- Dallegri F et Ottonello L. (1997). Tissue injury in neutrophilic inflammation. *Inflamm Res.* 10, 382-391.
- Descamps-Latscha B et Witko-Sarsat V. (1996). Cytokines pro-inflammatoires et cellules phagocytaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 36, 310-314
- Diegelman RF et Evans MC. (2004). Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*, 9, 283-289
- Dombrowicz D et Capron M. (2001). Eosinophils, allergy and parasites. *Current Opinion in Immunology*, 13, 716-720.
- Duwiejua M et Zeitlin I J. (1993). Plants as source of anti-inflammatory substances. In: *Drugs from Natural Products: Pharmaceuticals and Agrochemicals*. Harvey A L. Eds, Taylor & Francis (Royaume-Uni), pp: 153.
- Eming S A., Krieg T., Davidson J M. (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, 514-525
- Faivre CL, Lejeune R., Staub H et Goetz P. (2006). *Zingiber officinale* Roscoe. *Rev Phytother.* 2, 99-102.

- Fauve R M et Hevin M. (1998).** Réaction inflammatoire et réactions immunitaires. In: inflammation. Russo-Marie F, Peltier A, Polla B S. Eds, John LibbeyEurotext (France), pp: 10-19.
- Flandroy. (1996).** Histoire stimulante des sucres. *Biofutur*, 59,35-41.
- Franz G. (1989).** Polysaccharides in pharmacy: Current application and future concepts. *Planta Med.*, 55,493-497.
- Frenot M et Vering E. (1997).** Biochimie des aliments. diététique des sujets bien portent, Dion, 282 p.
- Funk, C. D. (2001).** Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294, 1871-1875.
- Giraudet P., Faure A et Frot J (1984).** La phase d'amplification de la réaction inflammatoire. In *La réaction inflammatoire : Physiologie et exploration clinique*, Vigot, (Paris), pp: 56 -106.
- GoetzP et Stoltz P. (2009).** Le Ginseng: Vertus thérapeutiques d'une plante adaptogène, (paris), pp:85.
- Goldsby R. A., Kindt T. J et Osborne B. A. (2003).** Immunologie, 4th edition edn (Paris, Dunod).
- GompertzS et Stockley R A. (2000).** Inflammation--role of the neutrophil and the eosinophil. *Seminars in respiratory infections*, 15(1):14-23.
- Gupta S., Agarwal S., Epstein L.B., Fernands G et Good R.A. (1980).** A new mitogène and interféron inducer. *Clinical Res.*, 28, 504.
- Hagmar B., Ryd W et Skomedal H. (1991).**Arabinogalactan blockade of experimental metastases to liver by murine hepatoma. *Invasion Metastasis*; 11:348-355.
- Han SB., Lee CW., Kang MR., Yoon YD., Kang JS., Lee KH., Yoon WK., Lee K., Park SK et Kim HM. (2006).** Pectic polysaccharide isolated from *Angelica gigas* Nakai inhibits melanoma cell metastasis and growth by directly preventing cell adhesion and activating host immune functions. *Cancer Lett.* 243:264-273.
- Hansell C. A., Simpson C. V et Nibbs R. J. (2006).** Chemokine sequestration by atypical chemokine receptors. *BiochemSoc Trans* 34, 1009-1013.
- Hauer J et Anderer FA. (1993).** Mechanism of stimulation of human natural killer cytotoxicity by arabinogalactan from *Larixoccidentalis*. *Cancer ImmunolImmunother*; 36:237-244.
- Henzen C. (2003).** Traitement aux glucocorticoides: risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*, 19, 442-446.

- Hogan S P., Rosenberg H F., Moqbel R., Phipps S., Foster P S., Lacy P., Kay A B et Rothenberg M E. (2008). Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. *Clinical and Experimental Allergy*, 38, 709–750.
- Inngjerdningen M., Inngjerdningen K T., Pate R T., Allen S., Chen X., Rolstad B., Morris G A., Harding S E., Michaelsen T E., Diallo D et Paulsen B S. (2008). Pectic polysaccharides from *Biophytum petersianum* Klotzsch, and their activation of macrophages and dendritic cells, *Glycobiology* vol, 12, 1074–1084
- Jiao Y., Wen J et Yu X. (1999). Influence of flavonoid of *Astragalus membranaceus* system and leaves on the function of cell mediated immunity in mice, pp19, 356-358.
- Juni P., Nartey L., Reichenbach S., Sterchi R., Dieppe P A et Egger M. (2004). Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*, 364, 2021–29.
- Koo KLK., Ammit A.I., Tran VH., Duke CC et Roufogalis BD. (2001). Gingerols and Related Analogues Inhibit Arachidonic Acid-Induced Human Platelet Serotonin Release and Aggregation. *Thromb Res*.103, 387 -397.
- Lantz RC., Chen G.J., Sarihan M., Solyom AM., Jolad SD et Timmermann BN. (2007).The effect of extracts from ginger rhizome on inflammatory mediator production.*Phytomedicine*.14, 123 -128.
- Larousse Encyclopédie MEMO. (1999).
- Leon M. L et Zuckerman S. H. (2005).Gamma interféron: a central mediator in atherosclerosis. *Inflamm. Res* 54, 395-411.
- Linton, M. F et Fazio, S. (2004). Cyclooxygenase-2 and inflammation in atherosclerosis.*Curr Opin Pharmacol*, 116-123.
- Mano G. A., Silva H. S., Azevedo P. B., Malafaya R. A., Sousa S. S., Silva L. F., Boesel J. M., Oliveira T. C., Santos A. P., Marques N. M., Neves et Reis R. L. (2007). Natural origin biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine: present status and some moving trends J. F, 1, 2.
- Maruyama H., Tamauchi H., Iizuka M et Nakano T. (2006). The role of NK cells in antitumor activity of dietary fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls (Mekabu). *Planta Med*, 72(15):1415-7.
- Matsuda H., Morikawa T., Sakamoto Y., Togachida I et Yoshikawa M. (2002). Labdane-type Diterpenes with Inhibitory Effects on Increase in Vascular Permeability and Nitric Oxide Production from *Hedychium coronarium*. *Bioorg Med Chem*.10, 2527 -2534.

- Misuro M. (2000). Antitumor polysaccharides from mushrooms during storage. *Bio. Factors*, 12(1-4), 275-281.
- Nathan C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*. 420 (6917), 846 - 852.
- OHNO N., SUZUKI Y., SATO K., OIKAWA S et YADO J. (1987). Effect of grifolan on ascite form of sarcoma 180 *Chem Pharm Bull*, 35, 2576-2580.
- Okoli CO., Akah PA., Nwafor SV., Anisiobi AL, Ibegbunam IN et Erojikwe O. (2007). Anti-inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia africana* C.D. Adams. *Ethnopharmacol*. 109, 219 -225.
- Payne D N R et Adcock I M. (2001). Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2, 145-150.
- Penna SC., Medeiros MV., Aimbire FSC., Faria-Neto HCC., Sertié JAA et Lopes-Martins RAB. (2003). Anti-inflammatory effect of the hydralcoholic extract of *Zingiber officinale* rhizomes on rat paw and skin edema. *Phytomedicine*. 10, 381 -385.
- Pham C. T. (2006). Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation. *Nat Rev Immuno*, 16, 541-550.
- Prescott S. M., Zimmerman G. A., Stafforini D. M., et McIntyre T. M. (2000). Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu Rev Biochem* 69, 419-445.
- Rankin JA. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, 15, 317.
- Regnault JP. (1992). Réactions immunitaires. In *Agression et défense du corps humain*. Vigot, (Paris), pp 202-225.
- Rimbau V., Cerdan C., Vila R., Iglesias J. (1999). Anti-inflammatory activity of some extracts from plants used in the traditional medicine of north-African countries (II). *Phytother Res*. 13 (2). pp. 128-32.
- Roland J.C. (1980). Visualisation des polysaccharides au niveau ultrastructural. Dans : *Les Polymères Végétaux. Polymères Pariétaux et Alimentaires non azotés*. Ed. Gauthier-Villars, Paris, 30-45.
- Rousselet MC., Hofman P., Vignaud JM et Chatelat F.P. (2005). *Inflammation et pathologie inflammatoire*, 75p
- Schoroderet M. (1992). *Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Volume 2. Eds, Office des publications universitaires (Alger), pp: 523-530.

- Sergeen A V., Revasova E S., Denisova S I., Kalatskia OV et Rytenks A N. (1985). Immunomodulating and antitumor activity of polysaccharides of plant origin. *Bull. Eksp. Biol. Med.*, 100(12), 741-743.
- Setty AR et Sigal LH. (2005). Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy and side effects. *Semin Arthritis Rheum.* 34, 773-784.
- Shulda Y et Singh M. (2006). Cancer preventive properties of ginger: A brief review. *Food Chem Toxicol.* 45, 683-690.
- Singh VK. (1983). *Planta Med.* 47: 234.
- Singh VK. (1984). *Planta Med.* 50: 462.
- Singh N. N et Ramji D. P. (2006). The role of transforming growth factor-beta in atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 17, 487-499.
- Singh G., Kapoor PS., Singh P., Heluani CSD., Lampasona MPD et Catalan CAN. (2008). Chemistry, antioxidant and antimicrobial investigations on essential oil and oleoresins of *Zingiber officinale*. *Food Chem Toxicol.* 46, 3295-3302.
- Sjöström E et Westermarck U. (1999). Chemical composition of wood and pulps : basic constituents and their distribution, In: Sjöström E., Alén R. (eds), *Analytical Methods in wood chemistry, pulping, and papermaking*. Springer series in wood sciences, 1-19.
- Sionneau P. (2006). La phytothérapie chinoise moderne, p500.
- Steinhubl S R (2007). Platelets as Mediators of Inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 21, 115-121.
- Thakur B.R., Singh R.K et Handa A.K. (1997). Chemistry and uses of pectin a review, *Critical reviews in food science and nutrition*, 37(1), 47-73.
- Thibault J.F., Renard C et Guillon F. (1994). Physical and chemical analysis of dietary fibres in sugar beet and vegetables, Jackson J.F., Linsken H.F. (Eds), In : *Modern methods of plant analysis, Vegetables and vegetable products*, Springer Verlag Berlin, 16, 23-55
- Thomson M., Al-Qattan KK., Al-Sawan SM., Alnaqeeb MA., Khan I et Ali M. (2002). The use of ginger (*Zingiber officinale* Rose.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 67 (6), 475-478.
- Uchida A. (1992). Therapy of chronique syndrome, Nippon Rinsha, pp: 50, 2679-2683.
- Universalis. (2006)".

- Verhaeghe C. (2007).** Etudes de mécanismes moléculaires responsables d'un état inflammatoire intrinsèque dans la mucoviscidose. Thèse de doctorat en science (Génétique humaine). Université de Liège 20, 120p.
- Voet, D. et J. G. Voel. (2005).** Biochimie, 2<sup>éd</sup>, Bruxelles: De Boeck Université, 1600 p.
- Vonkeman H E et Laar M A V. (2008).** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 10, 10-16.
- Wallace M., Staats P S. (2004).** Pain medicine and management: just the facts. McGraw-Hill (New York), pp: 48.
- Wang D.C. (1989).** Influence of Astragalus membranaceus polysaccharide FB on immunologic function of human periphery blood lymphocyte, pp: 11, 180-183.
- Weill B., Batteux F. (2003).** Immunopathologie et réactions inflammatoires. Editions De Boeck Université (Bruxelles), 312p.
- Weill B., Batteux F et Dhainaut J. (2003).** Immunopathologie et réactions inflammatoires. Editions De Boeck Université (Paris), pp: 12-23.
- Weir M R., Sperling R S., Reicin A et Gertz B J. (2003).** Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: A review of the rofecoxib development program. *American Heart Journal*, 146, 591-604
- Whyte. (2000).** Neutrophils. In *Cellular mechanisms in airways inflammation*. Page CP, Banner KH, Spina D Eds, Birkhäuser (Berlin), pp: 125 -146.
- Wiert C. (2006).** Ethnopharmacology of Medicinal Plants: Asia and the Pacific. Eds, Humana Press (Totowa), pp: 1-20
- Williams C M M et Galli S J. (2000).** The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 105, 847-59.

Witko-Sarsat V., Rieu P., Descamps-Lastcha B., Lesavre P et Halbwachs-Mearelli L. (2000). Neutrophils Molecules, Functions and pathophysiological aspects. *Lab Invest.* 80, 617.

Wuyts D. (2003). *Matricaria recutita* (chamomilla), Bruxelles – Belgique, 147p.

Xu F., Huang JB., Jiang L., Xu J et Mi J. (1995). Amelioration of cyclosporin nephrotoxicity by *Cordyceps sinensis* in kidney transplanted recipients, *Nephrol. Dial. Transplant.* pp:10,142-142.

Yoshida Y., Wang MQ., Liu JN., et al. (1997). Immunomodulating activity of Chinese medicinal herbs and *Oldenlandia diffusa* in particular. *Int J Immunopharmacol*; 19:359-370.

Zeitlin L., Whaley K., Hegarty T., Moench T et Cone R. (1997). Tests of vaginal microbicides in the mouse genital herpes model, *Contraception*, 56(5):329-35.

Zhao X.Z. (1992). Effects of *Astragalus membranaceus* and *Tripterygium hypoglancum* on natural killer cell activity of peripheral blood mononuclear in systemic lupus erythematosus, pp: 12,679-671.

Zhou J.S. (1998). The scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine: *Cordyceps sinensis*, *J. Alternat. Complement. Med.* 4:429-457.

## WEBOGRAPHIE

[1]-L A R E V U E D U P R A T I C I E N (2003): Physiopathologie de l'inflammation: <http://www.imm.univ-lyon1.fr/intemat/download/item112b.pdf>. (Consultation le 20 avril 2010).

[2]-Inflammation et pathologie inflammatoire. <http://www.medidacte.timone.univ-mrs.fr/> (Consultation le 24 avril 2010).

[3]- Réaction inflammatoire: Aspect biologiques et clinique. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/texte11.htm> (Consultation le 02 mai 2010).

[4]- Réaction inflammatoire.

<http://www.assim.refer.org/112402.htm>(consultation le 29-05-2010).

[5]-Item 112:Réaction inflammatoire. Aspects biologiques et cliniques,(20082009).

<http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ficem/unvfvf/.../cours.pdf>(Consultation le 19-Mars-2010).

[6]- Anti-inflammatoire.

<http://fr.wikipedia.org/wiki> (Consultation le 29-Mai-2010).

[7]-Pour le bon usage des Anti-inflammatoires en rhumatologie.

[http://www.trimobe.org/Files/pour\\_le\\_bon\\_usage\\_des\\_anti.pdf](http://www.trimobe.org/Files/pour_le_bon_usage_des_anti.pdf)

(Consultation le 29-Mai-2010).

[8]-Wikipedia: Oligosaccharide

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Oligosaccharide>. (Consultation le 27-Mai-2010)

[9]-Définition Nomenclature des polysaccharides.

<http://www.refer.mg/cours/wcl/wbalg/.../p8.htm>.

[10]-Amylose et amylopectine : dérivés de l'amidon

<http://ead.uni-vangers.fr/~jaspard/Page2/COURS/Z.suite/1Respiration/6Mobilisation>

[/7Amylopectine.gif](#) (Consultation le 5-Mai-2010).

[11]-wikipedia l'encyclopédie libre 2008 : Amidon wikipedia.

<http://fr.wikipedia.org/wiki/amidon>(Consultation le 12-Mai-2010).

[12]-la structure de glycogène:

<http://img.search.com/thumb/0/0d/Glycogen.png/350px-Glycogen.png>

(Consultation le 11-Mai-2010).

[13]-Antonio Zamora (2005). carbohydrate-chemicalstructure(page 2 of

3).<http://www.scientificpsychic.com/fitness/carbohydrates1.htm>Copyright

(Consultation le 10-Mai-2010).

[14]-Osamines - Muccopolysaccharides - Liaison O-osidique -

[http://ead.uni-vangers.fr/~jaspard/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/](http://ead.uni-vangers.fr/~jaspard/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/2GLUCIDES/2FIGURES/99DiversOSES/8SUITEdivers/4Chitine.gif)

[2GLUCIDES/2FIGURES/99DiversOSES/8SUITEdivers/4Chitine.gif](http://ead.uni-vangers.fr/~jaspard/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/2GLUCIDES/2FIGURES/99DiversOSES/8SUITEdivers/4Chitine.gif)

(Consultation le 11-Mai-2010).

[15]-document de biologie cellulaire (2005): Polysaccharides.

<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/coursBC/sucre/sucre3.htm> (Consultation le 10-Mai-2010).

[16]-wikipedia l'encyclopédie libre 2008: chitine-wikipédia.

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Portail:Accueil>(Consultation le 2-juin-2010).

[71]- La structure de dextrane

[http://www.entreprise-europe-](http://www.entreprise-europe-network.ec.europa.eu/src/request/pictures/Structure%20dextrane.gif)

[network.ec.europa.eu/src/request/pictures/Structure%20dextrane.gif](http://www.entreprise-europe-network.ec.europa.eu/src/request/pictures/Structure%20dextrane.gif) (Consultation le 29-Mai-2010)

[17]- La structure de Pectine.

<http://biochim-agro.univ-lille1.fr/polysaccharides/res/pectine.png>(Consultation le 29-Mai-2010)

[18]-Alisnet ; nutranews (2001) Par thème-Systeme Immunitaire.

<http://www.Nutranews.org>(Consultation le 25-Mai-2010)

[19]-Renforcer le système immunitaire.

[http://www.nutraneews.org/article.php?id\\_rubrique=24&id\\_article=1077](http://www.nutraneews.org/article.php?id_rubrique=24&id_article=1077)(Consultation le 6-Mai-2010)

[20]- L'échinacée

[www.floramedicina.com/IMG/pdf/chinacee.pdf](http://www.floramedicina.com/IMG/pdf/chinacee.pdf)(Consultation le 22-Mai-2010)

[21]-Astragalus.

[www.nutraneews.org/Image/10janvier/Astragalus.jpg](http://www.nutraneews.org/Image/10janvier/Astragalus.jpg)(Consultation le 5-juin-2010)

[22]-L'ALOE & SES VERTUS.

<http://biogassendi.france.com/aloes.htm>(Consultation le 6-juin-2010)

[23]-Effets des extraits de quelques plantes médicinales locales sur les enzymes alpha amylase, trypsine et lipase.

<http://www.memoireonline.com> (Consultation le 11-juin-2010)

Produced with Scantopdf

## المخلص

الجزء الجزيئي لـ Z.Geslin يحتوي على 1.05 ٪ من السكريات (المستخرج من الماء الساخن) مقارنة بالوزن الجاف.

في هذه الدراسة تم تكتير التكتير المضاد للسكريات (مستخلص الماء الساخن) على الالتهاب. أدت معالجة الفئران عن طريق التجفيف المصلي الفئران بـ 50 ملغ/كغ من المستخلص تثبيطا معتبرا يقدر بـ 60.6 ٪ لوزمة الاثن المحفزة بـ xylène.

العد لخلايا الدم (FNS) التي أجريت بعد 24 ساعة من التحفيز للوزمة أظهرت زيادة في عدد بعض خلايا الدم البيضاء عند الفئران المعالجة. ترجع هذه الزيادة بالدرجة الأولى إلى زيادة عدلات النوى ( $P = 0.321$ )، الوحيدات ( $P = 0.104$ ) و الخلايا اللمفاوية ( $P = 0.702$ ) بعد 48 ساعة من حقن المحلول. ولكن يجب الأخذ بعين الاعتبار أن هذه الزيادة ليست معتبرة على عكس الخلايا البيضاء، الحمضات و الأساسية أظهرت نقص عند الفئران المعالجة مقارنة للشاهد، هذا النقصان معتبر بالنسبة للحمضات ( $P = 0.020$ ) وغير معتبر بالنسبة للأسسة ( $P = 0.101$ ).

علاوة على ذلك نستخلص أن Z.Geslin تمتلك خصائص علاجية مضادة للالتهاب ما يدعم استعمالها في الطب التقليدي.

الكلمات المفتاحية: الالتهاب، الاحشاب الطبية، Z.Geslin، العلاج الطبي، مضادات الالتهاب.

## Abstract

Relative to dry weight, the air part of *Z. geslini* was contains 1.05% of hot water polysaccharides extracts.

The anti-inflammatory effects hot water polysaccharides extracts of the air part of *Z. geslini* were evaluated in this study. Results showed that the oral administration of 50 mg/kg of exerted 60.6 % of inhibition in the xylene induced ear edema test in mice.

SFN carried out 24 hours after the provocation of the edema shows an increase in the number of some white globules in the mice. This increase is initially due to a rise of polynuclear Neutrophiles ( $P = 0.321$ ), monocytes ( $P = 0.104$ ) and lymphocytes ( $P = 0.702$ ) the 48 hours which follow the injection of the product. But while taking into account the  $P$  this increase is not significant. For the eosinophilic ones and the basophilic ones contrary to the other white globules a reduction is noticed in the mice treated compared to the witness, this reduction is significant for the eosinophilic ones ( $P = 0.020$ ), but not for the basophilic ones ( $P = 0.101$ ).

Taken together, we conclude that the air part of *Z. geslini* possess a strong anti-inflammatory activity which supports its traditional uses in the treatment of inflammatory disorders.

**Key words:** Inflammation, medicinal herbs, *Tetraena gatula*, phytotherapy, Anti-inflammatory.

Produced with