

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



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option: Immunologie appliqué
Département: Biologie

**Thème : Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait
aqueux de *Viscum album (El Hadal)***

Présenté par :

- ❖ AYADI Kenza
- ❖ KRIMI Meriem
- ❖ MILI Houda

Devant le jury composé de :

Président: Mme SLIMANIA	M.C.B	Université de Guelma
Examineur : Mme KAIDLS	M.A.A	Université de Guelma
Encadreur : Mme BOUKEMARA.H	M.C.B	Université de Guelma

Juin 2018

Dédicaces

Je dédie ce modeste projet de fin d'étude à ceux personne ne peut compenser les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon éducation et mon bien d'être

Mes chers parents

A mes sœurs et mes frères

A mes chères amies

A toute personnes qui de près ou de loin m'encouragé et participés a ma formation et a la réalisation de ce travail.

Kenza

Dédicace

*Je dédie ce mémoire à mes chers parent Kamel et Aziza, que nulle
dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments pour leur
patience illimitée, leur encouragement continu leur aide et mes
chère frères*

-Aymen

-Moussa

-Abd al halim

Et je n'oublie pas Imad Adine et Amer

*A tous les pensent qui ont contribué de près et de loin a la
réalisation de ce travail.*

Meriem.

Dédicace

Je dédie le fruit de ce modeste travail à mes chers et adorables à mes parents qui m'ont apporté leur soutien, amour, protection et qui m'ont appris le savoir, la bienveillance et le savoir être.

Pour mes sœurs Ibtissem et ma belle Amina, mon aimable unique frère Oussama pour leur soutien moral et je n'oublie pas mon grand-père Mohamed Lakhdar l'idéal du Monde.

A mes cousins, mes cousines, à mes chers oncles et Tantes.

A toutes mes fidèles amies qui m'ont encouragé tout au long de ma formation : Rania, Hanane, Meriem, Hadjer, Sarra, Wissame, Imane.

En fin, à tous ceux qui m'a aidé de proche ou de loin.

Houda.

TABLE DES MAIERE

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1

PREMIERE PARTIE BIBLIOGRAPHIE

Chapitre I : Inflammation

I. L'inflammation.....	2
I.1. L'inflammation aigue.....	2
I.1.1 Phase vasculaire.....	3
I.1.2.Phase cellulaire.....	4
I.1.3. Phase de résolution.....	4
I.2. L'inflammation chronique.....	5
I.3.Médiateurs solubles et cellulaires de l'inflammation.....	6
I.3 .1.Médiateurs solubles	6
I.3.2.Médiateurs cellulaires de l'inflammation aigue.....	6
I.4. Pathologie inflammatoire.....	9
I.5. Anti-inflammatoires.....	10
I.5.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens.....	10
I.5.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens.....	11
I.5.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale.....	12

Chapitre II : Plantes médicinales et inflammation

II.1. La phytothérapie.....	14
II.1.1. Les différents types de la phytothérapie.....	14
II.1.2. Les avantage de la phytothérapie	15

II.2. Plantes médicinales et principes actifs	15
II.2.1. Définition des plantes médicinales.....	15
II.2.2. Définition des principes actifs	15
II.2.3. Formes d'emploi des plantes médicinales.....	16
II.3. Les produits naturels des plantes et leurs activités biologiques.....	17
II.3.1. Les métabolites primaires	17
II.3.2. Les métabolites secondaires.....	17
II.3.2.1. Les différentes classes de métabolites secondaires.....	18
II.3.2.1.1. Les flavonoïdes	18
II.3.2.1.2. Les tannins.....	18
II.3.2.1.3. Les saponosides.....	18
II.3.2.1.4. Les coumarines.....	19
II.3.2.1.5. Les alcaloïdes.....	19
II.3.2.2. Leurs différents rôles défensifs.....	19

Chapitre III : Etude botanique de *Viscum album*

III. <i>Viscum album</i>	20
III.1. Classification dans la systématique botanique	21
III.2. Répartition géographique de <i>Viscum album</i>	21
III.3. Description botanique de la plante.....	21
III.4. Cycle et biologie de vie.....	23
III.5. Utilisations cliniques des préparations de <i>V.album</i>	24
III.6. Mécanisme d'action de <i>V.album</i>	24
III.6.1. Mécanisme anti-inflammatoire de <i>V.album</i>	25
III.7. Usage traditionnel de <i>Viscum album</i>	26

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 1 : MATERIEL ET METHODE

1. Matériel.....	27
1.1. Matériel biologique.....	27
1.1.1. Matériel végétal.....	27
1.1.2. Matériel animal.....	27
1.2. Produits chimiques.....	28
2. Méthodes	29
2.1. Etude phytochimique.....	29
2.1.1. Mise en évidence des alcaloïdes.....	29
2.1.2. Mise en évidence des saponosides.....	29
2.1.3. Mise en évidence des flavonoïdes	29
2.1.4. Mise en évidence des tanins.....	29
2.1.5. Mise en évidence des coumarines	30
2.1.6. Mise en évidence des glucosides.....	30
2.2. Préparation de l'extrait aqueux.....	30
2.3. Etude de la toxicité.....	32
2.4. Etude <i>in vivo</i> de l'activité anti-inflammatoire des extraits préparés.....	32
3. Analyse statistiques.....	36

Chapitre 2 : Résultats et Discussion

I. Résultats.....	37
1. Etude phytochimique.....	37
2. Préparation de l'extrait aqueux des feuilles et tiges de <i>Viscum album</i>	39

3. Etude de la toxicité par le Test d'innocuité..... 39

4. Etude de l'activité anti-inflammatoire des extraits aqueux de *Viscum album*..... 40

II. Discussion..... 42

Conclusion et perspectives

Résumé

Remerciements

Nous exprimons d'abordons profonds remerciements à ALLAH, Le tout puissant, qui nous a données Le courage et La volonté d'achever ce travail.

*Nous remercions Mme **SLIMANI**, d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury de notre mémoire de master.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à Mme **KAIDI S**, pour avoir accepté d'examiner et juger ce modeste travail.*

*Nous tenons remercier Mme : **Boukemara Hanane**, qui en tant que directrice de la mémoire, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour*

*Nos remerciements vont également aux responsables de laboratoire Mme : **GHANIA, HOURIA, ASMA, RATIBA** et leur aide.*

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont également à l'encontre de toute personne qui a participé de près ou de loin directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

Liste des abréviations

Ac₂O : Anhydride d'acétate

ACTH : Adrino Cortico Tropic Hormone

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdiens

AlCl₃ : Chlorure d'aluminium

COX : Cyclooxygenase

Ext : Extrait

FeCl₃ : Chlorure de fer

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

H₂SO₄ : Acide Sulfurique

HCl : Acide Chlorhydrique

i.p : intra-péritonéale

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule

IL : Interleukine

Ind : indométacine

KI : Iodure de potassium

LB : les Lymphocytes B

LT : Les lymphocytes T

PAF : Facteur Activateur des Plaquettes

PAMPs : Pathogen-Associated Molecular pattern

PGE : Prostaglandines

PGI : Prostacycline

PMNs : Polymorphonucléaires Neutrophiles

PRR : Pattern Recognition Receptor

Rdt : Rendement

SEM : Standart Erreur moyenne

TNF : Tumor Necrosis Factor

UV : Ultra-Violet

VA : *Viscum album*

VCAM-1 : Vascular cell Adhesion Molecule

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Formation du transsudat et d'exsudat	3
Figure 2	Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguin	5
Figure 3	Mécanisme d'action des AINS	11
Figure 4	Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	12
Figure 5	Photographie de <i>Viscum album</i>	20
Figure 6	Gui éternel sur une pousse de centre serveur La partie gauche montre la section longitudinale, vue supérieure de bonne partie avec l'écorce en partie enlevée.	22
Figure 7	Les différents aspects de différents partis de <i>Viscum album</i> (A, B, C).	23
Figure 8	Cycle de vie de <i>Viscum album</i> .	23
Figure 9	Mécanismes d'action proposés pour les préparations de <i>Viscum album</i>	24
Figure 10	Feuilles et jeunes tiges de <i>Viscum album</i> avant (A) et après le séchage (B).	27
Figure 11	Souris utilisés dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> .	28
Figure 12	Etapas suivies dans la préparation d'extrait aqueux des feuilles et des jeunes tiges de <i>Viscum album</i> .	30
Figure 13	La préparation de l'extrait aqueux de <i>Viscum album</i> .	31

Figure 14	administration de l'extrait par voie orale (gavage)	32
Figure 15	(a) injection (i.p) de la carragénine ; (b) L'administration de l'extrait aqueux de <i>V.album</i> .	33
Figure 16	Récupérer l'exsudat qui s'y est formé et les neutrophiles ayant migré vers la cavité péritonéale	34
Figure 17	Etapas suivies dans la détermination de l'activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> de l'extrait aqueux des feuilles et des tiges de <i>Viscum album</i> .	35
Figure 18	Extrait aqueux des feuilles et des tiges de <i>Viscum album</i>	39
Figure 19	Effet de l'extrait aqueux de <i>Viscum album</i> sur le nombre de PMNs récupéré de la cavité intra péritonéale des souris.	40
Figure 20	Comparaison entre l'effet de l'extrait aqueux de <i>Viscum album</i> et celui de l'indométacine sur le nombre de PMNs récupéré de la cavité intra péritonéale des souris.	41

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire.	7
Tableau 2	Exemples de maladies liées à l'inflammation.	9
Tableau 3	Exemples de plantes médicinales douées d'activités anti-inflammatoires.	13
Tableau 4	Les différentes formes d'emploi les plantes médicinales.	16
Tableau 5	Utilisations cliniques des préparations de <i>V.album</i>	24
Tableau 6	Usage traditionnel de <i>Viscum album</i> .	26
Tableau 7	Résultats des tests phytochimiques réalisés sur la poudre des feuilles et des tiges de la plante <i>Viscum album</i> .	38
Tableau 8	Rendement en extrait obtenus à partir les et des tiges de la plante.	39

Introduction

Introduction

L'immunité de l'organisme est répartie en deux types : innée sans apprentissage et universelles, et la première à intervenir lors de situation variées (atteintes des tissus, infection, cancer ...), acquise en fonction des pathogène rencontrés.

La réaction inflammatoire aigue est le mécanisme essentiel de l'immunité innée, c'est une réponse physiologique du système immunitaire en réponse aux dégâts cellulaires et vasculaires provoqués par les agents pathogènes et les agressions chimiques ou physiques (**Swynghedauw, 2006**). C'est un processus protecteur dont le but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires (**Medzhitov, 2008**). L'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance dans le siège de l'inflammation, ou des anomalies de régulation du processus inflammatoire.

Il existe une multitude de médicaments chimiques de synthèse utilisés comme agents anti-inflammatoires. La consommation de ces médicaments est toujours accompagnée d'effets secondaires indésirables, alors que l'utilisation de composés phytochimiques s'avère très utile et sans effets secondaires.

En Algérie, les plantes sont utilisées depuis longtemps et leur utilisation s'inspire d'expériences des populations ainsi que de la médecine arabe classique. Cependant, cette utilisation ne suit pas des règles précises et ne tient pas compte des nouvelles nécessités de la thérapeutique actuelle. Beaucoup d'études se sont intéressées à l'étude des plantes utilisées en médecine traditionnelle. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *Viscum album*. L'étude des substances bioactifs de cette plante et de leurs bienfaits pour la santé humaine est un domaine de recherche d'actualité et d'un grand intérêt socioéconomique.

La présente étude est subdivisée en deux parties. Une première partie théorique consiste à donner une revue bibliographique sur l'inflammation un survol sur les propriétés de la plante étudiée *Viscum album*.

La deuxième partie expérimentale développe une stratégie d'étude des propriétés anti-inflammatoires de l'extrait de *Viscum album*. Commenant par la préparation d'extrait, son analyse, ensuite l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire dans le modèle d'inflammation aiguë de la péritonite induite chez les souris par l'injection de la λ -carraghénine.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I
Inflammation

I. L'inflammation

La réponse inflammatoire est une réponse adaptative engendrée en réponse à des stimuli généralement bénéfique, elle conduit à l'élimination d'éventuels pathogènes et au retour à l'homéostasie de tissu lésé. Une régulation défectueuse peut engendrer des dommages irréversibles. Une réponse insuffisante conduit à une immunodéficiences pouvant entraîner une infection secondaire ou même un cancer. Exacerbée, au contraire, elle augmente la morbidité et la mortalité dans des pathologies comme l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou encore le diabète. Mal contrôlée, l'inflammation peut s'étendre au reste de l'organisme via la circulation sanguine. Elle peut alors conduire à des dommages tissulaires irréversibles locaux ou généralisés, parfois à un choc septique entraînant dans les cas les plus graves le décès (**Nathan, 2002; Barton, 2008**).

La réponse inflammatoire est associée au système immunitaire, qui peut-être divisé en deux branches interconnectées. L'immunité innée est la plus ancienne. Elle est présente chez tout organisme pluricellulaire. Les cellules du système immunitaire innée possèdent des récepteurs PRR et des voies de signalisation hautement conservés pour détecter et réagir face à une infection ou à une blessure. La détection de ces signaux exogènes d'origine microbienne, les PAMPs, ou endogènes, les alarmines (**Bianchi, 2007**), va conduire à l'initiation de la cascade inflammatoire et à l'activation d'une réponse immunitaire acquise ou adaptative (**Barton, 2008; Medzhitov, 2008**). La réponse se déroule en quatre étapes : la reconnaissance des signaux de danger, le recrutement de cellules sur le site d'infection, l'élimination du pathogène et la résolution de l'inflammation conduisant à un retour à l'homéostasie et à la cicatrisation de tissu lésé. En absence d'une résolution s'installe une inflammation chronique (**Barton, 2008**).

I.1. L'inflammation aigue

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Charles et al., 2010**). L'inflammation aigue se constitue en trois phases :

I.1.1 Phase vasculaire

Il s'agit d'une vasoconstriction artériolaire, très brève de quelques secondes. Elle est due à l'action de système sympathique, et est très rapidement ressentie puisque douloureuse, expliquée par la libération d'histamine, de sérotonine et de kinine, l'excitabilité des terminaisons nerveuses en est la conséquence et va conforter le processus douloureux. Cette constriction n'est pas innocente sur les plaquettes présentes dans la circulation, laquelle est perturbée. Ces plaquettes vont alors s'activer. Très vite à cette vasoconstriction, va faire suite une vasodilatation des vaisseaux sanguins. Le débit local est augmenté et la perméabilité des capillaires est exacerbée, ce qui explique l'extravasation des cellules sanguines (diapédèse) (figure 1). Ce qui explique en partie la constitution de la chaleur et de la rougeur. La migration des cellules s'accompagne d'un transfert de plasma qui crée l'œdème (Kumar *et al.*, 2007).

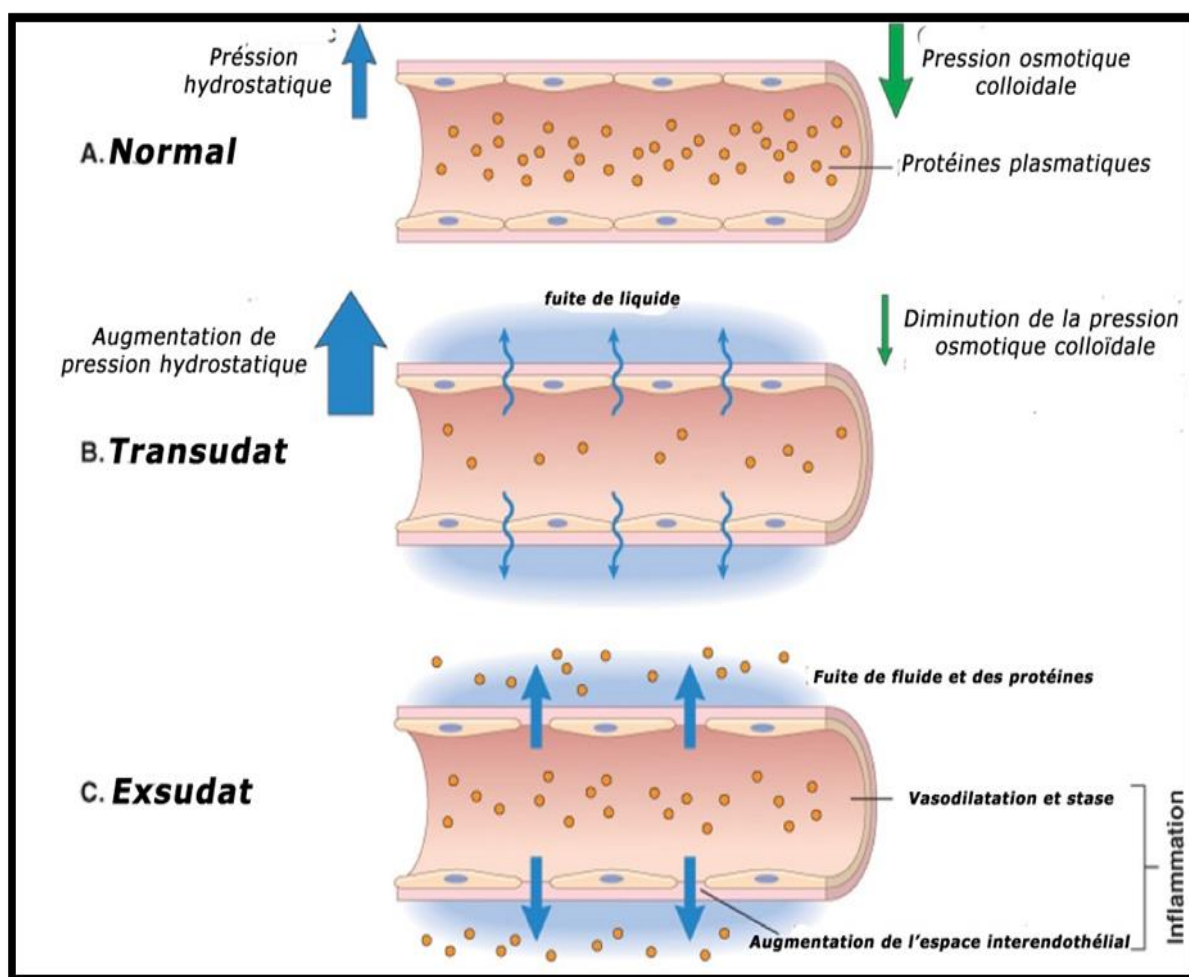


Figure 1: Formation du transsudat et d'exsudat (Kumar *et al.*, 2007).

I.1.2.Phase cellulaire (recrutement des leucocytes)

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

L'afflux des cellules, fait que celles-ci vont d'abord se marginaliser sur le site de l'agression environ 30 minutes. C'est à ce moment qu'on pourra constater « in situ » la présence de polynucléaires neutrophiles, lesquelles sont bloqués le long des cellules endothéliales de l'endroit concerné. Ces cellules vont traverser la paroi, grâce à de nombreux facteurs attractants comme l'IL8, Ca5 et LB4 (figure 2). Ces cellules vont en effet ingérer les éléments lésés. Cette fonction n'est pas simple. Elle repose sur la dégranulation des composants internes de la cellule .ceci conduit à la sécrétion des protéases (élastase et collagénase),et la libération des radicaux libres.les PMNs vont contribuer à l'éradication des corps étrangers(s'il y a lieu) ou des tissus lésés (en cas de traumatisme par exemple). Dans ce type de situation, la réaction va s'arrêter mais ceci n'est pas toujours le cas et les macrophages dont le pouvoir phagocytaire est important, vont intervenir. Ceci constitue le passage de la réaction immunitaire et la mise en place des processus inhérents (**Charles et al., 2010**).

I.1.3. Phase de résolution

La phase de résolution, dite de réparation, répond du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les PMNs, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaire sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le routeur à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction de tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu, les macrophages vont participer à l'angiogenèse, mais se sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la

laminine pour permettre la Reconstruction des tissus le système de l'angiogenèse est ainsi remis aux repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (weill *et al.*, 2003).

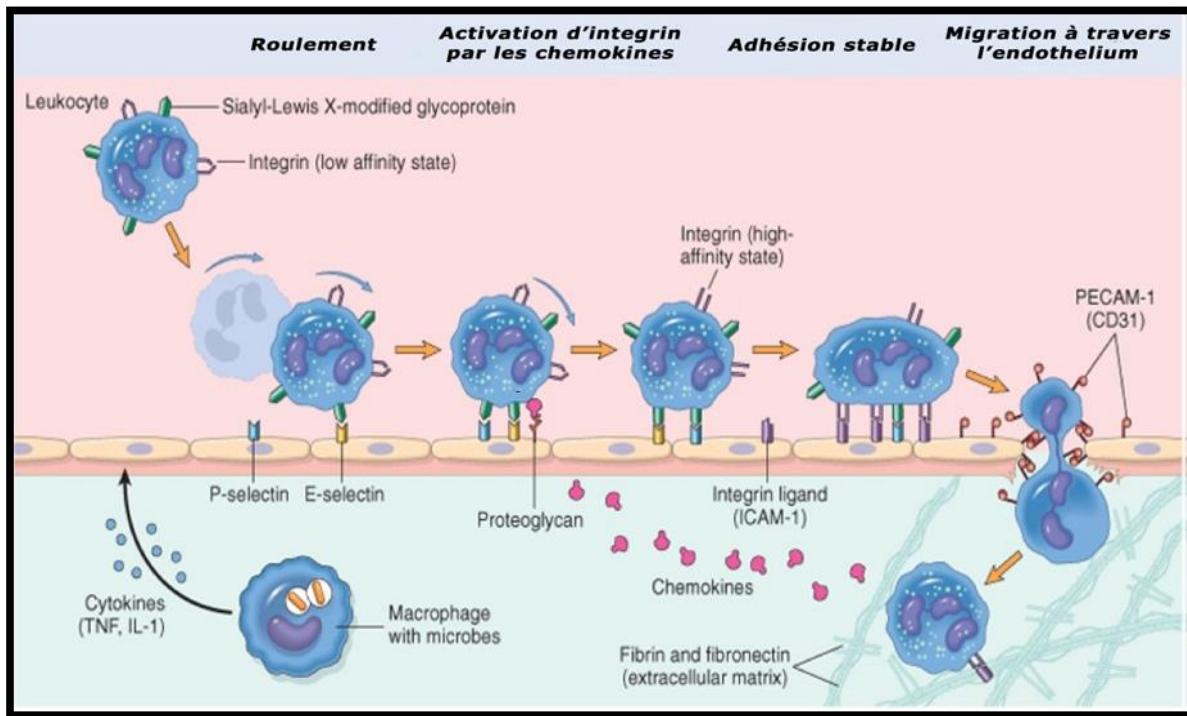


Figure 2 : processus de migration des neutrophiles a travers les vaisseaux sanguin (kumar *et al.*, 2007).

I.2. L'inflammation chronique :

Morphologiquement, l'inflammation chronique est définie par la présence de lymphocytes, monocytes, macrophages, et plasmocytes dans les tissus. Dans de nombreux cas, la réponse inflammatoire chronique peut persister pendant de longues périodes (plusieurs mois ou années). Elle est considérée comme être causé par l'engagement persistant des réponses de l'immunité innée et acquise, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, rejet de l'allogreffe chroniques, dans la bérylliose, et dans l'inflammation granulomateuse. Il est prouvé que les macrophages dans ces lésions produisent une série de médiateurs pro-inflammatoire qui activent les fibroblastes pour fixer le collagène et activer les autres macrophages et lymphocytes pour libérer des médiateurs responsables des réponses inflammatoires. L'inflammation chronique est initialement déclenchée par des réponses vasculaires qui impliquent l'apparition de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales qui vont spécifiquement entrainer l'adhésion des lymphocytes et des monocytes, et permettent leur transmigration dans le compartiment extravasculaire (Charles *et al.*, 2010)

tout comme dans la réponse inflammatoire aiguë, les lymphocytes et les monocytes, subissent un processus d'activation qui favorisent l'adhérence et la transmigration de ces cellules dans le compartiment extravasculaire. En tout type de réponse inflammatoire, les différences entre les types de molécules d'adhésion exprimées sur les cellules endothéliales détermineront le types de leucocytes qui migrent (Nourshargh *et al.*, 2006 ; Charles *et al.*, 2010).

I.3.Médiateurs solubles et cellulaires de l'inflammation

I.3 .1.Médiateurs solubles

Certains de ces médiateurs existent sous forme inactive, avant toute lésion tissulaire, cette dernière ne faisant qu'activer ces molécules ; d'autres sont synthétisés ou libérés à partir de différentes population cellulaires. Leurs action sont multiples, souvent redondantes et intègrent les voies de la coagulation, de l'immunité innée, de l'hématopoïèse et du système nerveux (Kumar *et al.*, 2007; Charles *et al.*, 2010).

Les protéases plasmatiques comprennent (activation par la voie classique ou par la voie alterne en fonction des stimuli, produisant des fragments chémoattractants tels que le C3a et le C5a), les kinines dont la cascade est différente lésions tissulaires exposant du collagène ou des membranes basales et permettent d'activer le facteur XII, enfin des facteurs protéiques de coagulation et de fibrinolyse activant également le facteur XII qui génère de la plasmine, elle-même responsable de la production de médiateurs inflammatoires (Charles *et al.*, 2010). Le **tableau 1** résume l'origine et les effets des plus importants médiateurs chimiques de l'inflammation.

I.3.2.Médiateurs cellulaires de l'inflammation aigue

Plusieurs types cellulaires interviennent dans la réaction inflammatoire. Les cellules les plus importantes sont les PMNs qui sont attirés au niveau des lésions tissulaires par la présence des médiateurs précoces de l'inflammation (leucotriènes.C5a). Cette attraction nécessite au préalable des interactions entre les cellules endothéliales et les neutrophiles qui, en plusieurs étapes, établissent des contacts grâce à des molécules d'adhésion (CD62L,CD11 ,CD18)qui se lient à des protéines membranaires des cellules endothéliales(kumar *et al.*, 2007). Dans le site inflammatoire, ces polynucléaires neutrophiles s'activent et dégranulent, en réponse à Différents médiateurs solubles déjà évoqués (C5a, leucotriènes, facteurs d'activation des plaquettes, histamine),augmentent leur production d'enzymes oxydatives et leur capacité à phagocytoser sous l'effet des leucotriènes,de facteurs

de croissance hémopoïétiques tels que le G-CSF et le GM-CSF, du TNF et de l'Interleukine 8 (Charles *et al.*, 2010).

D'autres cellules sont attirées sur le site de l'inflammation et participent à la constitution de l'infiltrat inflammatoire : les monocytes migrent et deviennent des macrophages activés capables de phagocytose, de production de protéines antibactériennes et médiateurs pro-inflammatoires. Les éosinophiles sont également recrutés au site de l'inflammation aiguë, en particulier lorsque celle-ci est le fait d'une réaction allergique respiratoire, gastro-intestinale ou cutanée. Les plaquettes contribuent au processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs incluant le fibrinogène, le plasminogène, des protéases plasmatiques ainsi que de la sérotonine. Enfin les lymphocytes B et T produisent les cytokines pro-inflammatoires, initient la réponse immunitaire adaptative et contribuent à l'activation des PMNs par la production d'immunoglobulines par les B-lymphocytes (Kumar *et al.*, 2007 ; Charles *et al.*, 2010).

Tableau 1 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire (Rankin, 2004).

Médiateurs	Origine cellulaire	Effets
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquette.	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes.	Augmente, la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteur activateur des plaquettes (PAF)	Plaquette, neutrophile, monocytes et cellules endothéliales.	Assure la vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule la broncho constriction, l'agrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment, induit la production des EOR et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages

Kalicroïne	Présente dans le plasma	Transforme et active le système des kinines
Plasmine	Présente dans le plasma	Clive le composant du complément C3 pour générer le C3a et le C3b
Leucotriènes : LT4, LTD4, LTE4	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité des micro-vaisseaux.
LTB4	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin locale, induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR et attire et active les cellules inflammatoire.
Prostaglandine E2	Essentiellement par les leucocytes	Provoque la vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes , augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.
Bradykinine	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes.	Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteur de Hageman (XII)	Présente dans le plasma et est activé par l'adhésion des plaquettes.	Implique dans la cascade de coagulation.
Thrombine	Présente dans le plasma	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquettes.
Fibrine	Présente dans le plasma, formé à partir du fibrinogène.	Intervient dans la formation du caillot sanguin.
IL-8	Monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocyte.	Active le chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR. Intervient dans la préparation tissulaire.

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

I.4. Pathologie inflammatoires

De nombreuses maladies inflammatoires sont liées à des mécanismes considérés comme dysimmunitaires, à savoir les maladies auto-immune systémiques et localisées, les maladies auto-inflammatoires, les affections inflammatoires de mécanisme indéterminée notamment des affections iatrogènes ou paranéoplasiques dont le mécanisme n'est pas auto-immun (Charles *et al.*, 2010). Tableau 2.

Tableau 2 : Exemples de maladies liées à l'inflammation (Narthan, 2002).

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

I.5. Anti-inflammatoires

I.5.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques. Actuellement, il y a plus de 50 différents AINS sur le marché mondial. Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, il repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase, enzyme qui permet la production de la prostaglandine à partir de l'acide arachidonique, cette caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandine (notamment la PGE2 et la PGI2), importants médiateurs de l'inflammation (Figure 3). Même si d'autres modes d'action existent, cette activité explique largement les propriétés pharmacologique et thérapeutiques des AINS, mais aussi une parties de leurs effets secondaires en raison du rôle ubiquitaire et des fonction physiologique des prostaglandines (Nicolas *et al.*, 2001). Ainsi, la production exagérée de prostaglandine en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale permet l'homéostasie tissulaire (production de mucus, de bicarbonates et maintien du flux sanguin sous muqueux gastrique, maintien de l'hémodynamique rénale en cas d'hypoperfusion en particulier). l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS semblait donc, jusqu'à récemment, devoir obligatoirement s'accompagner d'effets favorables et délétère (Blain *et al.*, 2000).

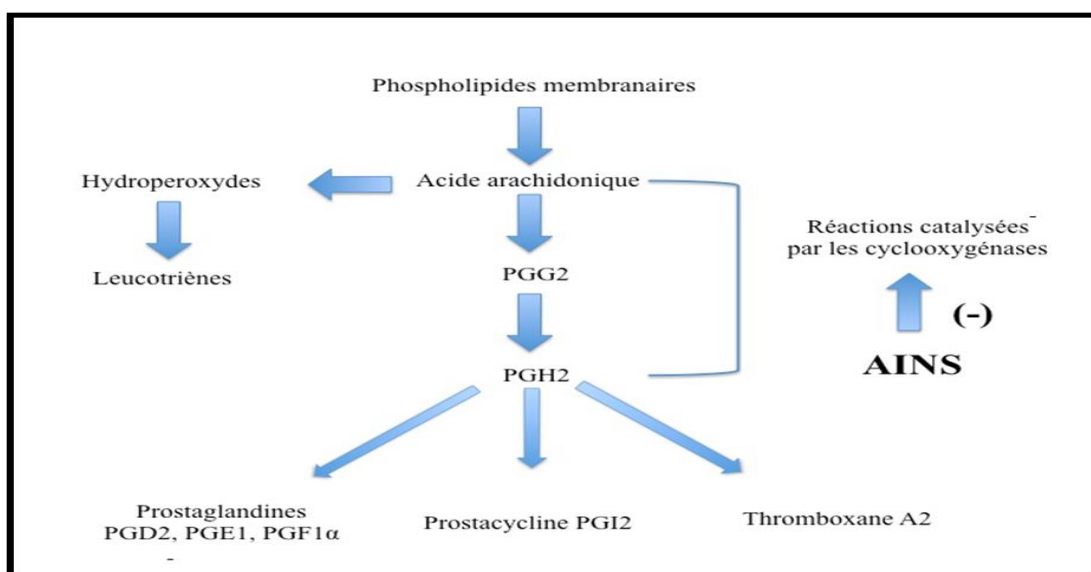


Figure 3 : mécanisme d'action des AINS (Nicolas, 2001).

I.5.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principale glucocorticoïde surrénalienne. Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR) de cytoplasme de la cellule. Après quoi, le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN, interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques. Ce processus est appelé transactivation et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes (**Figure 4**).

Le mécanisme opposé est appelé transrépression. Le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles. Les glucocorticoïdes sont capables d'empêcher la transcription de tout les gènes immuns, incluant celui codant IL-2 (**Barnes, 1998**).

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

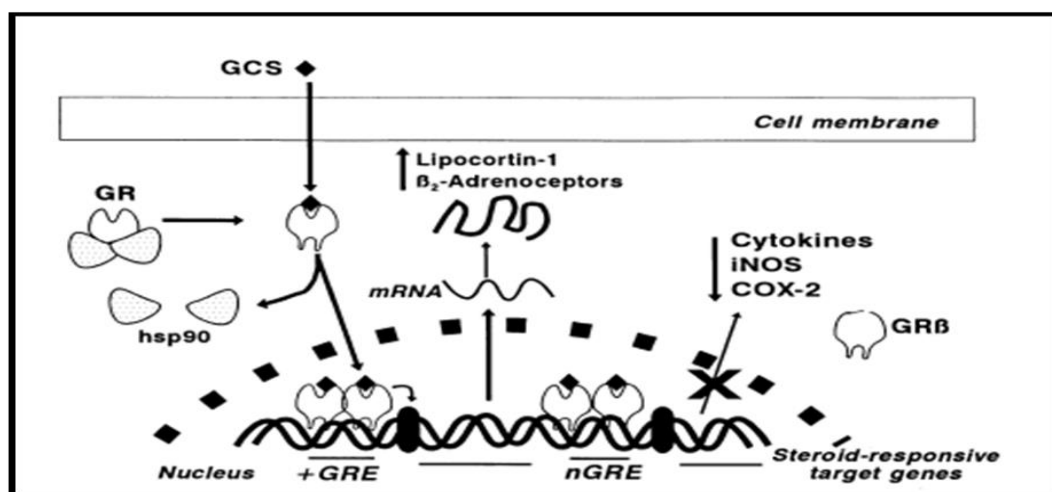


Figure 4 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (**Barnes, 1998**).

I.5.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale

Les plantes anti-inflammatoires regroupent des espèces de diverses familles dont les principes actifs présumés de l'activité anti-inflammatoire sont de nature chimique variée. Dans ce contexte, plusieurs exemples de plantes peuvent être cités :

- **Curcuma longa** (curcuma) contient un pigment jaune appelé curcumine, un polyphénol qui inhibe la production de la prostaglandine E2 et l'expression de la cyclooxygénase 2. Le curcumine inhibe aussi l'expression des gènes de L'IL-6 et de L'IL8 et diminue de manière dose dépendante la production de monoxyde d'azote (NO) et l'expression de l'enzyme NO Synthase (NOS) inductible .Le curcumine inhibe également le facteur nucléaire kappa-B (**Aggarwal *et al.*, 2008**).
- **Zingiber officinale** (gingembre) contient un grand nombre de constituants :gingerol, betacarotene capsaicin, acide caféique et curcumine, dont l'activité anti-inflammatoire est bien évidente. Les extraits du rhizome du gingembre sont de puissants inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines et des leucotrienes, comme ils inhibent la production du TNF-a en agissant sur l'expression des gènes (**Setty et sigal, 2005**).
- **Arnica montana** (Arnica) est également très utilisée 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 inhibe l'activation du facteur de transcription du facteur nucléaire kappa-B, impliqué dans la transcription de médiateurs pro-inflammatoire (**Wiert, 2006**).
- **Harpagophytum procumbens** 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 carragénine (**Catelan *et al.*, 2006**). Elle inhibe la synthèse des eicosanoides, comme elle inhibe la production du TNF- α par les monocytes humains. Elle réduit également la production de la myelopéroxydase par les neutrophiles et bloque la synthèse de la prostaglandine E2 (**Setty et Sigal, 2005**).

Tableau 3 : Exemples de plantes médicinales douées d'activités anti-inflammatoires (Barnes, 1998).

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

***Chapitre II :Plantes
médicinales et inflammation***

II.1. La phytothérapie

D'un point de vue étymologique, le terme (phyto) de phytothérapie provient du grec ancien avec le terme plus précis de (phyton) et signifie (végétal) c'est le traitement ou la prévention des maladies par l'usage des plantes (**Khaldi, 2015**).

Il y a plus de 20 ans, déjà que l'OMS reconnaissait l'importance de la médecine traditionnelle et proposait son intégration dans les systèmes officiels de santé, particulièrement dans les pays en développement, toutefois, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine traditionnelle et proposait son intégration dans les systèmes officiels de santé, particulièrement dans les pays en développement, toutefois, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages de tout temps à l'exception de ces cent dernières années, les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses. Tels que la tuberculose ou la malaria

Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments adaptés aux médicaments et leur résistance de plus en plus (**Khaldi, 2015**).

II.1.2. Les différents types de la phytothérapie

Il existe différents types de phytothérapie :

- **l'aromathérapie** : c'est une thérapeutique qui utilise les huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes.
- **la gemmothérapie** : se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radiceles.
- **l'herboristerie** : correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboriste se sert de la plante fraîche ou séchée, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélules de poudre de plante sèche que le sujet avale (**Rakhom et al, 2016**).

II.1.3. Les avantages de la phytothérapie

Malgré les énormes progrès réalisés par médecine, la phytothérapie offre de multiples avantages .N'oublions pas que de tout temps à l'exception de ces cent dernières années, les hommes n'ont pas eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît, les bactéries et les virus sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur de plus.

La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (**Iserin *et al.*, 2001**).

II.2. Plantes médicinales et principes actifs

II.2.1. Définition des plantes médicinales

Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses, elles sont utilisées pour prévenir, soigner ou soulager divers maux (**Farnsworth *et al.*, 1986**).

Environ 35000 espèces des plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par êtres humains (**Elqaj *et al.*, 2007**).

II.2.2. Définition des principes actifs

La plante est le siège d'une intense activité métabolique, processus dynamique subdivisé différemment, par exemple toutes les cellules renferment des glucides, des acides aminés et des lipides, ces molécules qui sont à la base moléculaire des cellules sont dénommées métabolites primaires. Egalement, les plantes synthétisent une foule importante d'autres molécules organiques qui peuvent n'avoir aucun rôle manifeste dans la croissance et le développement (métabolites secondaires), qui sont lié de vie de la plante.

Les substances les plus diverses face à de multiples agressions de l'environnement dans lequel elle vit, prédateurs, microorganismes pathogènes (**Kansole, 2009**).

II.2.3. Formes d'emploi des plantes médicinales

Tableau 4: Les différentes formes d'emploi les plantes médicinale

La forme	La préparation
1. Tisane	Préparation aqueuse buvable, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales. les tisanes sont obtenues par macération, infusion ou décoction en utilisant de l'eau (Delille, 2007).
2. poudre	Préparées sous forme de poudre obtenue par pulvérisation, dans un moulin, peuvent s'utiliser pour un soin interne ou externe (Delille, 2007).
3. teinture	Le principe de la teinture consiste à capter les principes actifs de plante en la faisant macérer dans l'alcool ou un mélange alcool-eau, pendant plusieurs semaines (Nogaret, 2003).
4. les huiles essentielles	On obtient par distillation à la vapeur, pour cela il faut un ballon, alambic et récipient pour recueillir le distillat, cette huile n'est pas grasses, et concentre l'essence de plante, autrement dit son parfum (Nogaret, 2003).
5. sirop	Dissolution de 180g de sucre dans 100g d'eau à laquelle est incorporé le principe thérapeutique voulu (Delille, 2007).
6. lotion	Obtenue par infusion ou décoction de plante émolliente ou vulnérable, utilisée sur la partie à soigner par un légère passage à l'aide d'un coton hydrophiles ou linge fin imbibé (Delille, 2007).
7. pommade	La pommade est préparée par un mélange de plante sous forme de poudre ou suc, avec une substance grasse comme la vaseline, huile de coco, huile d'olive, huile d'amande ou même des graisses animales (Delille, 2007).

8. crème	Pour la crème le principe est le même que pour la préparation de l'onguent , la seule différence est l'ajout de l'eau (Nogaret, 2003).
9. fumigation	L'herbe est plongée dans l'eau bouillante. son utilisation nécessite le recouvrement de la tête, épaules et récipient avec une même serviette pour mieux concentrer la vapeur (Delille, 2007).
10. gargarisme	L'herbe est préparée par infusion ou décoction. le liquide obtenu est introduit dans la bouche par une petite gorgée sans l'avaler après refroidissement (Delille, 2007).

II.3. Les produits naturels des plantes et leurs activités biologiques

Les plantes produisent un grand nombre de composés, Ils ont des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie : en alimentation, en cosmétologie et en dermopharmacie. Ils se sont surtout illustrés en thérapeutique et dépassent actuellement 100 000 substances identifiées. Les produits naturels des plantes peuvent être classés en deux catégories, les métabolites primaires et les métabolites secondaires (**Quezel et Santa, 1963 ; Collin, 2007**).

II.3.1. Les métabolites primaires : ils ont un rôle essentiel pour le métabolisme et le développement végétal, se retrouvent dans toutes les espèces (**Quezel et Santa, 1963 ; Collin , 2007**).

II.3.2. Les métabolites secondaires : ils ne sont pas produits directement lors de la photosynthèse mais résultent des réactions chimiques ultérieures, Ils sont des molécules qui ne participent pas directement au développement des plantes mais plutôt interviennent dans les relations avec les stress biotiques, abiotiques, microorganismes pathogènes...etc. On conçoit donc que la plante puisse développer un métabolisme particulier lui permettant de synthétiser les substances les plus diverses pour se défendre. Ils sont différents dans les différentes espèces, Parmi eux : les terpènes, les flavonoïdes, les tannins, les saponosides, les alcaloïdes et les coumarines (**Quezel et Santa, 1963 ; Collin, 2007**).

II.3.2.1. Les différentes classes de métabolites secondaires

II.3.2.1.1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des substances présentes dans les plantes (**Quezel et Santa, 1963 ; Collin, 2007 ; Achille, 1980**). Ils sont à l'origine des teintes brunes, rouges et bleues des fleurs et des fruits. Certaines plantes sont réputées pour leur richesse en flavonoïdes : par exemple (le thé, le raisin, les oignons, les pommes, le cacao, la grenade, le cassis et les myrtilles ou encore le café) (**Achille, 1980**).

Sont des composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (**Collin, 2007; Achille, 1980**). Qui peuvent être rencontrés dans une large variété de fruits et de légumes consommés quotidiennement par l'être humain, certains de ces composés présentent des activités biologiques d'intérêts, telles que des actions anti- oxydantes, anti-inflammatoires, antihypertenseurs, anti-influenza antiallergique, antifongiques et Antivirales (**Kambouche N, et al. 2008**).

II.3.2.1.2. Les tannins

Les tannins sont des polyphénols polaires très abondants chez les angiospermes, les gymnospermes et les dicotylédones, existent dans presque chaque partie de la plante : feuilles, fruits et racines, ils sont caractérisés par leur capacité antioxydant et leur propriété thérapeutique (**Collin, 2007 ; Achille, 1980; Kambouche et al., 2008**); Les tannins permettent de stopper les hémorragies et de lutter contre les infections. Traiter la diarrhée ou les irritations cutanées (**Achille, 1980 ; Kambouche et al., 2008**).

, Ils sont divisés en deux groupes :

- ❖ Tannins hydrolysables qui sont des esters d'un sucre (généralement le glucose) et d'un nombre variable de molécules d'acide phénolique (acide gallique ou acide hexahydroxydiphénique (HHDP) (**Kambouche et al., 2008**).
- ❖ Tannins condensés qui sont formés par la condensation des unités flavan-3-ols et flavan-3-4-diols (**Kambouche et al., 2008**).

II.3.2.1.3. Les saponosides

Mot latin « sapon », l'herbe à savon (**Kambouche et al., 2008; Claisse, 1993**). Ils sont des métabolites secondaires hétérosidiques présents dans de nombreuses plantes et quelques organismes marins sont des terpènesglycosylés, des stéroïdes, des alcaloïdesglycosylés ou des

hetérosidestriterpéniques, ils peuvent aussi se trouver sous forme d'aglycones (ou génines, ce sont les composés terpéniques ne possédant pas de glucide) (Claisse, 1993). Ils sont de nature amphiphiles, ces molécules sont connues pour leur propriété tensio-active ou encore leur capacité à lyser les globules rouges (hémolyse) (Kambouche *et al.*, 2008 ; Kechkar, 2008 ; Sablonnière, 2002).

II.3.2.1.4. Les coumarines

Se trouvent dans de nombreuses espèces végétales et possèdent des propriétés très diverses (Achille, 1980 ; Kambouche *et al.*, 2008 ; Claisse, 1993 ; Sablonnière, 2002). Ils sont capables de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes (Achille, 1980 ; Kambouche *et al.*, 2008 ; Claisse, 1993). Les conditions structurales requises pour l'activité antiperoxydante des coumarines sont similaires à celles signalées pour les flavonoïdes (Kambouche *et al.*, 2008 ; Claisse, 1993 ; Meyer *et al.* 2004).

II.3.2.1.5. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés organiques azotés molécules d'origine naturelle (Kambouche *et al.*, 2008 ; Claisse, 1993 ; Meyer *et al.*, 2004). On les trouve principalement chez les végétaux (Achille, 1980 ; Kambouche *et al.*, 2008 ; Claisse, 1993), mais aussi chez les animaux et chez certains micro-organismes. Ils ont une nature basique, contenant de l'azote et sont pharmacologiquement actifs (Claisse, 1993 ; Upton, 2006 ; Milane, 2004), ils sont utilisés aussi comme antalgiques majeurs (morphine), pour combattre l'excès d'acide urique (colchicine), comme substance paralysante/stimulante (curare, caféine), comme anticancéreux (vinblastine, vincristine). Ils sont aussi de forts agents antimicrobiens (Claisse, 1993 ; Allion, 2004).

II.3.2.2. Leurs différents rôles défensifs

Leurs rôles sont multiples (Sandrine, 2004) :

- Ils ont une action anti-herbivore (menthe par exemple).
 - Ils inhibent les attaques des bactéries et des champignons
 - Ils interviennent dans la structure des plantes (lignines et tannins).
 - Ils peuvent être antinutritifs.
- Beaucoup des métabolites secondaires sont toxiques, ils sont alors stockés dans des véhicules spécifiques ou dans la vacuole.

*Chapitre III : Etude
botanique de Viscum album*

III. *Viscum album*

Viscum album est un phytomédicine traditionnel de l'Europe, généralement connu sous le nom de mistletoe (gui) européen, a également trouvé en Asie occidentale et du sud. C'est une plante semi-parasite qui vit symbiotique avec plusieurs plantes de centre serveurs telles que le chêne, le pin, l'orme et la pomme. Les extraits de plantes entières normalisés de cette plante, qui contiennent principalement des lectins de gui et des viscotoxin et également plusieurs enzymes, des peptides (par exemple viscumamide), des acide aminés, des thiols, des amine, des polysaccharides, des lipides, des phytosterols, des triterpines, des flavonoïdes, des phenylpropanes, et des minerais et beaucoup d'autre, sont disponibles en tant que préparations commerciales appelées Iscador (Urech, 2006 et Romagnoli, 2003). Considéré sacré en périodes antique.



Figure 5: photographie de *Viscum album* (Selg, 2016).

❖ La famille de *Viscum album*

Santalaceae : Cette famille présente un nouveau conteur, la portant à 45 genre (les thésum, les santals,...) et autour de 1100 espèces (phoradendron, dendrophtora, arceuthobium, exocarpos,...), plus ou moins subcosmopolites mais se rencontrant particulièrement dans les contrées tropicales ou arides (Michel, 2010).

❖ L'ordre de *Viscum album*

Santalales : Cet ordre rassemble des plantes souvent parasites ou hémiparasites, les racines étant remplacées par des suçoirs de nature variable. Ce mode de vie particulier et sans doute en relation avec la dégradation de l'appareil reproducteur avec des fleurs parfois.

III.1. Classification dans la systématique botanique

Synonymes : mistletose, guérissent, chaux d'oiseau, al hadal, gui européen, branche d'or.

Règne	→	Végétal (plantea)
Division	→	Magnoliopsida
Classe	→	Rosidae
Ordre	→	santalales
Famille	→	Iloranthaceae (viscaceae)
Genre	→	viscum
Espèce	→	V.album
Nom binomial	→	Viscum album

Classification de *Viscum album* (Michel, 2010).

III.2. Répartition géographique de *Viscum album*

Le genre *Viscum* est distribué dans toute l'Europe, ainsi qu'en Asie, en Afrique septentrional, en Asie central jusqu'au Japon, il existe aussi du gui d'Europe aux Etats-Unis dans le comté sonoma, Californie (Frohne et Pfander, 1984 ; Cooper et Johnson, 1988).

III.3. Description botanique de la plante

Viscum album est un arbuste à feuilles persistantes éternel en grande partie globuleux avec les haustoria persistants dans le centre serveur. Il a un diamètre de globe atteignant jusqu'à 150 cm (wangerin, 1937) avec le modèle de embranchement formant d'abord un fan avec l'augmentation de la croissance formant un globe. Les feuillages sont vis-à-vis de (equifacial) rarement 3 (-4-5) whorled, sessile, abovate-oblong, obtus, coriaces et vert (jaunâtre) (Boule, 1993). En général la longueur de feuilles étend entre (1.3-) 2-8 (-10.7) cm, avec une largeur minimum de 0.3 cm et un maximum 4.3 cm. Les entre nœuds de feuille de feuillage sont 1-9 cm long. Aux plantes adultes, une pousse dishasial avec un entre nœuds court et un long et une paire de feuilles d'échelle et d'une feuille de feuillage par axille de feuille est formée tous les ans. L'*album* de *Viscum* est dioïque. Les fleurs staminées pastillées sont habituellement 3 (-5) dans les triades avec un terminal et deux fleurs latérales. L'*album* de *Viscum* contient le fruit visqueux, baie dans ne triade à l'apex de pousse. Ces baies contiennent un épicarpe blanc, de temps en temps jaune avec un anneau de 4 lignes foncées courtes représentant les

cicatrices tépale et d'un point central provoquées par le stigmate. Le mésocarpe épais se compose du viscin, une substance mucilagineuse. Il y a deux couches visqueuses : externe couche gluante apparente digestible et cellulosique, et une couche intérieure et non digestible de pectine. L'endocarpe très mince adhère à la graine. Puisque les plantes de *V.album* sont semi parasites, elles contiennent un système endophytique unique et avancé qui aide pour leur intégration avec l'arbre de centre serveur. Le système endophytique du *viscum* a deux parts. Premièrement, les haustoria ou les platines qui se développent radicalement et atteignent le cambium de centre serveur pour absorber l'eau et les sels minéraux. Les Haustoria ne pénètrent pas le xylème de centre serveurs ; ils sont simplement enfoncés dans le tissu de xylème de centre serveur. Deuxièmement, la course corticale de brins par le tissu parenchymateux ou de phloème et en conséquence la diffusion de partie latérale de cause (Boule, 1993).

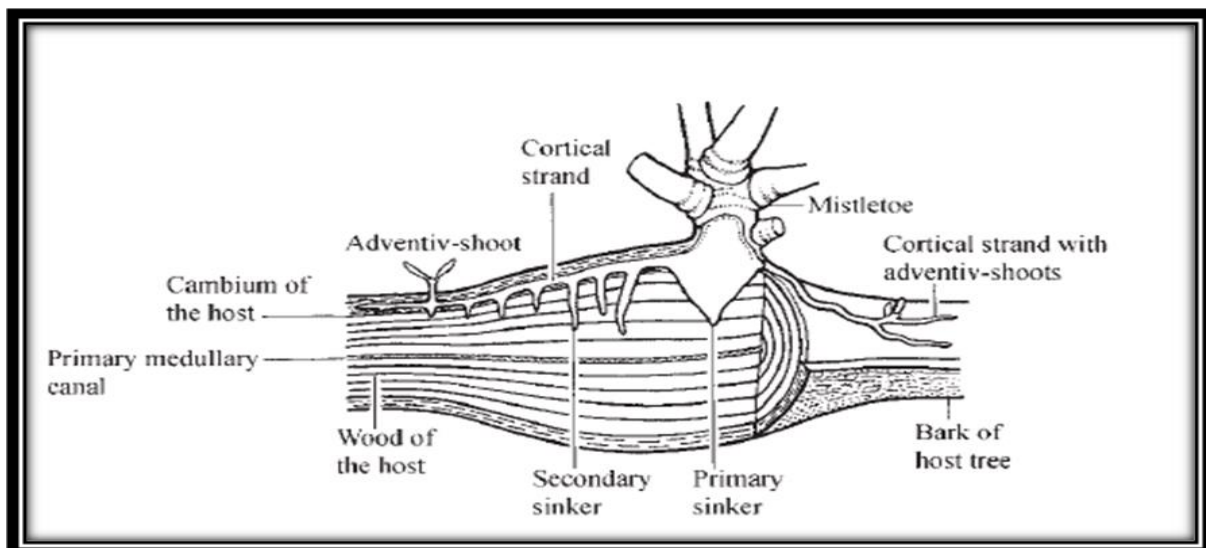


Figure 6: Gui éternel sur une pousse de centre serveur La partie gauche montre la section Longitudinale, vue supérieure de bonne partie avec l'écorce en partie enlevée.

La différenciation morphologique de la sous-espèce de *V.album* peut seulement être faite par des caractéristiques de la baie mure. Des usines de gui du bois dur et des conifères peuvent être distinguées par la formation de longs fils mucilagineux entre la couche intérieure et externe. Ces fils sont représentatifs pour la sous-espèce *album*. Tandis que, tel fil ne se produit pas dans les baies de la sous-espèce : *austriacum* et *abietis*. Pour distinguer les deux sous-espèces s'élevant sur des conifères, la forme de l'astuce gratuite de l'hypocotyle est employée. Dans subsp *Abietis* l'hypocotyle est cylindrique avec une astuce meristématique gonflée provoquée par une constriction ci-dessous. Les hypocotyles de la sous-espèce. L'*austriacum* est mince sans n'importe quelle constriction.



Figure (A) : les fruits

Figure (B) : les feuilles

Figure (c) : les fleurs

Figure 7: Les différents aspects et les parties de *Viscum album* (A, B, C) (1).

III.4. Cycle et biologie de vie

Viscum album est un arbre parasite hemiparasitic épiphyte de pousse avec l'âge maximum d'environ 2730 ans. Les oiseaux sont les vecteurs principaux des guis. Les « graines » survivent au passage par le tube digestif indemne et sont sorties avec les fèces. Pendant les 45 premières années après germination, *V. Album* produit seulement des entre-nœuds avec des paires croisées en X de feuilles de feuillage, une paire tous les ans. Après environ 4-5 ans elle développe les pousses dichasial et commence à fleurir. Les plantes mûres fleurissent et portent des fruits une fois chaque année.

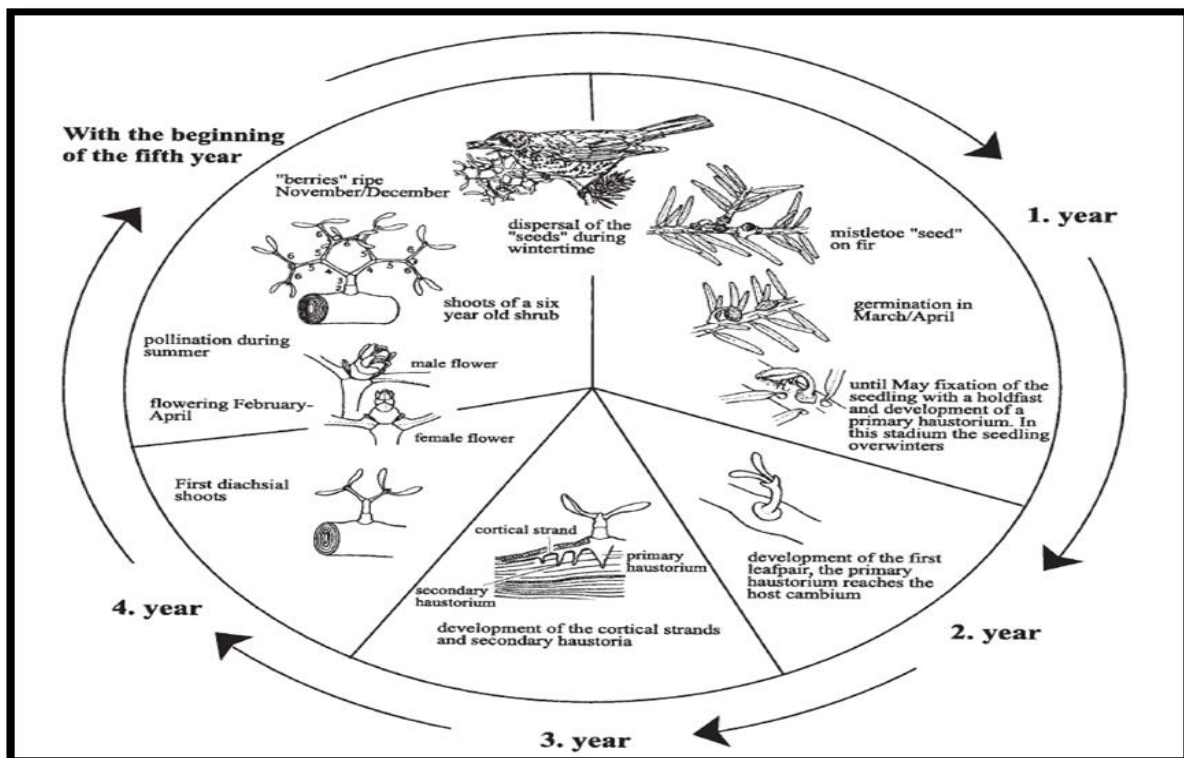


Figure 8: Cycle de vie de *Viscum album* subsp. abietis (Nierhaus-Wunderwald, 1997)

III.5. Utilisations cliniques des préparations de *Viscum album*

Tableau 5: utilisations cliniques des préparations de *V.album*

Maladies auto-immune	-lupus -arthrite
Désordres allergique	-dermatite -asthme
Anomalies de système nerveux	-épilepsie -hypertension -mal de tête
Anomalies sexuelles	-stérilité -problèmes ménopausiques
Troubles immunitaires	-HIV
Médecine vétérinaire	

III.6. Mécanisme d'action de *Viscum album*

Puisque les préparations de *Viscum* sont les extraits de plantes entières que l'avantage thérapeutique connu ne peut pas être attribué à un constituant simple de la préparation, plutôt elles affectent dans les mécanismes multiples. On a proposé plusieurs mécanismes d'action pour expliquer l'avantage thérapeutique de ces préparations qui peuvent être largement classifiées dans trois différents, mais de mécanismes interdépendants comme, les mécanismes antitumoraux, les mécanismes immunomodulateurs et les mécanismes anti-inflammatoires (Elluru *et al*, 2006). On a sur le point de parler de ce dernier

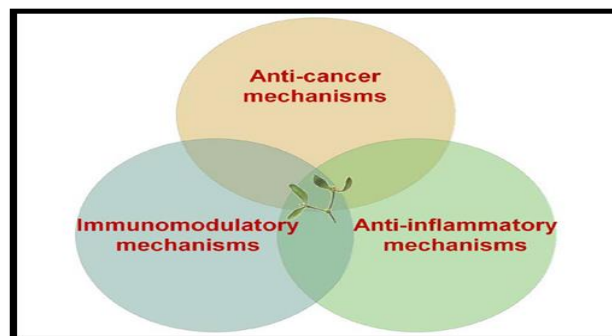


Figure 9: Mécanismes d'action proposés pour les préparations de *Viscum album*

III.6.1. Mécanisme anti-inflammatoire de *Viscum album*

L'inflammation est un phénomène physiologique basique exigé pour la blessure guérissant ou pour éliminer un agent infectieux du système qui se produit comme ensemble complexe de réponses cellulaires et moléculaires. Cependant c'est un symptôme physiopathologique en états divers d'origine infectieuse, auto-immune et tumorale. Les médiateurs inflammatoires aiment des cytokines proinflammatoires, des chemokines, des amines bioactives, des eicosanoids, et des produits des cascades protéolytiques, telles que la bradykinine, qui sont produites sur l'interaction des cellules immunitaires innées et adaptatives aussi bien que des cellules non immunisées telles que les cellules et les fibroblastes endothéliaux avec le stimulus inflammatoire, agit sur de divers tissus cible et peuvent exercer les changements graves de leurs fonctions homéostatiques et donc l'inflammation doit être maintenue dans le contrôle (**Medzhitove, 2010**).

Ceci peut être réalisé par de divers agents anti-inflammatoires comprenant des stéroïdes, agents anti-inflammatoires non stéroïdaux (NSAID), immunoglobulines intraveineuses, cellules d'immunosuppresseur, neutralisants des anticorps monoclonaux aux cytokines inflammatoires et également par les produits naturels comme les divers phytothérapeutiques (**Geng, 2001**), (**Bayry et al., 2003**), (**Rao et Knaus, 2008**), (**Chrubasik et al., 2001**).

En raison des preuves croissantes qui démontrent l'effet critique entre l'inflammation et le cancer qui partagent plusieurs mécanismes de réglementation, des associations symptomatiques, signalant des événements, il est extrêmement important de disséquer et comprendre les mécanismes moléculaires des propriétés anti-inflammatoires et anti tumorales d'une telle thérapeutique intéressante (**Hagemann et al., 2007**). Ceci nous permettra de concevoir de meilleures stratégies immunothérapeutiques aux pathologies inflammatoires et le cancer l'effet anti-inflammatoire en divers *in vitro* et expérimentent *in vivo* en empêchant les différentes branches pro-inflammatoires. L'inflammation causée par bactérienne de lipopolysaccharide (LPS) peut être résolue par des préparations de VA en empêchant l'afflux de neutrophiles. Cependant, pas beaucoup d'études ont essayé de disséquer les mécanismes anti-inflammatoires des préparations de VA. L'étude actuelle identifie des propriétés anti-inflammatoires principales des préparations de *Viscum* et adresse les mécanismes moléculaires en étudiant la modulation des cyclo-oxygénases (COX) et de la production à charge PGE2 de COX (**Lavastre et al., 2004**).

III.7. Usage traditionnel de *Viscum album*

Considère comme « la reine des plantes médicinales », les villageois arabes en Maroc et l'Arabie Saoudite ont utilisé le *Viscum album* pour soulager ou traité de divers maux tel que les douleurs arthritiques. Il a été employé également en Bulgarie, en Turquie et au Mexique pour traiter les diverses maladies telles que l'athérosclérose, hypertension et ses troubles (vertiges, bourdonnements d'oreille...), néphrites chronique, hémorragies congestives (ménorragies, hémoptysies, épistaxis), crises nerveuses, épilepsie, convulsion et hystérie, migraine, albuminurie, asthme, prostatisme, algie rhumatismales, névrite (Kienle et Kiene., 2010).

❖ Comment utilisée le *Viscum album*

Tableau 6: Usage traditionnel de *Viscum album* (Kaegi, 1998).

Usage interne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infusion : 1ou 2 pincées de feuilles coupées pour une tasse d'eau. Bouillir et infuser 10 minutes. 2 tasses par jour, entre les repas. ▪ Macération vineuse : 30-40 g de feuilles dans un litre de vin blanc. 1 verre par jour. ▪ Poudre : 1à1.50g par jour, en cachet de 0.20 g (4 à 5 g comme antispasmodique). ▪ Extrait aqueux : (0.2 à 0.40 g par jour) sous forme de pilules.
Usage externe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une poignée pour un litre d'eau. Bouillir ¼ d'heure. En injection dans les leucorrhées- en cataplasme dans les algies rhumatismales, névrites, sciatiques. ▪ Autre fois, les cataplasmes de gui étaient employés contre les engelures et les crevasses des mains.

PARTIE
EXPERIMENTALE

Chapitre 4

MATERIEL ET METHODE

1. Matériels

1.1. Matériel biologique

1.1.1. Matériel végétal

L'espèce utilisée dans cette étude, *Viscum album*, provient de la région de Babour de la Wilaya de Sétif.

Le présent travail s'intéresse à l'étude des feuilles et des jeunes tiges de *Viscum album*. La récolte de cette partie a été effectuée pendant le mois de février 2018. Les feuilles et les jeunes tiges ont été nettoyées et séchées à température ambiante et à l'obscurité avec prise des pesées avant et après le séchage (figures 10). Les écorces sèches ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique et récupérées dans des enveloppes en papiers propre à l'abri de la lumière et de l'humidité avant d'être immédiatement utilisées.



(A)



(B)

Figure 10: Feuilles et jeunes tiges de *Viscum album* avant (A) (1) et après le séchage (B).

1.1.2. Matériel animal

Des souris de souche Swiss albinos femelles, pesant entre 28 et 38g, ont été utilisées lors de l'étude *in vivo*. Ces animaux ont été fournis par l'institut pasteur d'Alger. Les animaux ont été placés dans des cages où ils ont accès libre à l'eau et à l'alimentation. Les animaux ont bénéficiés d'une période d'adaptation de 15 jours avant leur utilisation (figure 11).



Figure 11 : Souris utilisés dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo*.

1.2. Produits chimiques

La λ carraghénine proviennent de SIGMAALDRICH, l'anti-inflammatoire (Indométacine 50 mg/ml) provient de AURES PHARMA.

Les solutions de travail utilisées dans cette étude sont préparées comme suit:

- Solution de lavage chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % stérile.
- λ carraghénine (1%) préparé dans du NaCl 0,9 % stérile.
- Solution de turk, préparée en mélangeant 25 mg de violet de gentiane + 2 ml d'acide acétique dans un volume final de 100 ml d'eau distillée.

➤ Solution tampon PBS, pH 7,2

-NaCl0,8g

-KCl.....20mg

- Na₂PO₄ ...115mg

-KH₂PO₄....20mg



- Dissoudre dans 100 ml d'eau distillée.

-Ajuster le pH à 7,2.

2. Méthodes

2.1. Etude phytochimique

Les tests **phytochimiques** sont réalisés sur la poudre de la plante afin de déterminer de manière préliminaire les composés phytochimiques de la plante étudiée. Il s'agit d'une analyse qualitative basée sur des réactions de coloration et/ou de précipitation ainsi qu'à des examens en lumière ultraviolette.

2.1.1. Mise en évidence des alcaloïdes

Le réactif utilisé est le réactif de Mayer qui est préparé comme suit :

5g de KI et 1,358 g de HgCl₂ solubilisés dans 100 ml d'eau distillée.

Ce test est fait pour révéler la présence ou l'absence des alcaloïdes sels. Ajouter 50 ml d'HCl (1%) à 10 g de la poudre de la plante et chauffer dans un bain marie. Filtrer le mélange et réaliser les tests avec le réactif de Mayer. La présence de turbidité ou de précipitation indique la présence des alcaloïdes sels (**Benzahi et al., 2001**).

2.1.2. Mise en évidence des saponosides

Suspendre 2 g de la poudre de la plante dans 80 ml d'eau distillée, la solution a été chauffée dans un bain marie pendant 5 minutes puis filtrée, le filtrat refroidi est bien mélangés pendant 2 min. La formation d'une mousse persistante après 15 min confirme la présence des saponosides (**Benzahi et al., 2001**).

2.1.3. Mise en évidence des flavonoïdes :

10 g de la plante ont été solubilisé dans 100 ml d'HCL (1 %). La solution est filtrée après 24 heure de macération, une quantité de NH₄OH est ajouté au filtrat (jusqu'à l'obtention d'un pH basique). La présence des flavones aglycone est confirmée par l'apparition d'une couleur jaune claire (**Benzahi et al., 2001**).

2.1.4. Mise en évidence des tanins :

10 g de la plante ont été solubilisé dans alcool éthylique (50%). Après filtration, ajouter 2 à 3 gouttes de solution de FeCl₃ à 1 % au filtrat. Un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration verdâtre (**Benzahi et al., 2001**).

2.1.5. Mise en évidence des coumarines

Placer 1 g d'échantillon de la plante humide dans un tube à essai. Couvrir le tube avec un papier imbibé d'une solution de NaOH et le placer dans un bain marie pendant quelques minutes. Ajouter 0,5 ml de NH₄OH (10%). Mettre deux taches sur un papier filtre et examiner sous la lumière ultraviolette. La fluorescence des taches confirme la présence des coumarines (Benzahi *et al.*, 2001).

2.1.6. Mise en évidence des glucosides

5 g de la poudre de la plante ont été solubilisé dans 50 ml d'acide tartrique (2%). Après chauffage deux heures de temps, la solution est filtrée puis lavée avec de l'éthanol, la présence des glucosides est révélée par le Fehling (Chaouch, 2001).

2.2. Préparation de l'extrait aqueux :

L'extrait aqueux est préparé selon la méthode de Ferreira et ses collaborateurs(2006) à laquelle certaines modifications ont été apportées. 100 g de la poudre des feuilles et tiges de la plante sont mis à bouillir sous agitation pendant 30 minutes dans l'eau distillée (100g/1000ml), le décocté obtenu est refroidi. Puis, le filtrat obtenu congelé (-70°C) et lyophilisé (lyophilisateur Christ Alpha 1-2 LD), la poudre obtenue est conservé à 4°C jusqu'à utilisation. Le rendement de l'extrait aqueux lyophilisé a été calculé par rapport au poids total de la poudre végétale (Figure 12 et 13).

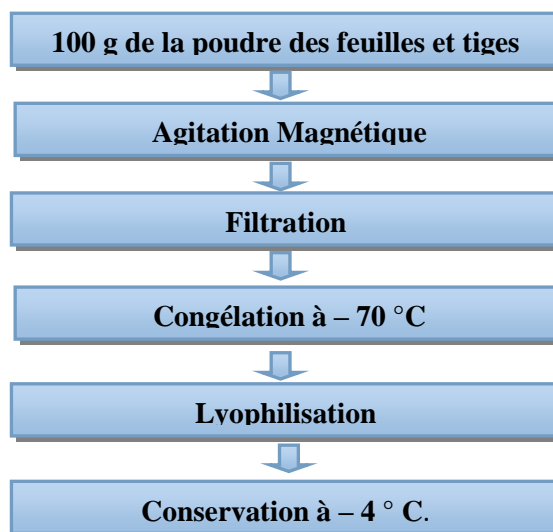


Figure 12. Etapes suivies dans la préparation d'extrait aqueux des feuilles et des jeunes tiges de *Viscum album*.

Le rendement d'extraction est calculé par la formule suivante :

$$\text{Rnd}(\%) = M/M_0 \times 100$$

Où :

Rnd(%) : rendement exprimé en %;

M: masse en gramme de l'extrait sec résultant;

M₀ : masse en gramme du matériel végétal.

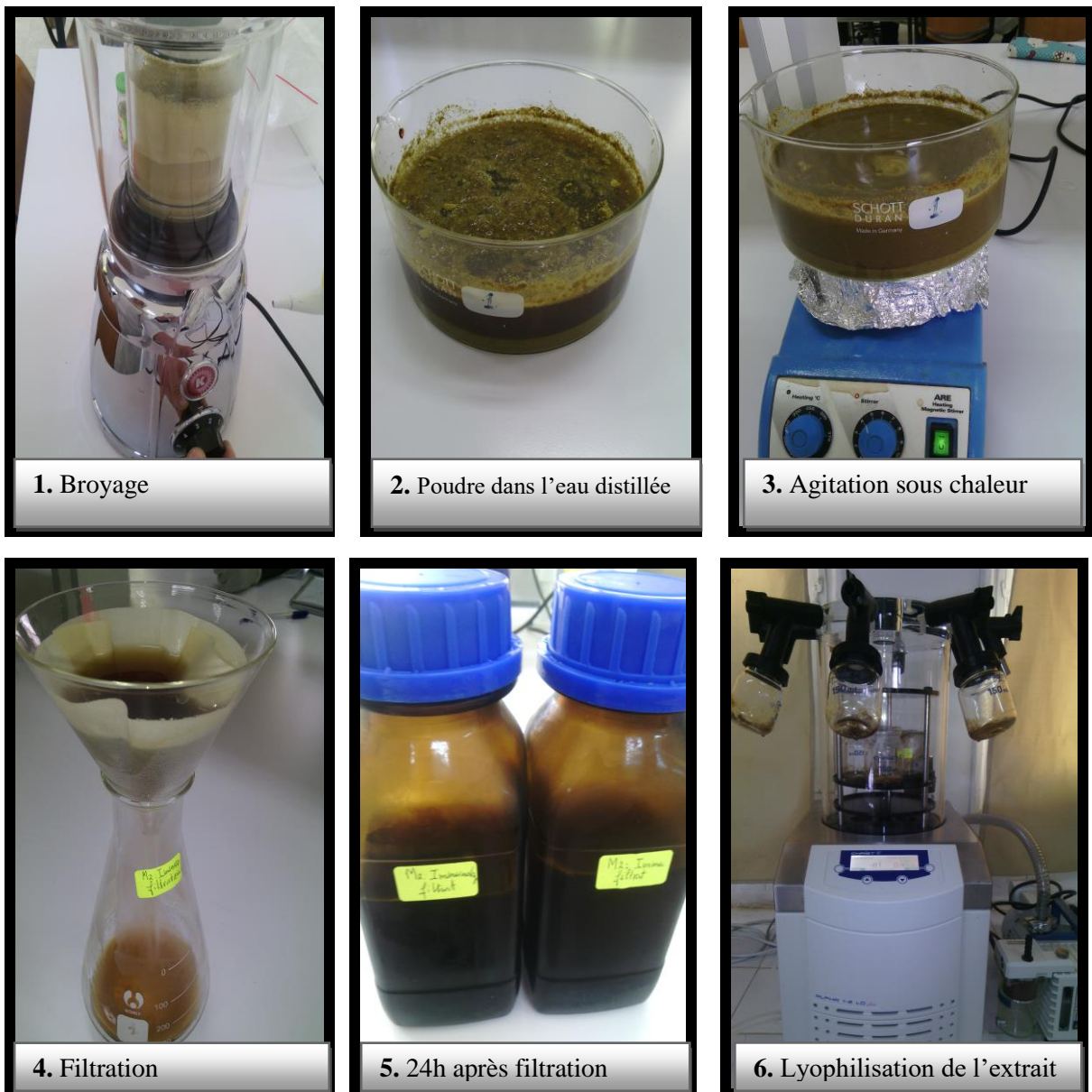


Figure 13: La préparation de l'extrait aqueux de *Viscum album*.

2.3. Etude de la toxicité

Afin d'éviter tout éventuel risque de toxicité lors des tests biologiques, il était nécessaire de réaliser des essais de toxicité. Pour cela trois doses de l'extrait ont été testées sur des lots de souris albinos de poids homogène. Les doses de **200, 400, 600mg/kg** sont administrées par voie orale deux fois. Les lots ont été mis en observation pendant une semaine en notant les différentes perturbations et les décès dès le premier jour du traitement. Les animaux sont maintenus à température ambiante à raison de 6 souris par cage avec accès libre en eau et en nourriture.



Figure 14: administration de l'extrait par voie orale (gavage)

2.4. Etude *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire des extraits préparés:

Dans cette étude, l'effet anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des feuilles et des jeunes tiges de *Viscum album*. Est évalué en utilisant la péritonite induite chez la souris par injection de λ -carraghénine (1 %) comme modèle expérimental d'inflammation aiguë. Le protocole utilisé a été adapté de la méthode décrite par (**Prekar et ses collaborateurs , 2015**). Pour cela, des groupes de 6 souris sont formés comme suit:

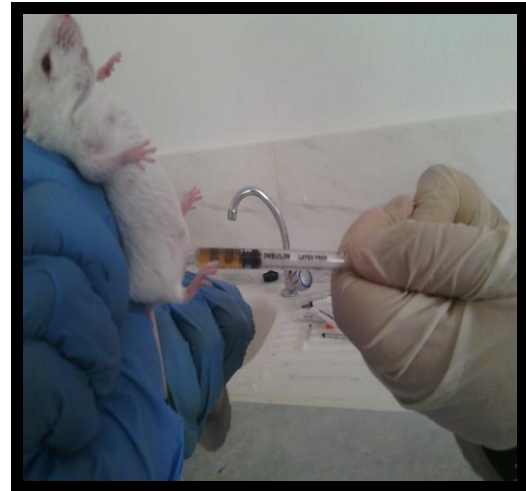
- **Groupe témoin contrôle négatif:** les souris de ce lot reçoivent l'injection intrapéritoniale de 1 ml de NaCl 0.9 % et ne sont traités par aucune autre substance.
- **Groupe contrôle positif:** les souris sont traitées par voie intrapéritoniale avec 1 ml de NaCl 0.9 % stérile à l'aide d'une seringue une heure avant l'injection intrapéritoniale de 0.2 ml de λ -carraghénine (1 %)
- **Groupe traité par un anti-inflammatoire:** les souris de ces groupes sont traitées par voie intrapéritoniale avec 50 mg/kg de l'anti-inflammatoire de référence,

l'indométacine, une heure avant l'injection intrapéritoniale de 0.2 ml de λ -carraghénine (1 %)

- **Groupe test 1:** les souris de ces groupes sont traité par voie intrapéritoniale avec 100 mg/kg de l'extrait aqueux de *Viscum album* une heure avant l'injection intrapéritoniale de 0.2 ml de λ -carraghénine (1 %).
- **Groupe test 2:** les souris de ces groupes sont traité par voie intrapéritoniale avec 200 mg/kg de l'extrait aqueux de *Viscum album*. une heure avant l'injection intrapéritoniale de 0.2 ml de λ -carraghénine (1 %).
- **Groupe test 3:** les souris de ces groupes sont traité par voie intrapéritoniale avec 400 mg/kg de l'extrait aqueux de *Viscum album*. une heure avant l'injection intrapéritoniale de 0.2 ml de λ -carraghénine (1 %) (figure15).



(a)



(b)

Figure 15: (a) injection (i.p) de la carraghénine ; (b) L'administration de l'extrait aqueux de *V.album*.

Quatre heures après l'injection de λ -carraghénine (1 %) ou du NaCl (0.9 %), les souris sont sacrifiées par dislocation cervicale et soumis à une incision dermique au niveau de l'abdomen. Cette incision permet d'atteindre la cavité péritonéale qui est ensuite rincée à l'aide de 1 ml de NaCl 0.9 % stérile. La solution de lavage est ensuite aspirée afin de récupérer l'exsudat qui s'y est formé et les neutrophiles ayant migré vers la cavité péritonéale (figure 16).



Figure 16: Récupérer l'exsudat qui s'y est formé et les neutrophiles ayant migré vers la cavité péritonéale

Le nombre de PMN récupérés au niveau de la cavité péritonéale de chaque souris est déterminé par comptage sur une cellule de Malassez. Pour cela, 5 μ l de la suspension cellulaire sont rigoureusement mélangés à 495 μ l de la solution Türk (25 mg de violet de gentiane + 2 ml d'acide acétique dans 100 ml d'eau distillée). Une goutte (\approx 30 μ l) de la suspension cellulaire colorée est ensuite déposée à l'aide d'une micropipette, contre une lamelle montée sur la cellule de Malassez. Les PMN sont comptés dans 16 carreaux de la cellule à l'aide de l'objectif X40 d'un microscope optique. La concentration cellulaire est ensuite déduite par la formule suivante :

$$[C] = n \times 100 \times 10^4$$

Où : [C] : Nombre des PMNs récupérés/ml

n : Nombre de cellules comptées dans les 16 carreaux

100 : Le facteur de dilution

10^4 : Facteur spécifique de la cellule de Malassez, utilisé pour obtenir le nombre de cellules dans un volume égale à un millilitre.

Le nombre total des PMNs se trouvant dans l'exsudat est ensuite déterminé comme suit:

$$N = [C] \times V_{ex}$$

Où : N : Le nombre de PMN récupérés

V_{ex} : volume de l'exsudat récupéré.

Les pourcentages d'inhibitions de la migration des PMN dans la cavité péritonéale des souris traitées par les différents doses de l'extrait aqueux de *Viscum album* et par l'anti-inflammatoire de référence sont déterminés par rapport au résultat du groupe contrôle considéré comme le 100% de migration en appliquant la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} = (NC - NT / NC) \times 100$$

Où : NC : Nombre de PMN récupérés dans la cavité péritonéale des souris contrôles.

NT : Nombre de PMN récupérés dans la cavité péritonéale des souris tests.

Traitement des souris (i.p.) par l'extrait aqueux des feuilles et des tiges de *Viscum album* (100, 200 et 400 mg/kg) (groupes tests), l'anti-inflammatoire de référence (indométacine 50 mg/kg), par l'eau Physiologique seul (contrôle négatif et contrôle positif)



1h après

Induction de la péritonite chez les souris par injection intra-péritonéale de 0,2 ml de la λ -carraghénine à 1% (sauf pour les souris du contrôle négatif qui ont été injecté par l'eau Physiologique).



4h après

Sacrifier les souris et récupération de l'exsudat de la cavité intra péritonéale dans 1ml d'eau physiologique



Comptage des PMN se trouvant dans l'exsudat dans un hémocytomètre de Malassez sous microscope optique.

Figure 17 : Etapes suivies dans la détermination de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait aqueux des feuilles et des tiges de *Viscum album*.

3. Analyse statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne arithmétique de quatre valeurs obtenues \pm l'écart moyen (SEM). L'analyse de la variance (ANOVA) est effectuée pour les comparaisons multiples en utilisant la version 5.0 de GraphPad Prism. Les valeurs de $p < 0,05$ sont considérées statistiquement significatives.

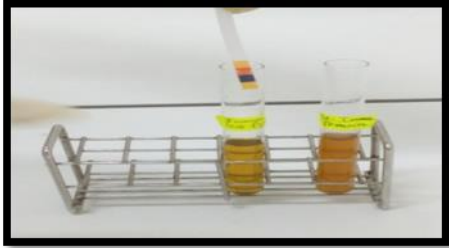
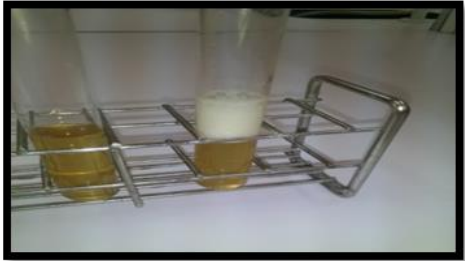

Chapitre 5
Résultats et Discussion



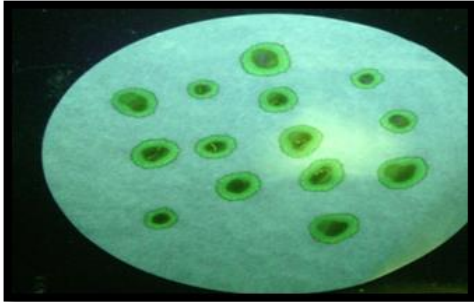
I. Résultats

1. Etude phytochimique

L'évaluation préliminaire de la composition phytochimique des feuilles et des tiges de la plante sélectionnée pour cette étude a permis de mettre en évidence la présence de quelques groupes chimiques représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7 : Résultats des tests phytochimiques réalisés sur la poudre des feuilles et des tiges de la plante *Viscum album*.

Recherche de	<i>Viscum album</i> (feuilles/tiges)	Résultats
Flavonoïdes	+++	
Saponosides	+++	
Tanins	+++	

<p>Alcaloïdes</p>	<p>+</p>	
<p>Glycosides</p>	<p>+</p>	
<p>Coumarine</p>	<p>+</p>	

Réaction fortement positive : + + +

Réaction moyennement positive : + +

Réaction faiblement positive : +

Réaction négative : -

2. Préparation de l'extrait aqueux des feuilles et tiges de *Viscum album*

L'aspect, la couleur, le rendement et poids sèche de l'extrait aqueux préparé dans cette étude à partir des feuilles et des tiges de *Viscum album* sont illustrés dans le tableau 8. Le rendement (%) est déterminé par rapport à 100 grammes de broyat.

L'extraction des feuilles et des tiges de *Viscum album* par l'eau distillée a donné un rendement de 13.72% de matière, comparativement à certaines études, ce mode d'extraction apparait très efficace dans l'extraction.

Tableau 8 : Rendement en extrait obtenus à partir les et des tiges de la plante

	Couleur	Rendement	Poids sec
L'extrait brut	Marron clair	13.72%	13.72

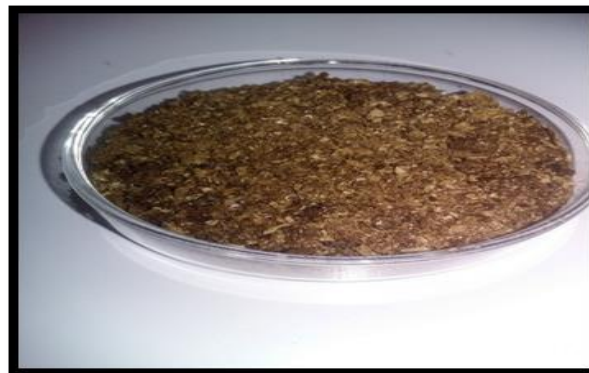


Figure 18 : Extrait aqueux des feuilles et des tiges de *Viscum album*

3. Etude de la toxicité par le Test d'innocuité:

Les résultats obtenus par le test d'innocuité montrent que le gavage à la voie orale des différentes doses de l'extrait aqueux de *Viscum album* ne provoque aucun trouble et aucun décès pendant toute une semaine d'observation ce qui prouve qu'il n'existe aucune toxicité remarquable jusqu'à la dose de la plus élevée utilisée dans la présente étude (600 mg/kg).

4. Etude de l'activité anti-inflammatoire des extraits aqueux de *Viscum album*

Dans la présente étude, la péritonite induite chez la souris utilisée comme modèle d'inflammation aigue afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de l'extraits étudié. La péritonite est induite par injection intra péritonéale de λ -carraghénine (1 %) 4 heures plus tard le nombre de PMNs présents dans la cavité intra péritonéale de chaque souris est déterminé. Le nombre des PMNs récupérés de la cavité péritonéale des souris du groupe négatif (témoin) ayant reçu une injection intra péritonéale de 1 ml de NaCl 0.9 % stérile le véhicule) était faible et ne dépasse pas les $180 \times 10^6 \pm 45$ PMNs/souris (figure ...) par contre, les souris de groupe contrôle positif ayant reçu par voie intra péritonéale 1 ml de NaCl 0.9 % une heure avant l'injection de λ -carraghénine (1 %), présentent une cavité péritonéale riche en PMNs $379 \times 10^6 \pm 45$ PMNs/souris (figure19).

Le traitement des souris par l'indométacine ou l'extrait aqueux de *Viscum album* a induit une diminution forte et significative des PMN recrutés vers le foyer inflammatoire ($p < 0,001$; figure 19). En effet, le nombre de neutrophiles récupérés de la cavité péritonéale de souris traités avec l'indométacine était réduit de près de $54 \pm 5,77$.

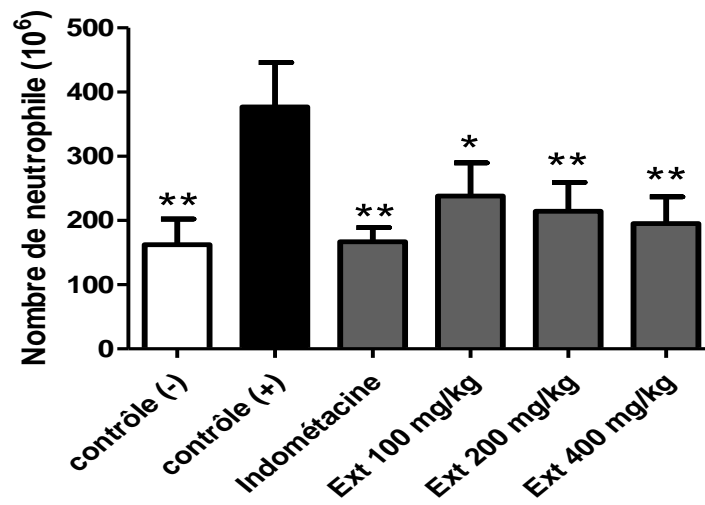


Figure 19 : Effet de l'extrait aqueux de *Viscum album* sur le nombre de PMNs récupéré de la cavité intra péritonéale des souris. La péritonite est induite par l'injection intra péritonéale de 0.2 ml de λ -carraghénine (1 %). Les groupes des souris sont traités par injection intra péritonéale de 50 mg/kg de l'indométacine ou de 100, 200 ou 400 mg/kg de l'extrait aqueux de *Viscum album* les souris du groupe témoins (contrôles -) sont traitées par le NaCl 0.9 %. Chaque histogramme représente la moyenne de 4 souris \pm SEM. *: $p < 0,05$, **: $p < 0.01$ (Tukey test).

L'effet le plus remarquable de l'extrait aqueux de *Viscum album* a été observé avec la concentration de 400 mg/kg qui a réduit à 48 % \pm 8,13 le nombre de PMN contre une inhibition de 37 % \pm 7,62 et 43 % \pm 4,18 observé avec la concentration de 100 et 200 mg/kg respectivement. L'efficacité des doses 200 et 400 mg/kg de l'extrait aqueux de *Viscum album* est comparable à celle de l'indométacine, l'anti-inflammatoire de référence utilisé tandis qu'une différence significative est observé avec la dose 100 mg/kg qui se révèle moins efficace que l'indométacine (figure 20).

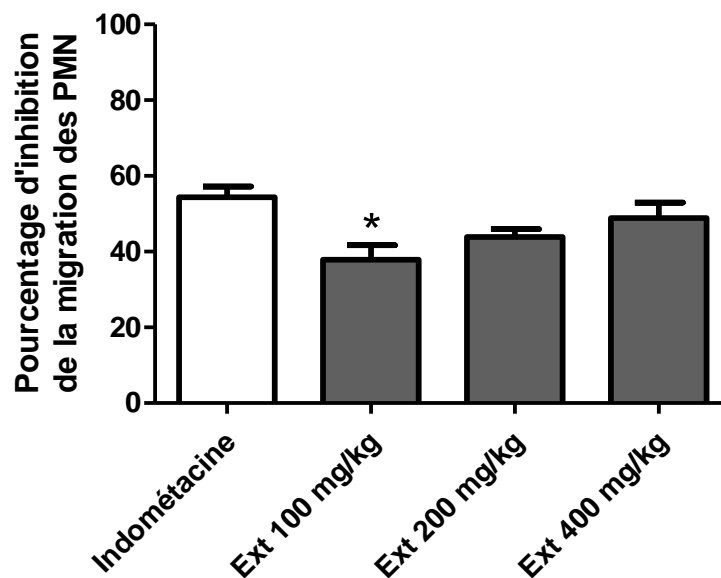


Figure 20 : Comparaison entre l'effet de l'extrait aqueux de *Viscum album* et celui de l'indométacine sur le nombre de PMNs récupéré de la cavité intra péritonéale des souris. La péritonite est induite par l'injection intra péritonéale de 0.2 ml de λ -carraghénine (1 %). Les groupes des souris sont traités par injection intra péritonéale de 50 mg/kg de l'indométacine ou de 100, 200 ou 400 mg/kg de l'extrait aqueux de *Viscum album*. Les souris du groupe témoins (contrôles -) sont traitées par le NaCl 0.9 %. Les valeurs sont déterminées par rapport au résultat du groupe (contrôle +) considéré comme le 100% de migration. Chaque histogramme représente la moyenne de 4 souris \pm SEM. *: $p < 0,05$ (Tukey test).

II. Discussion

Le processus général de caractérisation de nouvelles molécules bioactives à partir de matrices complexes, telles que les plantes, fait intervenir différentes étapes, dont les trois principales sont l'extraction, le fractionnement et l'identification des composés d'intérêt, toutes guidées par des analyses phytochimiques et des tests biologiques (**Hostettmann et Wolfender, 2004**).

Dans cette étude, les tests phytochimiques réalisés sur la poudre des feuilles et tiges de la *Viscum album* révèlent la présence de plusieurs familles de composés. Les résultats montrent que la plante est très riche en flavonoïdes, en saponosides ; et en tanins, On note aussi la présence des glycosides, des coumarines et des alcaloïdes. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par (**Franz, 1985**) qui a révélé la présence des mêmes composés ainsi que d'autres molécules bioactives. La richesse de cet extrait en composés chimiques bioactifs pourrait expliquer son utilisation en médecine traditionnelle.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des feuilles et tiges de *Viscum album* est réalisée en utilisant la péritonite aigüe chez les souris par l'injection de λ -carraghénine. La péritonite induite par la λ -carraghénine est un modèle standard et pratique, largement utilisé pour l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires de différents agents (**Jilroy et al., 1999; Cuzzocrea et al., 1998**). Le mécanisme cellulaire et moléculaire par lequel la λ -carraghénine induit le processus inflammatoire est connu. Elle stimule la libération de l'histamine et la sérotonine par les mastocytes, débutant par cela une cascade d'événements qui produisent d'autres médiateurs qui contribuent à l'établissement de la réaction inflammatoire aigüe (**Cuzzocrea et al., 1998**). En effet, la carraghénine induit au cours de la phase précoce (1-2h) de la réaction inflammatoire, la production des facteurs pro-inflammatoires tels que l'histamine, la sérotonine, les leucotriènes et les prostanoïdes. Ces facteurs provoquent des modifications vasculaires qui conduisent à l'exsudation plasmique. Durant la phase tardive de ce processus inflammatoire (4-12h), ces facteurs chimioattractants induisent le recrutement des neutrophiles par chimiotactisme envers le site inflammatoire, où ils libèrent leur arsenal cytotoxique et d'autres médiateurs inflammatoires (**Dawson et al., 1991; Cuzzocrea et al., 2000 a, b**).

Deux populations de cellules inflammatoires interviennent au cours de l'inflammation induite par la carraghénine. Les neutrophiles prédominent durant les 12 premières heures. Ils sont ensuite remplacés par les monocytes qui se différencient en macrophages tissulaires.

Ces mononucléaires dominent alors la réaction inflammatoire jusqu'à sa résolution après 48 heures (**Jilroy et al., 1999**). L'augmentation de nombre des PMNs dans la cavité péritoniale des souris durant les 4 premières heures qui suivent l'injection de la λ -carraghénine a été exploitée dans la présente étude pour évaluer l'effet anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait aqueux des feuilles et des jeunes tiges de *Viscum album*.

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que l'administration par voie intra péritonéale de l'extrait aqueux des feuilles et des tiges de *Viscum album* réduit significativement le nombre des PMNs recrutés dans la cavité péritonéale des souris comparées aux souris positif. Ces résultats montrent que l'extrait aqueux est pourvu d'un effet anti-inflammatoire très considérable et même comparables à celui obtenu avec l'indométacine, un anti-inflammatoire de référence. Ces résultats concordent avec plusieurs études utilisant des modèles d'inflammation expérimentales qui montre que *Viscum album* possède des effets biologiques importants y compris sa capacité à traiter les troubles inflammatoires (**Lavastre et al., 2004**). Ces effet biologique et surtout anti-inflammatoire ont été attribués principalement à la présence dans les feuilles et les tiges du *Viscum album* de différents composés phénoliques (**Urech, 2006 et Romagnoli, 2003**). Les tanins contribueraient à l'activité inflammatoire de cette plante (**Franz, 1985**). Il a été montré également que les tannins pourraient inhiber la phospholipase A2 (**Glaser et al., 1995 ; Chandra et al., 2007 ; Da Silva et al., 2008**), enzyme catalysant l'hydrolyse des phospholipides membranaires et leucotriènes, ce qui constituent la première étape dans la réaction inflammatoire (**Murkami et al., 2005 ; Sato et al., 2009**).

De plus de nombreuses études semblent indiquer que les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires (**Brunton, 2009**), ils seraient capable de moduler le fonctionnement du système immunitaire par inhibition de l'activité des enzymes qui peuvent être responsable de l'inflammation (**Gallego et al., 2007**). Certaines études ont aussi rapporté que ces flavonoïdes pourrait aussi inhiber la migration des leucocytes en bloquant leur adhésion à la paroi vasculaire (**Middelton et al., 2000 ; Manthey, 2000**).

Nos résultats suggèrent que l'extrait aqueux des feuilles et des jeunes tiges de *Viscum album* agit comme anti-inflammatoire, ce qui constitue une base scientifique pour justifier et soutenir l'utilisation de cette plante traditionnelle pour le traitement et la prévention des complications inflammatoires associées.

Conclusion et perspective

Conclusion et perspectives

Dans cette études ; nous nous somme intéressées à l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires de l'extrait aqueux des feuilles et des jeunes tiges de *Viscum album* en utilisant la péritonite induite chez la souris par la λ -carraghénine comme modèle d'inflammation aigue. Les résultats d notre étude montrent que le traitement des souris par les différentes doses de l'extrait préparé réduit le développement de la péritonite chez ces animaux. En effet, le nombre de neutrophiles récupérés de la cavité péritonéale de ces souri était significativement inhibé,

Cette étude confirme les propriétés anti-inflammatoires de *Viscum album* et valide son utilisation dans la médecine traditionnelle pour traiter les maladies inflammatoire.

Pour faire suite à cette étude il serait intéressant de faire des études complémentaires approfondies pour comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires impliquées dans l'activité anti-inflammatoire. Ces études doivent être focalisées sur la recherche des composés bioactifs dans l'extrait et l'évaluation de l'effet de ces composés sur les cellules inflammatoires et leurs voies de signalisations. Des études complémentaires afin de déterminer les doses et les voies d'administrations les plus convenables pour l'utilisation de la plante en thérapeutique sont nécessaires.

Résumé

Dans cette étude nous nous sommes intéressées à l'étude des propriétés anti-inflammatoires de l'extrait aqueux des feuilles et des jeunes tiges de *Viscum album*, et ce en utilisant la péritonite induite chez les souris par la λ -carraghénine comme modèle inflammatoire aiguë. Dans un premier temps, on a déterminé les différents groupes chimiques contenus dans l'organe végétal. L'étude phytochimique de la poudre des feuilles et des jeunes tiges de *Viscum album* a montré que cette plante contient : des flavonoïdes, des saponosides, des tanins, des coumarines, des glycosides et des alcaloïdes.

Nos résultats montrent que l'administration par injection intra péritonéale de l'extrait aqueux des feuilles et tiges de *Viscum album* réduit significativement l'ampleur de la péritonite chez les souris. En effet, le traitement des souris par l'extrait aqueux de *Viscum album* inhibe le nombre de neutrophiles recrutés au niveau de la cavité péritonéale de près de 37 % (0,05), 43 % et de 48 % (0,01) avec 100, 200 et 400 mg/kg respectivement. L'efficacité de l'extrait de *Viscum album* est comparable à celui de l'anti-inflammatoire de référence utilisé (Indométacine). Les résultats obtenus par cette étude permettent donc d'attribuer en effet à la plante étudiée un pouvoir anti-inflammatoire non négligeable, confirmant ainsi son large utilisation en médecine traditionnelle.

Mot clés: *Viscum album*, Inflammation, péritonite, λ -carraghénine.

Abstract

In this work, we focused on the study of anti-inflammatory properties of aqueous extract of the leaves and stems of *Viscum album* by using induced peritonitis in mice by λ -carrageenan as an acute inflammation model. Initially, determine the different chemical groups contained in a plant organ. The phytochemical study on the powder of the leaves and stems of *Viscum album* showed that this plant contains: flavonoids, saponins, tannins, coumarins, glycosides and alkaloids.

Our results show that intra peritoneal administration of aqueous extract of *Viscum album* leaves and stems significantly reduced the extent of peritonitis in mice. Indeed, treatment of mice by the aqueous extract of *Viscum album* inhibits the number of neutrophils recruited to the peritoneal cavity of nearly 37 % (0,05), 43 % and 48 % (0,01) with 100, 200 and 400 mg/kg respectively. The efficiency of *Viscum album* extract is comparable to that of the reference anti-inflammatory used (Indometacine). The results of this study therefore can be used to assign in fact that the plant studied *Viscum album* has a sizeable anti-inflammatory power, confirming their widespread use in traditional medicine.

Keywords: *Viscum album*, inflammation, peritonitis, λ -carrageenane.

المخلص:

في هذه الدراسة نحن مهتمون بدراسة الخصائص المضادة للالتهابات للمستخلص المائي من الأوراق و السيقان لنبات *Viscum album* وذلك باستخدام الصفاق المحرض عند الفئران عن طريق حقن λ -carraghénine كنموذج للالتهاب الحاد. أولاً, تحديد المجموعات الكيميائية المختلفة الموجودة في النبتة . الدراسة الفيتوكيميائية على مسحوق أوراق و سيقان *Viscum album* أظهرت أن هذه النبتة تحتوي على الفلافونويدات و السابونوزيدات و التانان و الكومارينات الغلوسيدات و الاكالويدات.

أظهرت النتائج التي توصلنا إليها أن الحقن في الغشاء البريتوني للمستخلص المائي لأوراق و سيقان *Viscum album* يقلل بدرجة كبيرة من التهاب الصفاق عند الفئران. في الواقع علاج الفئران بالمستخلص المائي *Viscum album* يثبط عدد الخلايا المناعية المجندة(المتعادلات) على مستوى التجويف الصفاقي ب37 % (0.05) ، 43 % و 48 % (0.01) مع 100، 200، 400 مغ/كغ على التوالي. فعالية المستخلص *Viscum album* تمت مقارنته مع مضاد الالتهاب المرجعي المستعمل (اندوميتاسين).

النتائج التي تم الحصول عليها من هذه الدراسة تظهر أن هذه النبتة لديها قدرة دوائية مهمة مضادة للالتهابات تؤكد و تدعم استخدامها في الطب التقليدي .

كلمات المفتاحية : *Viscum album*، التهاب ، التهاب الصفاق ، λ -carraghénine .

Les Références

Les références:

- Achille, R.** (1980). Botanique médicale, 4ème Ed. Paris: l'imprimerie de Rignoux, p 321.
- Aggarwal, B.B., Shishodia, S.** (2006). Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol.* **71**: p 1397-1421.
- Allion, A.** (2004). Environnement des bactéries et sensibilité aux biocides, thèse de doctorat en sciences alimentaires. Ecole nationale supérieure des industries agricoles et alimentaires, p 22-28.
- Barnes-Peter, J.** (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science.* **94**: p 557-572.
- Barton, G. M.** (2008). A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest.* **118**: 413-420.
- Bayry, J., Misra, N., Latory, V., Prost, F., Delignat, S., Lacroix-Desmazes, S., Kazatchkine, M.D., and Kaveri, S.V.** (2003). Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Transfus Clin Biol.* **10** :165-169.
- Benzahi, K.** (2001). Contribution à l'étude des flavonoïdes dans la plante *Cynodon Dactylon* L. «Chiendent». Mémoire de magister. *Université d'Ouargla-Algérie.*
- Bianchi, M. E.** (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* **81**: 1-5.
- Blain ; Jouzeau ; Netter ; Jeandel.** (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inh. **21** : p 978-88.
- Boule,** (1993). Antitumorous and immunomodulatory effects of the *Viscum album L.* preparation Isorel. *Oncology* 50, 393-398.

Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 4^{ème} édition médicales internationale. Tec et Doc Lavoisier- paris : p 1288.

Catelan, S.C., Belentani, R.M., Marques, L.C., Silva, M.A., Caparroz-Assef, S.M., Cuman, 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**: p 446-451.

Chandra, Jnns., Ponnappa, K.C., Sadashiva, C.T., Priya, B.S., Nanda, B.I., Gowda, T.V., Vishwanath, B.S., Rangappa, K.S. (2007). Chemistry and structural evaluation of different phospholipase a2 inhibitors in arachidonic acid pathway mediated inflammation and snake venom toxicity. *Curr Top Med Chem*, **7** : 787-800.

Chaouch, N. (2001). Etude des alcaloïdes dans la coloquinte *COLOcynthis vulgaris* (L) Schrad (cucurbitacées) Région de Oued N'sa (Wilaya de Ouargla). Mémoire de Magister. Université d'Ouargla-Algerie.

Charles, N.S., Peter, A.W., Derek W.G. (2010). *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press: p 2-3.

Chrubasik, S., Kunzel, O., Model, A., Conradt, C., and Black, A. (2001). Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatology (Oxford)* .**40** : 1388-1393.

Claisse, R. (1993). Plante à usage dermatologique de la pharmacopée traditionnelle marocaine. *Médicaments et aliments : l'approche ethnopharmacologique*, **24**(27) : 172-173.

Collin, F. (2007). Identifier les fleurs du Maroc Atlantique par leurs couleurs, p 59.

Cooper, M.R., Johnson, A.W. (1988). *Poisonous plants. Britain and their effects on animals and men* HMSO, London.

Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Calabro, G., Dugo, L., De Sabro, A., Van De Loo Faj., Caputi, A.P. (2000a). Inducible nitric oxide synthase-knockout mice exhibit resistance to

pleurisy and lung injury caused by carrageenan. *Am Respir Crit Care Med*, **162**: 1859-1866.

Cuzzocrea, S., Santagati, S., Sautebin, L., Mazzon, E., Calabro, G., Serraino, I., Caputi, A.P., Maggi, A. (2000b). 17β -Estradiol anti-inflammatory activity in carrageenan-induced pleurisy. *Endocrinol*, **141**(4): 1455-1463.

Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., Hake, P., Salzman, A.L., Szabo, C. (1998). Anti-inflammatory effects of mercaptoethylguanidine, a combined inhibitor of nitric oxide synthase and peroxynitrite scavenger, in carrageenan-induced models of inflammation. *Free Radic Biol Med*, **24**(3): 450-459.

Da Silva, S.L., Calgarotto, A.K., Chaar, J.S., Marangoni, S. (2008). Isolation and characterization of ellagic acid derivatives isolated from *Casearia Sylvestris* Sw aqueous extract with antipla2 activity. *Toxicon*, **52** : 655-666.

Dawson, J., Sedgwick, A.D., Edwards, J.C.W., Lees, P. (1991). A comparative study of the cellular, exudative and histological responses to carrageenan, dextran and zymosan in the mouse. *Int J Tissue React*, **13**(4), 171-185.

Delille. (2007) .les plantes médicinales d'Algérie. Ed .BERTI, Alger : P 122.

Elluru, S., Duong Van Huyen, J.P., Delignat, S., Prost, F., Bayry, J., Kazatchkine, M.D., and Kaveri, S.V. (2006). Molecular mechanisms underlying the immunomodulatory effects of mistletoe (*Viscum album* L).

Elqaj, M., Ahami, A., Belghyti, D. (2007). La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. *Journée scientifique « ressources naturelles et antibiotiques »-Maroc* : p 22.

Farnsworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D., Guo, Z. (1986). Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé* ; **64**(2) : p 59-164.

Ferreira A., proenc C., Serraliheiro M., Araujo M. (2006). The *in vitro* screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants for Portugal. *Journal of Ethnopharmacology*. **108** : 31-37.

Frohne, D., Pfander, H.J. (1984). A color atlas of poisonous plants wolfe, pub limited london.

Geng, J.G. (2001). Directional migration of leukocytes: their pathological roles in inflammation and strategies for development of anti-inflammatory therapies. *Cell Res.***11**: 85-88.

Glaser, K.B., Sung, M.I., Hartman, D.A., Lock, Y.W., Bauer, J., Walter, T., Carlson, R.P. (1995). Cellular and topical *in vivo* inflammatory murine models in the evaluation of inhibitors of phospholipase A2. *Skin Pharmacol*, **8** : 300-308.

Hagemann, T., Balkwill, F., and Lawrence, T. (2007). Inflammation and cancer: a double-edged sword. *Cancer Cell*. **12**: 300-301.

Hanzen, C. (2003). Traitements aux glucocorticoides : risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*. **19** : p 442-204.

Hostteman, K., Wolfender, J.L. (2004) Application of liquid chromatography/UV/MS and liquid chromatography/NMR for the on-line identification of plant metabolites. In *Bioactive compounds in natural sources. Taylor and Francis, Londres* : p 31-68.

Januário, A.H., Santos, S. L., Marcussi, S., Mazzi, M.V., Pietro, R., Sato, D.N., Ellena, J., Sampaio, S.V., França, S.C., Soares, A.M. (2004). Neo-cleotodane diterpenoid, a new Metaloprotéase snake venom inhibitor from *Baccharis trimera* (Asteraceae): Antiproteolytic and anti-hemorrhagic properties. *Chemico-Biological Interactions*. **150**: p 243-251.

Jilroy, D., Colvillr-Nash, P.R., Willis, D., Chivers ,J., Paul-Clark, M.J., Willoughby, D.A. (1999). Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med*, **5**(6) : 698-701.

Kaegi, E. (1998). Unconventional therapies for cancer: 3. Iscador. Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative. *CMAJ* .**158** : 1157-1159.

Kambouche, N., Merah, B., Bellahouel, S., Bouayed , J., Dicko, A., Derdour , A.,Younos, C., Soulimani, R. (2008). Chemical composition and antioxidant potential of RutamontanaL. essential oil from Algeria. *Journal of Medicinal Food*, **11**(3) : 593-595.

Kansole, M.M.R. (2009). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques lamiaceae du Burkina Faso : cas de *Leucas martinicensis* (Jacquin) R. Brow, *Hoslundia opposstavahl* et *Orthosiphon Pallidus royle ex benth*. Mémoire d'études Approfondies (D.E.A) en Science Biologique Appliquées-BurkinaFaso : p 34-42.

Kechkar, M. (2008). Extraction de la Silymarine et étude de son activité antimicrobienne, mémoire de magister en microbiologie appliquée, université Mentouri Constantine, p 30-36.

Khaldi , F.S. (2015). Evaluation de l'activité antioxydant et anti inflammatoire des plantes médicinales algériennes *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita* *Anethum graveolens* Mémoire de master, Alger : Université frères mentouri Constantine, p 2.

Kienle, G. S., and Kiene, H. (2010). Review article: Influence of *Viscum album L* (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther* .**9** : 142-157.

Kumar, V., Abul, K. A., Nelson, F., Richard, M. (2007). Robbins Basic Pathology, 8th Edition: p 20-60.

Lavastre, V., Cavalli, H., Rathe, C., Girard, D. (2004). Anti-inflammatory effect of *Viscum album agglutinin-I* (VAA-I): induction of apoptosis in activated neutrophils and inhibition of lipopolysaccharide-induced neutrophilic inflammation in vivo. *Clin Exp Immunol*. **137** : 272-278.

Male, D., Roitt, y., Brostoff, J., Roth, D.B. (2007). Mécanisme de l'immunité innée .IN: immunologie. Eds, Masson-France : p155.

- Manthey, J.M.** (2000). Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation. *Microcirc*, **7** : 28-34.
- Medzhitov, R.** (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. **454** : 428-435.
- Medzhitov, R.** (2010). Inflammation: new adventures of an old flame. *Cell*, **140**: 771-776.
- Meyer, A., Deiana, J., Bernard, A.** (2004). Cours de microbiologie générale avec problèmes et exercices corrigés. 2ème Ed. Biosciences et techniques, doin, p 217-247.
- Michel, B.** (2010). Botanique systématique et appliquée de plantes à fleurs. Eds, Tec & Doc.11, rue la voiser 75008, Université Paris : p 412- 413- 416. ISBN 978-2-7430-1112-3.
- Michel, T.** (2011). Nouvelles méthodologies d'extraction, de fractionnement et d'identification : Application aux molécules bioactives de l'argousier (*Hippophae rhamnoides*). Thèses de doctorat. Université d'Orléans : p 288.
- Middleton, E.J.R., Kandaswami, C., Heoradies, T.C.** (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacol Rev*, **52** : 673-751.
- Milane, H.** (2004). La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère pro-oxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques, thèse de doctorat en Pharmacochimie. Université de Louis Pasteur Strasbourg, p 22.
- Murakami, M., Masuda, S., Shimbara, S., Ishikawa, Y., Ishii, T., Kudo, I.** (2005). Cellular distribution, post-translational modification, and tumorigenic potential of human group III secreted phospholipase A(2). *J Biol Chem*, **280**: 24987-24998.
- Nathan, C.** (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, **420** : p 846-852.
- Nicolas, J.F., Florence, C., Jean, T.** (2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. *John Libbey Eurotext*, 2001, 55-58.

Nierhaus-Wunderwald. (1997). Diarylheptanoids and Flavonoids from *Viscum album* Inhibit LPS-Stimulated Production of Pro-inflammatory Cytokines in Bone Marrow-Derived Dendritic Cells. *J Nat Prod*.

Nogaret, A.S. (2003). La phytothérapie : Se soigner par les plantes. Ed. Groupe Eyrolles , paris : P 191.

Nourshargh, S., Fritz, K., Elisabetta, D. (2006). The role of JAM-A and PECAM-1 in modulating leukocyte infiltration in inflamed and ischemic tissues. *Journal of Leukocyte Biology*; **80**: p 714-718.

Prekar., Belgave, S.S., Rege, N.N. (2015). Experimental evaluation of analgesic, anti-inflammatory and anti-platelet potential of dashamoola. *J Ayurveda Inter.Med.* Jan-Mar, **6**(1), p: 8-11.

Quezel, p., Santa, S. (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques et méridionales, Tome II, Ed. CNRS, Paris : p 590-593.

Rakhoun, M., Bouatrous, M., Bouhabila, H. (2016). Effet protecteur de quelque plantes médicinales contre l'hépatotoxicité du paracétamol. . Mémoire de master, Alger : Université des Frères Mentouri Constantine, p 38.

Rankin, J. A. 2004. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issue.* **15** : p 3- 17.

Rao, P., Knaus, E. E. (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci* **11**, 81s-110s.

Ribereau-Gayon, J., Ribereau-Gayon, P., Peynaud, E., Sudraud, p. (1972). Traité d'Œnologie - Science et techniques du vin, Analyse et contrôle des vins. Dunod-paris.1:p1-57.

Romagnoli, S, Vannozzi, I, Ferdeghini, M, Pollera, C, Merico, A, Bigalli, L (2003) Spontaneous ovulation in domestic queens kept in a laboratory environment. In: *Reproduction in dogs and other carnivores. Satellite Meeting of the 13th International Congress on Animal Reproduction*, Sydney, Australia, July 5.

Sablonnière, B. (2002). Biologie microbiologie. Ellipses, Paris : p 270-273.

Sato, H., Taketomi, Y., Isogai, Y., Masuda, S., Kobayashi, T., Yamamoto, K., Murakami, M. (2009). Group III secreted phospholipase A2 transgenic mice spontaneously develop inflammation. *Biochem J*, **421** : 17-27.

Selg, P. (2016). Mensch und mistel, die begründung der onkologischen viscum-behandlung durch rudolf steiner und ita wegman. Band 1 : 1917-1925. Salumed-verlag, berlin, 467pp.

Setty, A.R., Sigal, L. H. (2005). Herbal Medications commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanism of action, Efficacy, and Side effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. **34**: p 773-784.

Swynghedauw B. (2006). L'inflammation? Au coeur du problème : l'inflammation, mécanisme général aux effets bien particuliers. *AMC pratique*, **151**, 3.

Upton, A. (2006). Les produits antimicrobiens à domicile. Le problème de l'antibiorésistance. *Énoncé de la SCP*, **11**(3) : 177-181.

Urech, K., Schaller, G., Jaggy, C. (2006). Viscotoxins, mistletoe lectins and their isoforms in mistletoe (*Viscum album L.*) extracts Iscador. *Arzneimittelforschung*. **56**: 428-434.

wangerin, (1937). [Extraction and content determination of polysaccharides in *Viscum coloratum*]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 32, 2387-2390.

Weill, B., Batteux F., Dhainaut, J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris) : p 12-23.

Wiert, C. (2006). Ethnopharmacology of medicinal plants: Asia and the Pacific. Eds, Humana Press (Totowa): p 1-20.

(1) **Les différents aspects de différents parties de *Viscum album*.** (Image en ligne) https://i.skyrock.net/8817/56018817/pics/2259266415/Viscum_album.jpg. (consulté 5/04/2018)

RESUME