

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Béjaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département Biologie physico-chimique
Spécialité Génétique Fondamentale et Appliquée



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Usages traditionnels, phytochimie et effet
anti-inflammatoire de *Pistacia lentiscus***

Présenté par : **CHIBANI Wissem**

Soutenu le : 15 septembre 2022

Devant le jury composé de :

| | | |
|---------------------------------------|-----|--------------|
| M ^{me} Berboucha-Rahmani M | MAA | Promotrice |
| M ^{me} Ouahmed-Boudaoud H | MCB | Examinatrice |
| M ^{me} Kartout-Benmessaoud Y | MCB | Présidente |

Année universitaire : 2021 / 2022

Remerciements

Je tiens en premier lieux à remercier dieu le tout puissant de m'avoir procuré la santé, la volonté et la patience d'accomplir ce travail.

En second lieu, je tiens à remercier ma promotrice madame « RAHMANI-BERBOUCHA M » pour son encouragement, ses précieux conseils, son aide et pour m'avoir accompagné tout au long de mon travail.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers tous les enseignants de la faculté de science de la nature et de la vie de Bejaia qui ont contribué à ma formation et à l'élaboration de ce présent travail.

Toutes mes expressions de respect à Mme Kartout-Benmessaoud Y, qui m'a fait honneur par sa présence en qualités de présidente du jury.

Mes sincères considération vont également à Mme Ouahmed-Boudaoud H, qui a accepté d'examiner ce travail et consacré de son temps pour son évaluation.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

A mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont guidé durant les moments les plus pénibles de ce long chemin, ma mère Farida, qui a été à mes côtés et ma soutenu durant toute ma vie et mon père Amirouch, qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis, que Dieu le tout puissant les protège et les garde

A mon très cher frère Hamza

A mes sœurs Samia et Houda

A mes chouchous Hadjer Allouch

A mes amies Tota et Danoch

A toute ma grande famille, grands-parents, oncles, tantes cousins et cousines

A ceux qui ne sont plus là avec nous, mais qui sont toujours présents dans notre cœur et notre mémoire, à mon très cher oncle Allah Yehimou

A toute la promotion master 2 GFA 2021-2022

A tous ceux qui m'aiment et que j'aime

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

AIS : Anti inflammatoire stéroïdiens

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdiens

(AA) : acide arachidonique

ASC : apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD

AKT : protéine kinase B

AP-1: transcription-factor complexe activator protein

BSA : Bovine Serum Albumine

COX : cyclooxygénase

CD14 : cluster de différenciation 14

COMPOSE 2 : 3 β ,23-dihydroxy-12-ene-28-ursolic acid

DUSP: dual specificity phosphatases

DJ-1 : Protéine deglycase

DSS : dextran sulfate sodium

E- coli : Escherichia coli

ERK: extracellular signal-regulated kinases

FRO : formes réactives de l'oxygène

FAD : flavine adénine dinucléotide

GC : Glucocorticoïdes

HMC-1 : Human Mast Cell 1

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

HDAC: histone deacetylase

HAT : histone acetyltransférase

HMC : Hybrid Memory Cube

I κ B : inhibitory kappaB

ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule 1

IP-10 : inducible protein 10

IFN- α/γ : interféron- α/γ

IRF3 : interferon regulatory factor 3

INOS : Inducible nitric oxide synthase

IKK-B : inhibitory kappa kinase B

IL : interleukine

IRAK : interleukin-1 receptor-associated kinase

JAK-3 : Janus Kinase 3

JNK: c-jun N-terminal kinases

LOX : lipooxygenase

LPS : lipopolysacharide

LTs : leucotriènes

MKK: MAP kinase-kinases

MD-2 : myeloid differentiationfactor 2

MyD88 : myeloid differentiation factor 88

MAL MyD88 : adaptor-likeprotein

MPO : myéloperoxydase

MAPK : mitogen activated protein kinas

MIPO : Minimally Invasive Percutaneous Plate Osteosynthesis

Mtor : mammalian target of rapamycin

MSU : Urate monosodium

MPs : macrophages péritonéaux S

NO : nitric oxide

NF- κ B : nuclear factor-kappa B

NLRP-3: NOD-like Receptor family, pyrin domain containing **3**

NFAT : Nuclear factor of activated T-cells

OH: radical hydroxyle

Pyk : proteine tyrosine kinase

PI3K: Phosphoinositide 3-kinases

PAF : facteur d'agrégation plaquettaires

PGs : prostaglandines

PLA : Phospholipase type A

PKC : Protéine kinase type c

PLFO :Huil de fuit de pistacia lentiscus

PLAE : extrait aqueux de feuille de P.lentiscus

PNN : polynucléaires neutrophiles

ROS : reactive oxygen species

Syk : spleen tyrosine kinase

STAT-6 : Signal Transducer and Activator of Transcription 6

TRIF – TIR : domain-containing adaptor protein inducing interferon β

TRAM – TRIF : related adaptor molecule

TRAF6 – TNF : receptor associated factor 6

TRAF3 –TNF : receptor associated factor 3

TRX : thioredoxin

TNF- α : facteurs de nécrose tumorale

TLR : récepteur Toll-like

TH2 : lymphocytes Th2

TPA : tétradécanoyl phorbol acétate

TPA : 12-O-tétradécanoyl phorbol acétate

UPLC-MS : chromatographie liquide à ultra performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem

XO : xantine oxydase

XDH : xanthine déshydrogénase

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 01 : Mécanisme de la perméabilité vasculaire et la formation d'un exsudat..... | 4 |
| Figure 02 : Diapédèse | 5 |
| Figure 03 : Métabolite de l'acide arachidonique..... | 8 |
| Figure 04 : Voie signalisation du NF-Kb..... | 11 |
| Figure 05 : Voies des MAP kinases | 13 |
| Figure 06 : Photographie de l'arbuste, feuilles, fleurs et fruits de <i>Pistacia lentiscus</i> | 15 |
| Figure 07 : Aire de répartition du <i>Pistacia lentiscus</i> autour du bassin Méditerranéen ... | 17 |
| Figure 08 : Activation du récepteur TLR4 par les LPS | 26 |
| Figure 09 : Mécanisme de l'inhibition anti-inflammatoire de la procyanidine B2..... | 27 |
| Figure 10 : Cibles de l'action des flavonoïdes dans la voie du NF-kB | 28 |
| Figure 11 : Mécanisme moléculaire du composé 2 dans la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR | 28 |
| Figure 12 :Impact du stress oxydatif sur la régulation de la structure de la chromatine et l'expression des gènes pro-inflammatoires..... | 30 |
| Figure 13 : Modulation de la signalisation cellulaire médié par les polyphénols | 31 |
| Figure 14 : Effet inhibiteur de la quercétine sur l'inflammasome..... | 32 |
| Figure 15 : Mécanisme de l'effet inhibiteur de la myricétine sur l'activation de l'inflammasome..... | 33 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Cibles anti-inflammatoires de quelques composés chimiques..... | 14 |
| Tableau II : Noms vulgaires de <i>Pistacia lentiscus</i> | 16 |
| Tableau III : Position systématique de l'espèce <i>Pistacia lentiscus</i> | 16 |

Sommaire

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I: Inflammation

I.1. Définition de l'inflammation 3

I.2. Types de l'inflammation..... 3

I.2.1. Inflammation aiguë 3

I.2.2. Inflammation chronique 3

I.3. Phases de la réaction inflammatoire 3

I.3.1. Phase vasculaire (initiation)..... 3

I.3.2. Phase cellulaire (amplification) 6

I.3.3. Phase de réparation (résolution) 6

I.4. Médiateurs de l'inflammation 6

I.4.1. Médiateurs plasmatiques circulants 6

I.4.2. Médiateurs d'origine cellulaire 7

I.5. Voies de signalisation intracellulaire..... 10

I.5.1. Facteur nucléaire NF- κ B 10

I.5.2. MAP-kinases 11

I.6. Traitement de l'inflammation 12

I.6.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)..... 12

I.6.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens 13

I.7. Anti-inflammatoires d'origines naturelles..... 13

Chapitre II: Pistacia lentiscus, description, usage et phytochimie

II.1. Description botanique..... 15

II.2. Nomenclature et classification de *P.lentiscus* 16

II.3. Répartition géographique de *Pistacia lentiscus* 16

II.4. Usage traditionnel de *P.lentiscus* 17

II.5. Méthodes d'extractions traditionnelles 18

II.5.1. Infusion 18

II.5.2. Décoction 19

| | |
|---|----|
| II.5.3. Macération | 19 |
| II.5.4. Distillation..... | 19 |
| II.6. Composition phytochimique de <i>P.lentiscus</i> | 19 |
| Chapitre III: Activité anti-inflammatoire et mécanismes d'action | |
| III.1. Etudes menées sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits de <i>P.lentiscus</i> | 22 |
| III.2. Mécanismes d'action de l'activité anti-inflammatoire de <i>P.lentiscus</i> | 24 |
| III.2.1. Modulation des cytokines | 25 |
| III.2. 2. Modulation des différentes voies de signalisation..... | 27 |
| III.2. 3. Modulation du stress oxydatif | 30 |
| III.2.5. Polyphénols et l'inflammasome NLRP3 | 32 |
| Conclusion..... | 34 |
| Bibliographie | 36 |
| Résumé | |

Introduction

L'inflammation est un processus biologique dans lequel le système immunitaire de l'organisme se protège contre les dommages cellulaires causés par les agents pathogènes : chimiques, physique ou microbiens **(Yi, 2021)**. Parfois, l'inflammation peut devenir pathologique en raison de l'agressivité des agents pathogènes et de leur persistance dans des foyers inflammatoires, ce qui peut entraîner des problèmes de santé associés à des maladies inflammatoires chroniques, telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'asthme **(Noack et al., 2018)**.

Le traitement actuel de l'inflammation utilise plusieurs thérapies qui repose principalement sur les anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Malgré leurs efficacités, ces molécules ont souvent des effets indésirables (risque de complications gastro-intestinales, un risque de gastro-toxicité et des maladies cardiovasculaires...) qui peuvent interférer avec leur utilisation à long terme **(Gaziano et Gibson, 2006 ; Rahmani et al., 2016)**.

En raison des profils d'effet secondaires importants des médicaments, il y a une attention croissante envers la valorisation des plantes pour la découverte de médicaments, prouvant scientifiquement leur rôle de remèdes populaires et qui ont la capacité de réduire de manière significative plusieurs pathologies **(Maroon et al., 2010 ; Dhingra et al., 2018)**.

L'abondance des métabolites secondaires chez les plantes est souvent recherchée en thérapeutique. Des décennies de recherche ont montré que les polyphénols, les flavonoides, les triterpènes et les anthocyanes sont largement présents dans les organes végétatifs des plantes. Ces molécules actives ont donc montré un grand intérêt pour leurs effets bénéfiques sur la santé, notamment en tant qu'agents anti-inflammatoires **(Beta et al., 2005 ; Kamatou et al., 2010 ; Kouadio et al., 2021)**.

En raison de sa large utilisation en médecine traditionnelle, les différentes parties de *Pistacia lentiscus* (le lentisque) ont fait l'objet de plusieurs études phytochimiques, afin de caractériser ses constituants responsables, éventuellement de leurs propriétés pharmacologiques **(Romani et al., 2002)**. Sa richesse en ces différents composés phénoliques et en flavonoides lui confère plusieurs activités biologiques, à savoir anti-inflammatoire, anti-oxydante, antibactérienne et anticancéreuse **(Bozorgi et al., 2013 ; Bammou et al., 2015 ; Remila et al., 2015)**.

L'objectif de ce travail est de valoriser l'effet des composés phytochimiques de *Pistacia lentiscus* dans le traitement de l'inflammation et l'étude des mécanismes anti-inflammatoires de ses molécules actives.

Trois volets ont été étudiés : le premier traite la réaction inflammatoire, ses médiateurs et voies de signalisation les plus importantes. Le deuxième chapitre porte sur l'étude bibliographique de la plante *Pistacia lentiscus*, incluant sa description, utilisation traditionnelle et sa composition phytochimique et dans le dernier chapitre, une synthèse bibliographique des études menées sur l'activité anti-inflammatoire et les mécanismes d'action de certaines molécules caractérisées chez cette espèce.

Chapitre I

Inflammation

I.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est une réponse biologique complexe des tissus corporels, qui est déclenchée contre les stimuli nocifs, les attaques pathogènes et les irritants. Elle est caractérisée par une rougeur, une chaleur, un gonflement et une douleur et son rôle principal est de neutraliser la cause de la perturbation, d'éliminer les cellules (tissus) endommagées et de rétablir l'état normal (Nathan, 2002 ; Vabeiryureilai et al., 2015).

I.2. Types de l'inflammation

I.2.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse initiale et l'une des réactions du type de défense de l'hôte connu sous le nom d'immunité innée aux infections et aux lésions tissulaires. Elle se développe généralement en courte durée durant quelques minutes, heures ou jours. Elle se caractérise par l'exsudation de liquide, de protéines plasmatiques et de leucocytes, principalement des neutrophiles. Lorsque l'inflammation aiguë atteint son objectif, la réaction s'apaise, mais si la réponse ne parvient pas à éliminer le stimulus, la réaction s'atténue, et peut passer à une phase prolongée appelée inflammation chronique (Kumar et al., 2014).

I.2.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est de plus longue durée, dont les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas, mais coexistent tout au long de l'évolution de cette inflammation. De plus, elle est associée à une plus grande destruction des tissus, et à une perte de fonction des organes, qui conduit à la formation de lésions focalisées ou granulomes (Cavaillon, 1993 ; Kumar et al., 2014).

I.3. Phases de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire peut être divisée en trois phases :

1.3.1. Phase vasculaire (initiation)

Le déclenchement de cette phase vasculo-sanguine se traduit par une tuméfaction locale, une rougeur, une tension douloureuse et une augmentation de la chaleur locale. Trois phénomènes vont se succéder : congestion active, œdème et diapédèse leucocytaire (Diebold et al., 1995).

La congestion active se définit par l'augmentation de la quantité du sang artériel arrivant dans le territoire de l'agression. Les principaux responsables de cette congestion active sont l'histamine et la sérotonine libérés par les mastocytes, les plaquettes, l'activation du système des kinines, les prostaglandines en particulier PG2 et les fractions activées C3a et C5a du complément (**Diebold et al., 1995**).

L'œdème inflammatoire, ainsi se traduit par l'infiltration du tissu conjonctif par un liquide riche en protéine (albumine, fibrinogène, facteurs de la coagulation, enzymes diverses et immuno-globulines) provenant du sang contenu dans les vaisseaux sanguins (**Figure 01**). L'histamine libérée localement par les mastocytes est responsable de cette rétraction des cellules endothéliales qui se gonflent et se globulisent (**Diebold et al., 1995**).

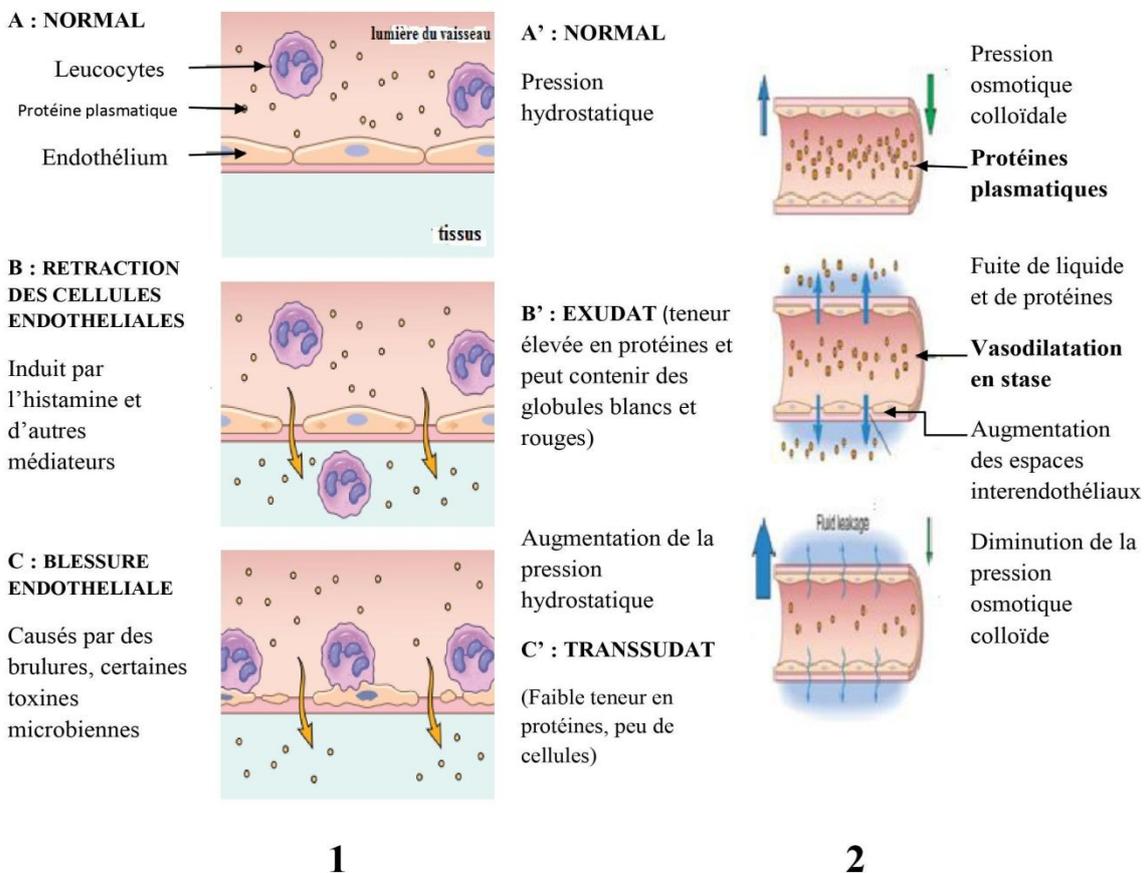


Figure 01 : (1) Mécanisme de la perméabilité vasculaire, (2) la formation d'un exsudat (**Kumar et al., 2014**). **A :** Tissu normal / **A' :** la pression hydrostatique normale / **B :** La contraction des cellules endothéliales / **B' :** Un exsudat se forme lors d'une inflammation / **C :** Blessures légères / **C' :** la formation d'un transsudat.

L'augmentation de la perméabilité entraîne aussi la diapédèse. En effet, les leucocytes traversent la paroi des vaisseaux sanguins et se déplacent de manière amiboïde à travers les bordures endothéliales étroitement apposées et dans certains cas, à travers la cellule endothéliale elle-même (**Figure 02**) (**Muller, 2011**).

Cette étape débute dans les premières heures du processus inflammatoire, prédomine pendant 2 jours et cesse entre le 4ème et le 5ème jour. Les monocytes prennent ensuite le relais et amorcent le passage de la phase cellulaire de l'inflammation, en se transformant en histiocytes (**Diebold et al., 1995**).

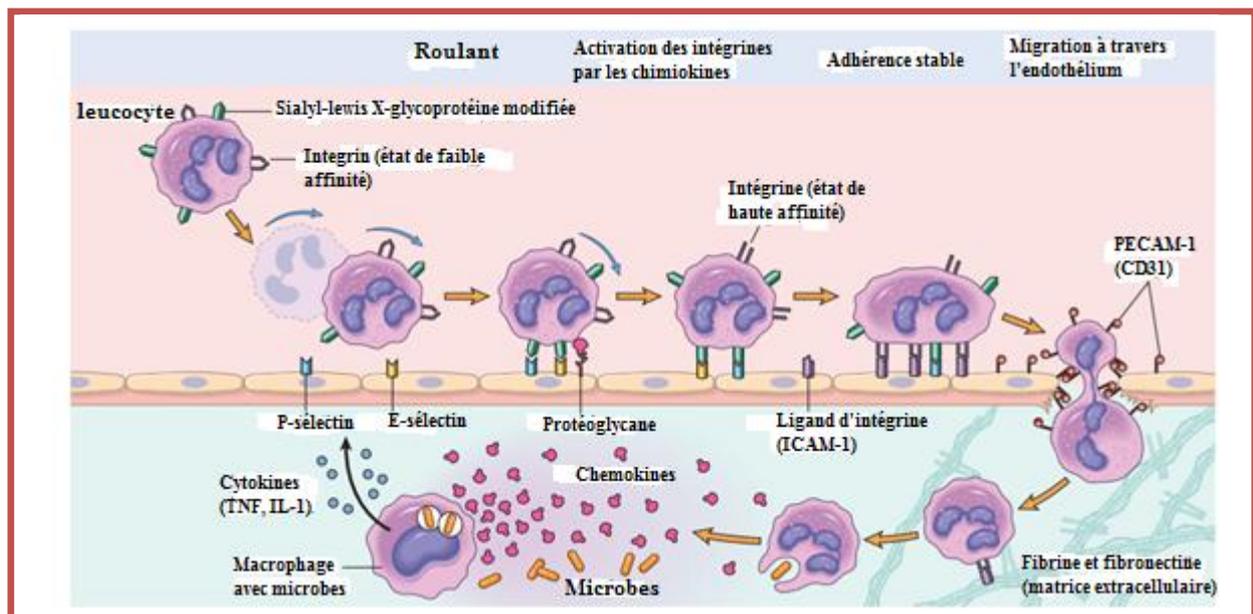


Figure 02: Diapédèse (**kumar et al., 2014**). Les leucocytes roulent d'abord, puis deviennent activés et adhèrent à l'endothélium, puis transmigrent à travers l'endothélium, percent la membrane basale et migrent vers les chimio-attracteurs émanant de la source de la blessure).

1.3.2. Phase cellulaire (amplification)

Caractérisée par une mobilisation et une activation d'effecteurs et implique un recrutement cellulaire, avec un afflux de leucocytes polynucléaires (PNN), une activation des cellules résidentes des tissus agressés et une libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoires (**Barnig, 2016**). Le processus de recrutement de cellules au niveau du site de l'agression dépend largement de la production locale de cytokines possédant une activité chimio-attractante, de chimiokines exerçant leur activité sur les PNN (IL-8) ou les monocytes-macrophages et les lymphocytes (**Cynober, 2000**).

1.3.3. Phase de réparation (résolution)

La résolution de l'inflammation est un processus actif et dynamique, régulé au niveau tissulaire et débute dès la phase d'initiation de la réponse inflammatoire. Elle n'est pas uniquement médiée par la réduction de médiateurs pro-inflammatoires, mais qui dépend également de voies de signalisation et de la production précoce de médiateurs anti-inflammatoires qui suppriment l'ensemble du processus amorcé au cours de l'étape cellulaire (**Barnig, 2016**).

I.4. Médiateurs de l'inflammation

L'inflammation est accompagnée par la production de divers médiateurs inflammatoires qui sont soit synthétisés localement, soit présents à l'état de précurseurs inactifs.

I.4.1. Médiateurs plasmatiques circulants

Les médiateurs d'origine plasmatiques sont présents dans le plasma sous la forme de précurseurs et ne sont actifs qu'à la suite d'une cascade de réactions.

- **Systèmes coagulation/ fibrinolyse** : permettent la formation du caillot, afin de limiter le foyer inflammatoire. Le facteur de coagulation est activé par des composés solides (LPS bactérien, débris membranaires...) et déclenche la cascade du système de coagulation impliquant : la thrombine (active les cellules endothéliales et augmente la perméabilité), la fibrine (issue de la polymérisation de fibrinogène sous l'action de thrombine) crée un réseau fibreux qui empêche la dispersion du pathogène, et la plasmine qui est une protéase qui clive la fibrine et évite que le réseau soit trop dense.
- **Cascade du complément** : est composée de plus de 30 protéines, agissant entre elles de manière complexe lors de l'inflammation et de la lyse microbienne, deux des constituants (C3a et C5a) sont de puissants activateurs du chimiotactisme des leucocytes et de l'inflammation. Ils agissent directement sur les neutrophiles et provoquent la libération de radicaux libres et de protéases (**Ravat et al., 2011**).
- **Système de kinines/Kallicréine** : ce sont des polypeptides plasmatiques pro-inflammatoires, dont la plus active est la bradykinine. Ils entraînent une activation de la phospholipase A2 et une irritation des fibres sensorielles au niveau lésionnel. Libérée sous l'action de la Kallicréine à partir du kininogène, la bradykinine favorise la vasodilatation (**Henrotinet al., 2001**).

I.4.2. Médiateurs d'origine cellulaire

Les médiateurs d'origine cellulaire sont soit préformés et stockés dans des granules cytoplasmiques, soit néoformés en réponse à un stimulus.

➤ Médiateurs lipidiques

Les phospholipides et les acides gras des membranes plasmiques des cellules inflammatoires sont métabolisés en acide arachidonique et en facteur d'activation des plaquettes, sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2).

-Métabolisme de l'acide arachidonique : Le métabolisme de l'acide arachidonique conduit par la voie de la cyclo-oxygénase à la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes, et par la voie de la 5-lipo-oxygénase (LOX) aux leucotriènes et lipoxines (**Figure 03**) (**Kumar et al., 2014**).

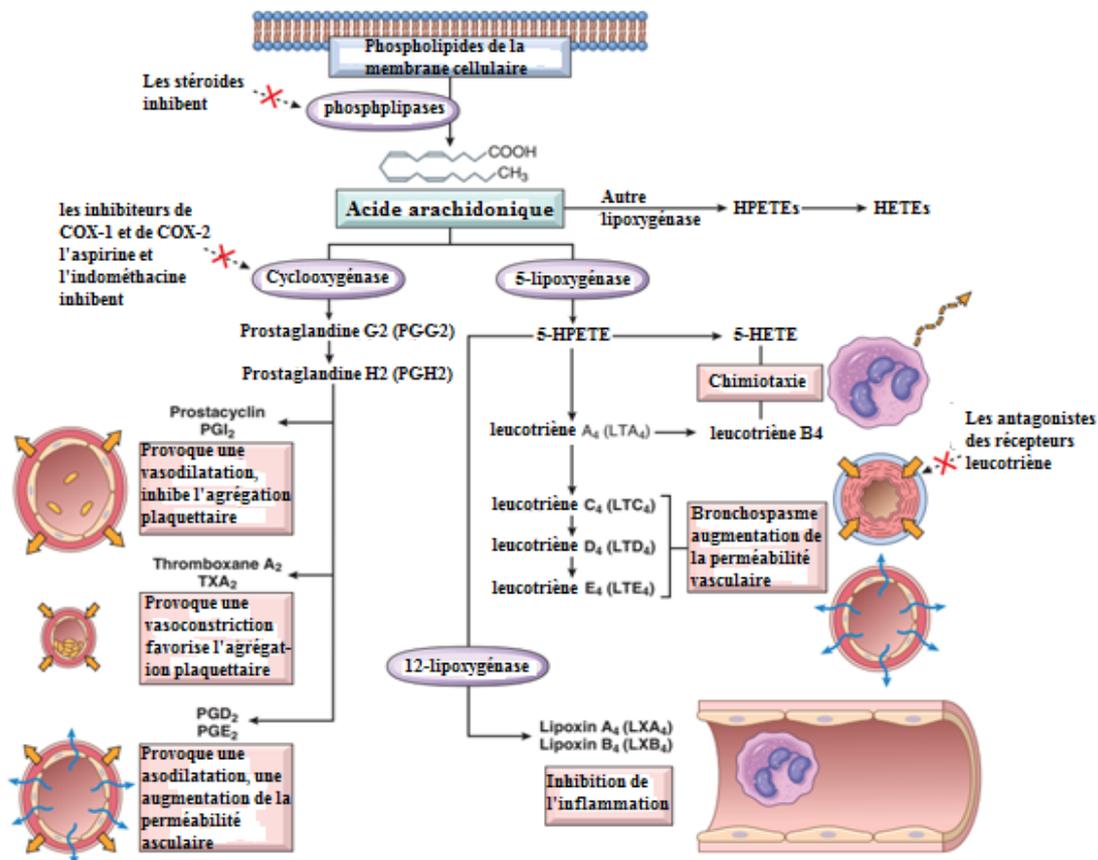


Figure 03 : Métabolite de l'acide arachidonique (Kumar et al., 2014).

La cyclooxygénase existe sous deux formes : COX1 et COX2. La COX1 présente de façon constitutive et est mise en jeu dans les conditions physiologiques pour maintenir l'homéostasie, notamment vasculaire mais aussi pour assurer une gastro-protection. La COX2 est une enzyme inductible, dont l'activation est stimulée dans des conditions physiopathologiques par l'action de médiateurs inflammatoires, tels que l'interleukine-1 ou le TNF- α , ce qui génère de grandes quantités de prostanoides qui contribuent à l'érythème, l'œdème et à la douleur (**Ravat et al., 2011**).

Les leucotriènes synthétisés par la voie de la 5-lipo-oxygénasesont des médiateurs pro-inflammatoires de la réaction anaphylactique, augmentent la perméabilité vasculaire et possèdent des propriétés chimiotactiques pour les éosinophiles et neutrophiles (**Figure 03**) (**Pasquier, 1995 ; Henrotin et al., 2001**).

-Facteur d'activation plaquettaire (PFA) : est un phospholipide induisant une agrégation des plaquettes et la libération d'autres médiateurs de l'inflammation (**Pasquier, 1995**).

➤ **Amines vaso-actifs (histamines et sérotonine)**

L'histamine et la sérotonine sont libérées par les mastocytes, les basophiles et les plaquettes. Elles provoquent la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire (**Akdis et al., 2006**).

➤ **Médiateurs peptidiques**

Les cytokines regroupent un ensemble de protéines ou de glycoprotéines de faible poids moléculaire impliquées dans la communication entre les cellules. Elles sont actives dans le contrôle de la prolifération, de la maturation et de la différenciation des cellules hématopoïétiques, de la régulation des réponses inflammatoires et immunitaires mais également de l'hémostasie de nombreux organes. Sont aussi impliquées dans le remodelage du tissu enflammé en régulant la prolifération et l'activité de synthèse des fibroblastes (**Henrotin et al., 2001**).

Trois groupes de cytokines peuvent se distinguer :

-Les cytokines agissant comme facteurs de croissances positifs ou négatifs : les interleukines IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11 et IL-12 ;

-Les cytokines à activité pro-inflammatoire : tumor necrosis factor- α/β (TNF- α/β), IL-1 α/β , IL-6, interféron- α/γ (IFN- α/γ) et IL-8 ;

-Les cytokines à activité anti-inflammatoire : antagoniste du récepteur à l'IL-1, TNF- α binding protein, IL-1 binding protein (**Cavaillon, 1993 ; Feghali, 1997**).

➤ Radicaux libres

Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induisent une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés, à savoir le superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (OH^{\cdot}). Ces radicaux libres sont potentiellement toxiques, capables de désorganiser les membranes cellulaires et de favoriser la cytolyse (**Pasquier, 1995**).

➤ Monoxyde d'azote

L'activation de certaines NOS inductibles au cours de l'inflammation génère des quantités importantes du monoxyde d'azote (NO). Ce dernier est un important vasodilatateur, régule le recrutement des leucocytes et réduit l'agrégation plaquettaire (**Moilanen & Vapaatalo, 1995**).

1.5. Voies de signalisation intracellulaire

Parmi les mécanismes primordiaux impliqués dans la régulation positive de l'inflammation, les voies de signalisation NF- κ B, MAP-k, ...

1.5.1. Facteur nucléaire NF- κ B

Le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) est un facteur de transcription présent de façon constitutive dans la plupart des cellules. Il se fixe sur une séquence d'une dizaine de nucléotides, située au niveau des régions promotrices des gènes codant pour les protéines impliquées dans les réponses inflammatoires et immunes (cytokines, chimiokines, enzymes générant des médiateurs de l'inflammation) (**Hunter & De Plaen, 2014**).

Le NF- κ B se compose de cinq sous-unités à savoir, p50, p65, p52, cRel et RelB, qui s'homo- ou s'hétéro-dimérisent pour former le NF- κ B actif. Il est présent de manière constitutive dans le cytoplasme de la plupart des cellules, dans un état inactif, car il est lié aux protéines inhibitrices I κ Bs. Plusieurs stimuli sont capables d'induire la voie du NF- κ B, à savoir les récepteurs du TNF- α , les récepteurs TLR (IL-1 β , les virus ou les LPS), ou encore un stress (rayonnement ultraviolet, ionisant ou dérivés oxygénés) (Hunter & De Plaen, 2014).

Le complexe IKK [qui se compose de deux sous-unités catalytiques, IKK α et IKK β et d'un composant régulateur, NEMO (modulateur essentiel NF- κ B)] phosphoryle les protéines I κ B (inhibiteur du NF- κ B) sur des résidus sérines et thréonines spécifiques (Serasanambati & Chilakapati, 2016 ; Taofiq *et al.*, 2016).

Par la suite, I κ B phosphorylé subit une ubiquitinylation et une dégradation par le protéasome, permettant ainsi aux dimères NF- κ B libres de se transloquer vers le noyau et d'activer la transcription de nombreux gènes impliqués dans le développement, la communication intercellulaire, la réponse immunitaire innée et adaptative et la réponse inflammatoire, etc. (Figure 04) (Serasanambati & Chilakapati, 2016 ; Taofiq *et al.*, 2016).

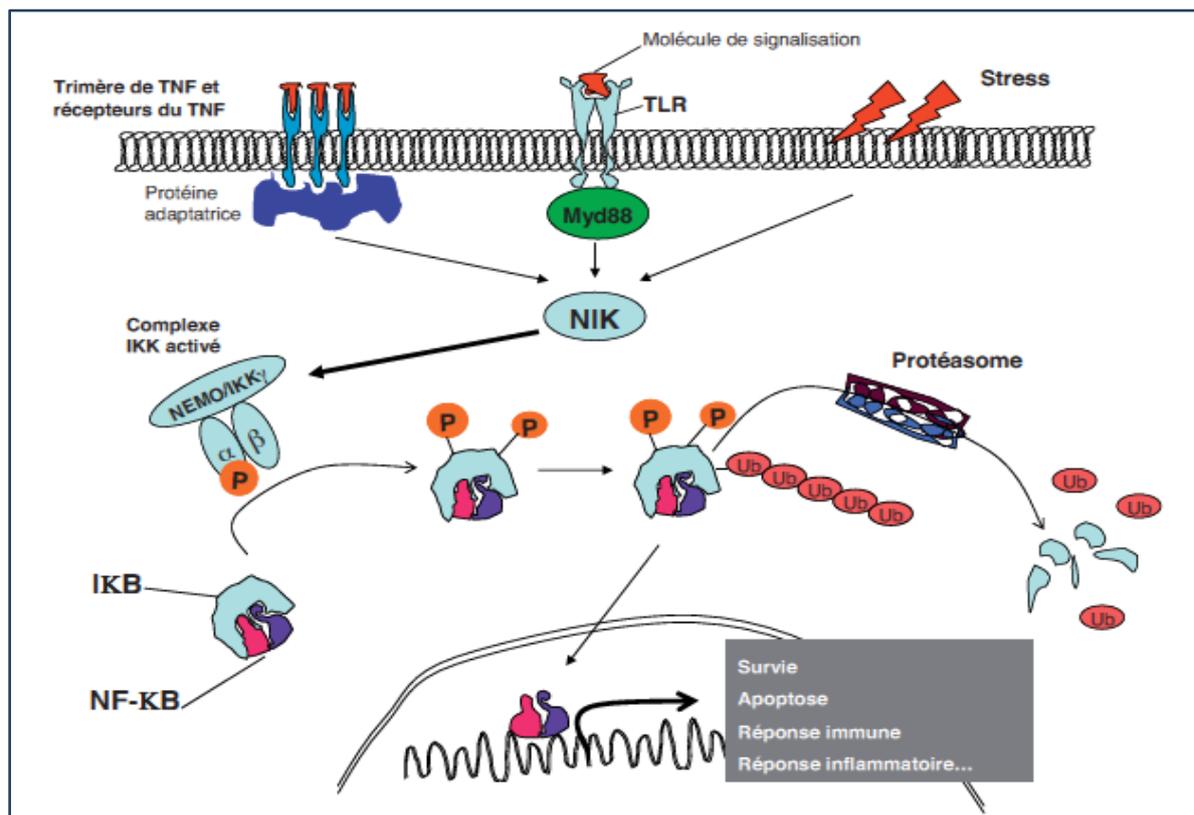


Figure 04 : Voie signalisation du NF- κ B (Taofiq *et al.*, 2016).

I.5.2. MAP-kinases

La famille des MAP (Mitogen-Activated protein) kinases sont des protéines ubiquitaires, appliquées dans le processus de transduction de signaux intracellulaires de la membrane plasmique au noyau, suite à divers types de signaux, les cytokines, les antigènes des lymphocytes, le LPS, les UV et stress oxydant... (Tian *et al.*, 2000).

Les MAP-kinases comportent plusieurs enzymes interactives organisées en module à trois niveaux d'activation successive (**Figure 05**). Les trois voies principales des MAP kinases, définies par les derniers éléments de la cascade qui comportent tous plusieurs isoformes, sont:

- **Voie des kinases ERK1 et ERK2** (extracellular signal-regulated kinases) : régulent habituellement la prolifération, la survie et la différenciation cellulaires.
- **Voie du p38 MAP kinases (avec 4 isoformes dénommés α , β , γ et δ)**: rôle essentiel dans la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α et IL-6), induction des enzymes tels que la COX et la iNOS...
- **Voie de C-Jun N-terminal kinases (JNK1, JNK2 et JNK3)**: entraîne une augmentation de la transcription de gènes impliquées dans la réponse inflammatoire (INF- α/γ et l'IL-6), la mort cellulaire, le remodelage de la matrice extra cellulaire, etc...(Kaminska, 2005).

Les MAP kinases sont activées par phosphorylation par des MAP kinase-kinases (MKK ou MAP2K) qui sont elles-mêmes stimulées par des MAP kinase-kinase-kinases (MAP3K) situées les plus en amont de la voie de signalisation (**Figure 05**) (Wang & Xia, 2012).

Par exemple, JNK est activée principalement par deux kinases d'amont MKK4 et MKK7. JNK activé stimule le facteur de transcription c-Jun qui peut alors former le complexe de facteurs de transcription AP-1 (transcription-factor complexe activator protein) par homo-dimèrisation ou hétéro-dimèrisation en s'associant avec un autre membre de la famille des facteurs de transcription Jun et Fos. AP-1 a une distribution ubiquitaire et régule, entre autres, l'expression de cytokines inflammatoires (Tian *et al.*, 2000 ; Wang & Xia, 2012).

Les mêmes cascades d'activation existent pour les deux autres voies des MAPK : MEK1 et MEK2 activent ERK1 et ERK2 alors que MKK3/6 activent p38 MAP kinases. L'activation des voies MAPK est régulée étroitement dans chaque cellule et son inactivation

dépend des sérine/thréonine-phosphatases, des tyrosine-phosphatases et des phosphatases à double spécificité (dual specificity phosphatases DUSP) (Wang & Xia, 2012).

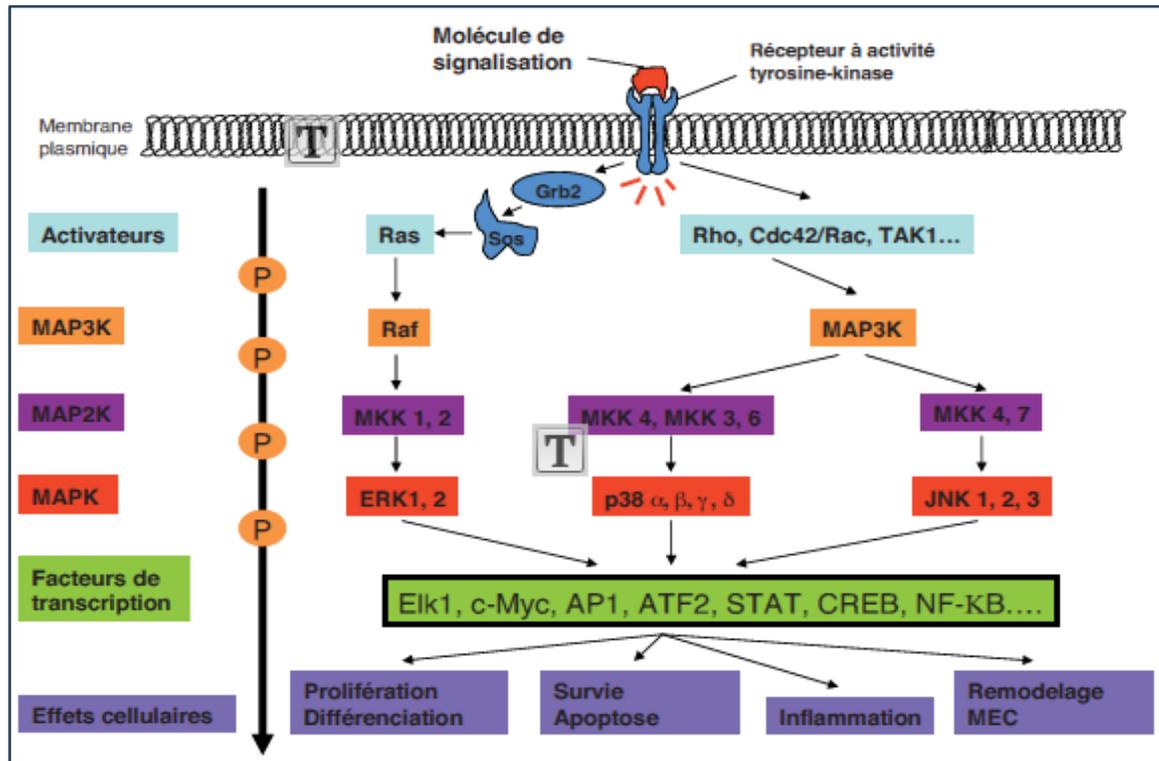


Figure 05 : Voies des MAP kinases (Wang & Xia, 2012).

I.6. Traitement de l'inflammation

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Ces molécules, malgré leurs efficacités présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation au long cours (Rahmani et al., 2016).

I.6.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Hétérogène, présentant une activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et anti-agrégante plaquettaire. Leur effet pharmacologique est défini par l'inhibition des métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines, cyclo-oxygénase (COX) et thromboxane) (Orliaguet et al., 2013 ; Pillon, 2014). Ils sont considérés comme un traitement symptomatique efficace (Dirou et voiriot, 2015).

I.6.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les glucocorticoïdes (GC) ont une fonction vitale dans la régulation du tonus des vaisseaux de la perméabilité capillaire et aussi pour maintenir toute une série de système homéostasique (**Henzen, 2003**). Les GC possèdent des propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques et immuno-suppressives (**Guilpain, 2012**). Ils ont une action plus large cependant que les AINS, action à la fois cytoplasmique et génomique. Ils inhibent la synthèse des prostaglandines A2 par l'inhibition de phospholipase A2, à partir du métabolisme de l'acide arachidonique par la cyclo-oxygénase (**Orliaguet et al., 2013**).

I.7. Anti-inflammatoires d'origines naturelles

En raison des profils d'effets secondaires importants des médicaments, plusieurs variétés de composés chimiques bénéfiques isolés à partir de plantes ont montré de manière significative des effets anti-inflammatoires. Ces derniers agissent sur plusieurs niveaux, dont quelques-uns sont illustrés dans le tableau qui suit :

Tableau I : Cibles anti-inflammatoires de quelques composés chimiques.

| Molécules / classe | Mécanismes | Références |
|--|--|-----------------------------|
| Terpènes | Inhibent plusieurs molécules inflammatoires IL-1B, IL-6, TNF- α et COX-2 | Francome, 2015 |
| Polyphénols | Inhibent le mécanisme d'acide arachidonique et de la synthèse de cytokines pro-inflammatoire | Gallego et al., 2010 |
| Acide tanique | Inhibe l'inflammation des cellules épithéliales de la rétine par la production d'IL-6, la phosphorylation de stats | Chou et al., 2011 |
| Alcaloïdes | Inhibition de la production des cytokines (TNF- α , IL-6 et IL-8) ainsi que d'autre médiateur de l'inflammation PGE-2, histamine dans la phase initiale de l'inflammation | Huang et al., 2014 |
| Acide hydroxycinamique Acide hydroxybenzoïque | Inhibition de la synthèse de LOX réduction du taux d'expression COX-2 et TNF- α par inhibition du facteur NFkB | Kim et al., 1996 |

Parmi les plantes riches en composés à effet anti-inflammatoire, *Pistacia lentiscus* fait partie des plantes médicinales traditionnelles, utilisée localement pour le traitement de plusieurs maladies à caractère inflammatoire, à savoir l'arthrite goutteuse, l'ulcer d'estomac...

Chapitre II

Pistacia lentiscus,

description, usage et

phytochimie

II.1. Description botanique

Le pistachier lentisque « *Pistacia lentiscus* » est un arbrisseau ramifié de 1 à 3 mètres de hauteur (Figure 06a), à odeur de résine fortement âcre (**Bammou et al., 2015**). C'est une espèce de la famille des Anacardiaceae, à feuillage persistant (Figure 06b) (**Castola et al., 2000 ; Alloune et al., 2012**), ayant 6 à 12 folioles disposées sur deux rangées et presque toujours sans foliole terminale. Ses fleurs se montrent d'avril à juin, très petites disposées en épis (Figure 06c). Quant au fruit, est une baie globuleuse de 2 à 3 mm monosperme, d'abord rouge, puis noir à maturité (Figure 06d) (**Bonnier, 1913**).

De plus, les branches et le tronc du *P.lentiscus* exsudent naturellement ou par incision une résine appelée mastic. Il s'agit d'un suc jaune clair, fortement aromatique qui au contact de l'air devient dure et forme une gomme dite mastic (**Koutsoudaki et al., 2005**).



Figure06 : Photographie de l'arbuste (a), feuilles (b), fleurs (c) et fruits (d) de *Pistacia lentiscus* (**Bammou et al.,2015 ; Al-saghir et Poter, 2012 ; Beghal et al., 2016**).

II.2. Nomenclature et classification de *P.lentiscus*

P.lentiscus présente des noms vernaculaires qui sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau II : Noms vulgaires de *Pistacia lentiscus* (Bonnier, 1913 ; Bammou et al.,2015)

| Langue | Noms |
|----------|-----------------------|
| Berbère | Tidekth |
| Arabe | Edharw |
| Français | Arbre au mastic |
| | Pistachier lentisque |
| | Restringe |
| | Lentisque d'Espagne |
| Anglais | Mastic or Masticktree |
| Allemand | Mastix Baum |
| Italien | Lentischio, Sondrio |

Le genre *Pistacia* comprend plusieurs espèces à savoir : *Pistacia atlantica*, *Pistacia lentiscus* L, *Pistacia terebinthus* L, *Pistacia vera* L, *Pistacia chinensis*, *Pistacia khinjuk*, *Pistacia palestina*, *P.wienmannifolia*, *P.intergerrima*.(Al-Saghir, 2006). La taxonomie de l'espèce étudiée est représentée dans le tableau suivant :

Tableau III : Position systématique de l'espèce *Pistacia lentiscus* (Nahida et al., 2012)

| Règne | Végétale |
|---------------|----------------------------|
| Division | Magnoliophyta |
| Classe | Magnoliopsida |
| Ordre | Sapindales |
| Famille | Anacardiaceae |
| Genre | <i>Pistacia</i> |
| Espèce | <i>Pistacialentiscus</i> |
| Nom binominal | <i>Pistacialentiscus</i> L |

II.3. Répartition géographique de *Pistacia lentiscus*

P.lentiscus est largement distribué dans les écosystèmes du bassin méditerranéen, où il contribue à constituer des maquis (Baratto et al., 2002). Il se retrouve en général dans les

endroits stériles, sur les coteaux ou dans les parties peu élevées des montagnes (**Figure 07**) (**Bonnier, 1913**).

P.lentiscus pousse à l'état sauvage sur tout type de sol dans l'Algérie sub-humide et semi-aride. Généralement, elle se trouve dans les lieux arides de la région méditerranéenne et dans le bassin de Soummam en association avec le pin d'Alep, le chêne vert et le chêne liège (**Belhadj, 1999**).

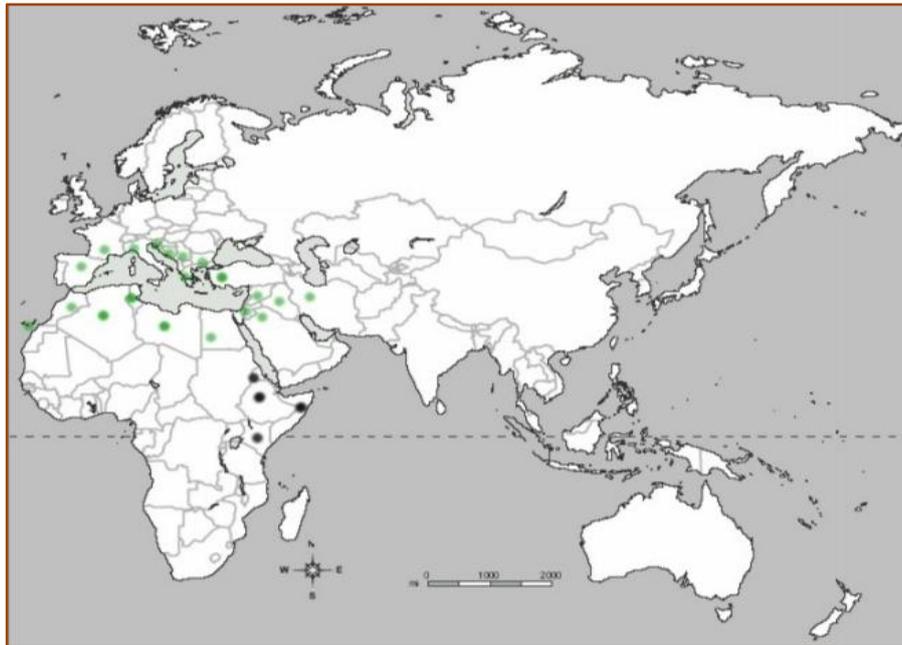


Figure 07 : Aire de répartition du *Pistacia lentiscus* autour du bassin Méditerranéen (**Alsaghir, 2006**).

II.4. Usage traditionnel de *P.lentiscus*

Les espèces du genre *Pistacia* occupent une place appréciable dans la médecine traditionnelle et pharmaceutique depuis l'antiquité. Le lentisque est un arbre aux usages multiples, dont la résine, les feuilles, le bois, le fruit et son huile ont essentiellement exploités pour des usages alimentaires, domestiques ou médicinaux (**De lanfranchi et al., 1999 ; Ghalem et Mohamed, 2009**).

Les huiles du lentisque sont utilisées pour leur effet pharmacologiques en tant qu'antispasmodique, ou comme un remède d'application locale externe sous forme d'onguent pour soigner les brûlures, les douleurs dorsales et les infections respiratoires (**Hammiche et al., 2014**). Aussi dans plusieurs applications industrielles, telles que la parfumerie, l'alimentation et a été réévalué par la suite comme aromatisant dans les boissons

alcoolisées et les chewing-gums (**Amhamdi et al., 2009**). Par ailleurs, cette huile est traditionnellement utilisée par les tunisiens dans leur alimentation quotidienne comme condiment, dans les salades et les pâtisseries (**Chaabani et al., 2019**).

Les feuilles de *lentisque*, de leur part, sont largement utilisées pour le traitement de l'eczéma, de la diarrhée, les maux d'estomac et des infections de la gorge et comme agent antiulcéreux (**Kordali et al., 2002 ; kivçak et Akay, 2005**). Les feuilles en décoction sont stomachiques, mucilagineuses et agissent contre les maux du foie, la fièvre et utilisées dans les traitements des maladies du ventre et de l'intestin (**Bammi et Douira, 2002**). De plus, les parties aériennes sont traditionnellement utilisées comme stimulant, pour ses propriétés diurétiques et pour traiter l'hypertension, la toux, les maux de gorge, eczéma et maux d'estomac (**Benhammou et al., 2007**).

Par ailleurs, la résine, a été utilisé en médecine Européenne comme anti-diarrhéique pour les enfants, comme antiscorbutique ainsi que sous forme de cataplasme ou pour faire des fumigations (**De lanfranchi, 1999**). Elle a été réputée aussi, contre les maux de dents et de l'oreille, la goutte et les rhumatismes (**Bonnier, 1913**).

Le bois particulièrement dur de cet arbuste est utilisé en menuiserie et en ébénisterie et utilisé également comme bois de chauffage et pour fabriquer des cure-dents (**Bonnier, 1913**). Ses cendres ont également été utilisées comme savon (**De lanfranchi, 1999**).

II.5. Méthodes d'extractions traditionnelles

L'extraction implique la séparation des parties des tissus végétaux, en utilisant des solvants sélectifs dans les procédures d'extraction. Les produits ainsi obtenus à partir de plantes sont des liquides relativement impurs, des semi-solides ou des poudres destinées uniquement à un usage oral ou externe (**Handa, 2008**). Parmi les méthodes d'extraction traditionnelles connues et utilisées, on trouve l'infusion, la décoction, la macération et la distillation (**Handa, 2008**).

II.5.1. Infusion

Elle convient pour l'extraction de parties délicates ou finement hachées des plantes : feuilles, fleurs, graines, écorces et racines, ayant des constituants volatiles comme les huiles essentielles. Elle se prépare en versant de l'eau bouillante sur la plante fraîches ou séchées et les bien tremper afin d'extraire leurs principes actifs (**Kraft et Hobbs, 2004**).

II.5.2. Décoction

Elle convient pour l'extraction de matières végétales dures ou très dures : bois, écorce, racines, ou des plantes avec des constituants peu solubles. Dans ce processus, la plante est bouillie dans un volume d'eau spécifié pendant un temps défini, il est ensuite refroidi et égoutté ou filtré.

Cette procédure convient à l'extraction de constituants solubles dans l'eau et thermostables, ensuite l'extrait concentré est filtré et utilisé tel quel ou transformé ultérieurement (**Kraft et Hobbs, 2004**).

II.5.3. Macération

Elle consiste à mettre une plante ou partie de plante dans un récipient bouché avec le solvant et laissé reposer à température ambiante, pendant une période d'au moins 3 jours avec une agitation fréquente jusqu'à ce que la matière soluble soit dissoute. Le mélange est ensuite filtré et le marc (la matière solide humide) est pressé et les liquides combinés sont clarifiés par filtration ou décantation après repos (**Kraft et Hobbs, 2004**).

II.5.4. Distillation

C'est une pratique très ancienne qui est la plus utilisée pour l'extraction de certaines plantes aromatiques. Elle se fait souvent par distillation à la vapeur pour récupérer les principes volatils, sauf dans le cas de matières qui changent par la chaleur (**Shakeel, 1999**). Elle permet d'obtenir des constituants des huiles aromatiques dans des concentrations maximales et dans un état chimique le plus proche possible de leur structure native (**Boukhatem et al., 2009**).

II.6. Composition phytochimique de *P.lentiscus*

En raison de sa large utilisation en médecine traditionnelle, les différentes parties de *P.lentiscus* ont fait l'objet de plusieurs études phytochimiques, afin d'identifier leurs principes actifs. Ces derniers sont des métabolites secondaires, qui sont des composés chimiques par lesquels les plantes interagissent avec leur environnement, et servent à les protéger contre les agents pathogènes, les herbivores et le stress abiotique (**Greathead, 2003; Patra et Saxina, 2010**).

Plusieurs métabolites secondaires appartenant aux différentes classes précédemment citées ont été isolés et/ ou caractérisés dans les différentes parties de *P.lentiscus*. En effet, il a été rapporté que les fruits de *P.lentiscus*, ont une très forte teneur en anthocyanes, leucoanthocyanes, tanins totaux, tanins galliques et flavonoïdes. En revanche, les saponosides, les sénosides, les quinones libres, les coumarines, les irridoïdes et les alcaloïdes n'ont pas été révélés dans les extraits testés (**Arab et al., 2014**).

Les anthocyanes rapportés dans la composition chimique du fruit de *P.lentiscus* sont essentiellement le cyanidine-3-O-glucoside, le delphinidine-3-O-glucoside et le cyanidine-3-O-arabinoside (**Longo et al., 2007**).

D'une autre part, deux polyphénols, notamment l'acide gallique et le pentagalloyl glucose (**Bhouriet al., 2012**) et l'acide digallique ont été isolés des extraits du fruits de *P.lentiscus* (**Abdelwahed et al., 2007**).

Une étude récente réalisée par **Aissat et ses collaborateurs (2021)**, a révélé les principaux composants du fruit de *P.lentiscus*, dont les anthocyanes à savoir, le delphinidine galactoside, les flavonols glycosylés, notamment ceux de la quercétine et le gallocatéchine comme principal flavanol.

Par ailleurs, la séparation, l'identification et la quantification des polyphénols réalisées sur les feuilles de *P.lentiscus*, ont pu mettre au point trois classes principales de métabolites secondaires : (1) l'acide gallique et les dérivés galloyl du glucose ou de l'acide quinique ; (2) les flavonoides, qui constituent un important groupe de composés polyphénoliques, largement distribués dans le règne végétal comme la catéchine, kaempferol-3-glucoside, la lutéoline, la myricétine notamment les glycosides de myricétine et de quercétine ; et (3) les anthocyanines, à savoir le 3-O-glucoside de delphinidine et la cyanidine 3-O-glucoside (**Romani et al., 2002 ; Rodriguez-pérez et al., 2013**).

Une autre étude réalisée sur la composition chimique des feuilles de *P.lentiscus*, par la chromatographie liquide à ultra performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UPLC-MS), a permis d'identifier la présence des flavonols glycosylés (Myricétine-rutinoside, myricétine-glycoside, myricétine-rhamnoside, quercétine-glycoside, quercétine-rhamnoside) et cinq acides phénoliques (Glucogalin, acide gallique, acide quinique et ses dérivés galloyl, dont le digalloyl et letrigalloyl) (**Remila et al., 2015**).

L'huile essentielle de *P.lentiscus* de sa part est constitué d'un mélange de terpènes et de terpénoïdes, principalement des monoterpènes et des sesquiterpènes, qui sont également responsables de l'odeur et de l'arôme de la plante (**Milia et al., 2021**). L'analyse de l'huile essentielle de *P.lentiscus* a permis de détecter les monoterpènes (limonène), les sesquiterpène (β -cubebene) et les pathulinol comme composés majoritaires (**Arab et al., 2014**).

La majorité des huiles des feuilles de *P.lentiscus* étaient caractérisées par la présence de monoterpènes comme composants majeurs (**Amhamdi et al., 2009**). Ainsi, l'huile essentielle des feuilles contient de la β -caryophylline, du germaerene et du γ -cadinène (**Nahida et al., 2012**).

Une analyse sur la résine de *P.lentiscus* a permis de caractériser les composés α -pinène, β -pinène, limonène, terpène-4-ol et terpéno17 (**Koutsoudaki et al., 2005 ; Nahida et al., 2012**).

Ces métabolites sont responsables en partie des activités biologiques rapportées pour cette plante, notamment anti-inflammatoire qui fera l'objet de cette synthèse bibliographique.

Chapitre III

Activité anti-inflammatoire et mécanismes d'action

L'effet anti-inflammatoire de la *P.lentiscus* est d'une grande importance en ethnopharmacologie, en effet plusieurs études ont rapporté et prouvé scientifiquement ce caractère, en utilisant plusieurs modèles d'études, *in vivo* et *in vitro*, dans le but d'élucider toute interaction sélective, *vis-à-vis* des protéines et des enzymes participant à la voie inflammatoire.

III.1. Etudes menées sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits de *P.lentiscus*

Plusieurs études sur les extraits des différentes parties de *P.lentiscus* menées par plusieurs équipes de chercheurs, en utilisant plusieurs méthodes d'évaluation de l'effet anti-inflammatoire.

Mahmoudi et ses collaborateurs (2010) ont évalué l'activité anti-inflammatoire du mastic de *P.lentiscus*, en utilisant la méthode de l'œdème induit par la caragénine, qui est considérée comme un agent phlogogène et induit au niveau de la patte un œdème qui représente un paramètre important dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés (**Lee et al., 2018**). La caragénine fait recruter beaucoup de médiateurs qui induisent la réaction inflammatoire tels que l'histamine, les prostaglandines et la sérotonine, initiant ainsi une cascade d'événements qui produisent d'autres médiateurs qui contribuent au développement de la réaction inflammatoire aiguë (**Cuzzocrea et al., 1998**). Les résultats ont démontré que la résine inhibe l'œdème à toutes les doses utilisées (200, 400, 600, 800, mg/kg).

Par ailleurs, l'administration de l'huile du mastic (400 mg/kg par voie orale) a réduit la sévérité de la colite par la diminution de l'indice total de colite, tandis que l'administration par voie intra-rectale réduit significativement le taux du TNF- α (**Ostovan et al., 2020**).

Quant à l'étude de **Kishimoto et son équipe (2021)** sur l'effet anti-inflammatoire et anti-pruritique du mastic de *P.lentiscus* a démontré que le traitement topique améliore significativement l'œdème induit dans l'oreille, le comportement de démangeaison, l'infiltration d'immunocytes, les changements histologiques, les modifications de la peau, la production de cytokines et une réduction de nombre de cellule T ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires.

D'une autre part, le fruit de *P.lentiscus* a fait l'objet de plusieurs études. En effet, **Bouriche et ses collaborateurs (2013)**, ont étudié l'effet anti-inflammatoire des extraits acétoniques du fruit de *P.lentiscus*, en utilisant un modèle, *in vivo* d'induction de l'œdème par l'huile de croton, au niveau de l'oreille de souris de laboratoire. L'induction de l'inflammation par ce dernier est due à la présence de 12-O-tétradécanoyl phorbol acétate (TPA), qui provoque une production importante de médiateurs pro-inflammatoires, tels que les leucotériènes, les prostaglandines et les cytokines (**Krimat et al., 2017**).

Ces modifications sont déclenchées par la protéine kinase C, qui favorise une augmentation de l'activité de la phospholipase A2 (PLA), qui catalyse l'hydrolyse des phospholipides membranaires, l'acide arachidonique, et intervient dans la synthèse des prostaglandines et leucotriènes, qui constituent la première étape de la réponse inflammatoire. Les résultats ont démontré que les extraits de *P.lentiscus* inhibent significativement l'œdème de l'oreille.

De plus, **Ben khedir et ses co-auteurs (2016)** ont étudié l'effet de l'huile fixe des fruits de *P.lentiscus*, en utilisant le modèle de l'œdème induit par la caragénine chez le rat, où ils ont démontré son efficacité à réduire de façon hautement significative l'œdème. Cet effet est lié à une réduction de la production de médiateurs inflammatoires impliqués dans la conduite des étapes de la réponse inflammatoire aiguë, l'inhibition du recrutement des leucocytes vers le site inflammatoire et en bloquant la synthèse des prostaglandines par l'inhibition de la COX. L'activité antioxydante de l'huile du fruit de *P.lentiscus* a été impliquée dans la protection cellulaire non seulement de manière directe en tant que source de molécules antioxydantes, mais aussi indirectement en tant que stimulateur de l'activité et de l'expression des enzymes antioxydantes.

Une autre étude sur l'huile grasse du fruit de *P.lentiscus* a démontré son efficacité contre l'ulcère gastrique induit par l'éthanol chez des rats Wistar. En effet, le traitement avec l'huile du fruit a réduit significativement les zones ulcérées et hémorragiques. De plus, des réductions significatives des concentrations plasmatiques du NO, de l'expression d'iNOS dans la muqueuse gastrique et des niveaux de l'IL-6 et du TNF- α ont été observées (**Boutemine et al., 2018**).

La même équipe a testé, plus tard, l'extrait aqueux de feuille de *P.lentiscus* contre la colite aigüe induite par le dextran sulfate sodium (DSS). Ils ont démontré son efficacité à

réduire de manière significative les niveaux des cytokines pro-inflammatoires ; IL-6 et TNF- α (**Boutemine et al., 2021**).

De même, **Zahouani et son équipe (2021)** ont étudié les effets protecteurs de l'extrait aqueux de feuilles de *P.lentiscus* contre la rectocolite hémorragique induite par injection de l'acide acétique par voie rectale chez des rats Wistar. Grâce aux composés phénoliques contenus dans les feuilles de *P.lentiscus*, tels que les flavonoïdes (isoquercétine et lutéoline), les flavonols (catéchine et kaempférol) et les acides phénoliques (acide ellagique), un puissant effet cytoprotecteur contre les colites chez le rat, a été observé et expliqué principalement par ses activités antioxydantes et anti-inflammatoires.

D'un autre côté, le pré-traitement local des souris avec les extraits aqueux de *P.lentiscus* a réduit de manière significative la taille de l'œdème de l'oreille, grâce à sa richesse en flavonoïdes et en polyphénols qui sont de bons inhibiteurs de la sérotonine, de l'histamine et de la migration des leucocytes impliqués dans le développement de la réaction inflammatoire aiguë (**Bouriche et al., 2016**).

D'autres travaux ont été réalisés sur l'effet de la réduction et la libération de l'interleukine IL-1 β par les extraits des feuilles et de fruits de *P.lentiscus*, en mesurant la sécrétion d'interleukines-1 β par les macrophages exposés à l'ATP et le H₂O₂. Les résultats ont montré une activité anti-inflammatoire significative (**Remila et al., 2015**).

Par ailleurs, l'étude de **Santarsiero et ses collaborateurs (2020)** ont mis en lumière les propriétés anti-inflammatoires de l'hydrolat de *P.lentiscus*, un sous-produit principal de la production d'huile essentielle, généralement, composé de quatre classes principales de métabolites (les terpènes, les acides aminés, les peptides et les hétérocycles condensés). En effet, l'hydrolat de *P.lentiscus* a présenté une activité anti-inflammatoire en supprimant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires : IL-1 β , IL-6 et TNF- α dans les monocytes humains primaires activés par les lipopolysaccharides (LPS).

III.2. Mécanismes d'action de l'activité anti-inflammatoire de *P.lentiscus*

Le nombre de composés phytochimiques caractérisés dans les différentes parties de *P.lentiscus* est très varié et inclue plusieurs composés appartenant à une variété de classes de composés phytochimiques, dont les acides phénoliques (essentiellement l'acide gallique), les flavonoides, notamment les flavonols (la myricine et la quercétine glycosylées) et les flavanols (catéchine) ainsi leur spectre d'activités est très varié (**Arab et al., 2014**).

Des études *in vivo* et *in vitro* sur des molécules pures précédemment citées et caractérisées dans *P.lentiscus* pourraient clairement expliquer les mécanismes de son activité anti-inflammatoire. Certains polyphénols ont un impact sur la modulation de la production de cytokines, la modulation des différentes voies de signalisation, la modulation du stress oxydatif, et l'expression de gènes pro-inflammatoires (Kim et al., 2013).

III.2.1. Modulation des cytokines

Martinez-Micalo et ses collaborateurs (2014) ont démontré l'effet anti-inflammatoire de la procyanidine B2 (une anthocyane caractérisée dans les extraits du fruit de *P.lentiscus*) sur un modèle de macrophages THP-1 traitées avec 1g/ml de LPS et 10M de procyanidine B2.

En effet le lipopolysaccharide (LPS) est un composant de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatifs et active les macrophages pour qu'ils sécrètent des médiateurs, tels que les leucotriènes et les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et IL-1 β . La voie de signalisation du LPS passe par trois étapes principales :

- Formation du complexe extracellulaire TLR4/MD-2/LPS : la LBP se lie aux LPS circulants et les transferts au CD14 membranaire. Les protéines CD14 et MD-2 se rapprochent (intérêt des rafts), s'associent et s'échangent la molécule de LPS. Le complexe MD-2/LPS se fixe sur le récepteur TLR4.
- Cascade de signalisation dépendante de MyD88 : la dimérisation du récepteur TLR4 permet le recrutement de MAL, MyD88 et IRAK au niveau des domaines TIR intracellulaires, il s'en suit une cascade de signalisation *via* TRAF6.
- Cascade de signalisation dépendante de TRIF : l'endocytose du complexe TLR4/MD-2/LPS s'accompagne du recrutement de TRAM et TRIF au niveau des domaines TIR puis l'activation de TRAF3 ou TRAF6 (Figure 08) (Ciesielska et al., 2021).

Ces cascades de signalisation intracellulaires aboutissent rapidement à l'activation des facteurs de transcription NF κ B et AP-1 *via* des cascades de phosphorylations dépendantes respectivement d'I κ B kinases (IKK) et de *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). NF κ B et AP-1 induisent ensuite l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires comme le *tumor necrosis factor a* (TNF- α), l'IL-1 β ou l'IL-6.

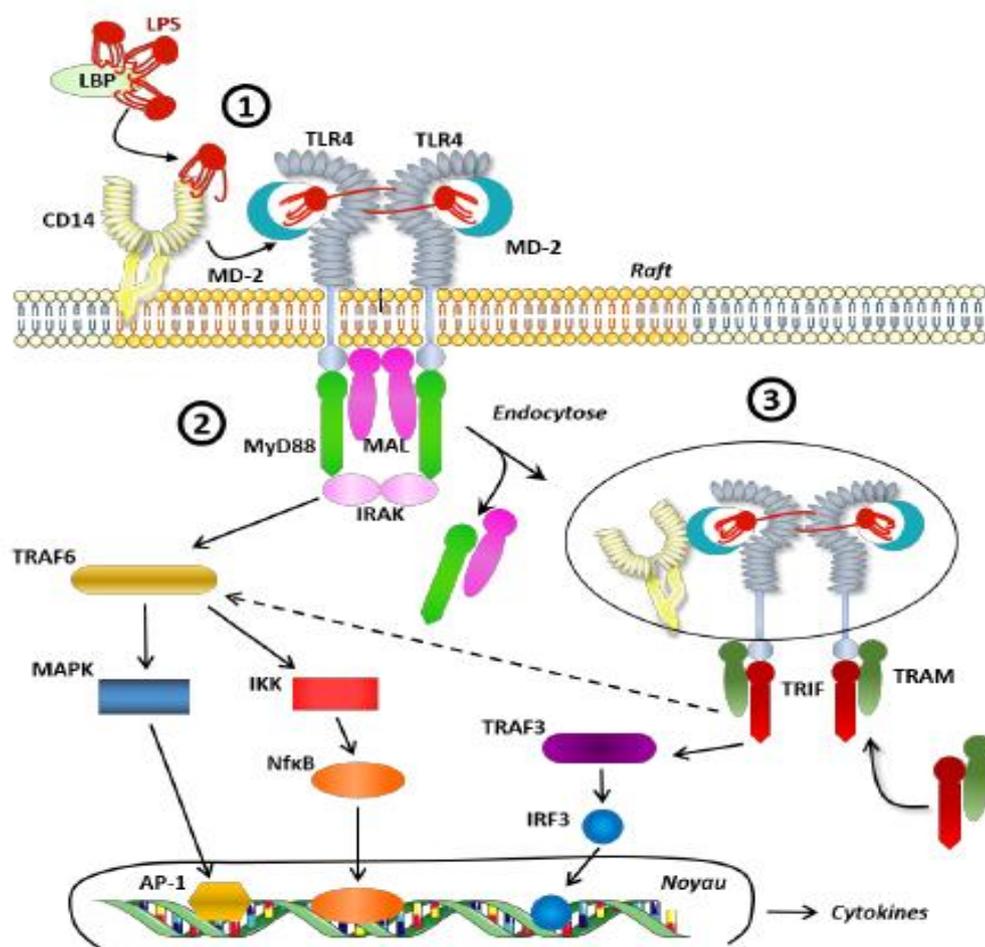


Figure 08: Activation du récepteur TLR4 par les LPS (Ciesielska *et al.*, 2021)(1). Activation de TLR par LPS et l'extraction ultérieure du LPS par CD14 ; (2). Interaction de TLR avec MAL et MyD88 et la formation d'un complexe de signalisation appelé mydosome ; (3). Dissociation de MAL et MyD88 de la membrane permettant à TLR4 de se lier dans l'endosome (ensemble de protéines adaptatrices contenant TRAM et TRIF).

La procyanidine B2 s'est révélée un inhibiteur puissant de l'activation de la voie de signalisation du NF-κB via la modulation de l'activation transcriptionnelle de NF-κB au niveau de sa translocation nucléaire, sa liaison à l'ADN, et la régulation et l'activation ultérieure de la caspase-1 et la maturation de l'IL-1 sécrétée dans les macrophages. La procyanidine B2 réprime la voie de transduction du signal NF-κB qui se traduisait également par une diminution de la transcription des gènes cibles de NF-κB, comme l'expression protéique de la COX2 et des iNOS (Martinez-Micaelo *et al.*, 2014).

Par ailleurs, la procyanidine B2 diminue les pools cytoplasmiques NLRP3 et pro-IL-1β, limitant les composants de l'activation de l'inflammasome et empêchant l'assemblage de l'inflammasome et activation de la caspase-1, et enfin sécrétion d'IL-1β active (Martinez-Micalo *et al.*, 2012).

Ainsi les effets inhibiteurs de la procyanidine B2 sur la sécrétion d'IL-1 pourraient être associés à une activité antioxydante intrinsèque et la répression de la production d'espèce réactives de l'oxygène induite par LPS (Martinez-Micaelo et al., 2014). Les différents mécanismes d'inhibition exhibés par la procyanidine B2 sont illustrés dans la figure 09.

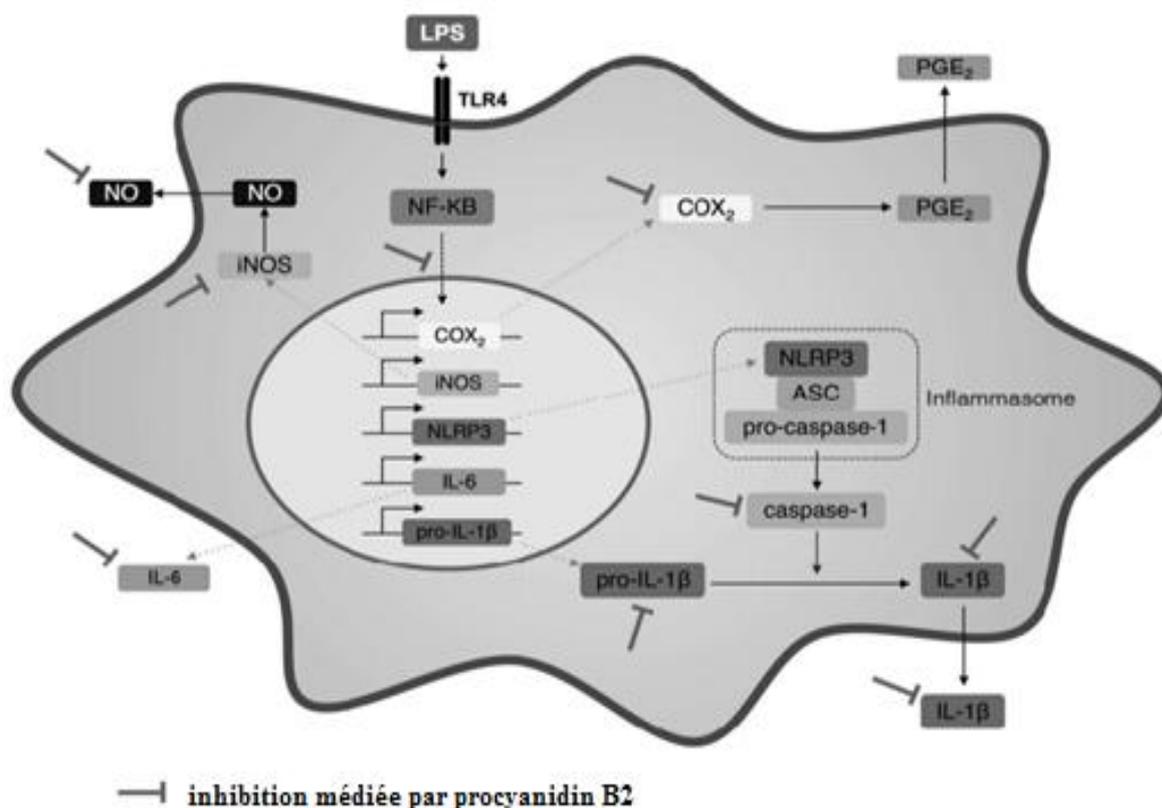


Figure 09 : Mécanisme de l'inhibition anti-inflammatoire de la procyanidine B2 (Martinez-Micaelo et al., 2014).

III.2. 2. Modulation des différentes voies de signalisation

➤ Voie de signalisation NF-κB et MAPKs

Une recherche réalisée par **Kim et ses collaborateurs (2003)** ont révélé un effet inhibiteur d'une autre molécule de la classe des acides phénoliques, à savoir l'acide gallique (un composé majoritaire dans les feuilles de *P.lentiscus* essentiellement, soit à l'état libre ou lié à d'autres dérivés de composés phénoliques) sur les voie de signalisation MAPKs et NF-κB. Dans la voie de NF-κB, l'acide gallique a diminué la dégradation d'IκBα et la translocation nucléaire de p65 NF-κB dans les mastocytes qui mène à l'inhibition de la liaison de NF-κB à l'ADN.

Par ailleurs, afin d'évaluer les mécanismes de l'acide gallique sur l'expression des trois types de MAPKs (p38, kinase c-jun N-terminale (JNK), la kinase régulée par le signal extracellulaire, ERK), **Ahad et son équipe (2015)** ont prouvé qu'il inhibe l'activation de p38-MAPK, ce qui en résulte une réduction de la sécrétion du TNF- α et IL-6.

D'autres études ont démontré que l'apigénine (flavonoïde identifié dans les feuilles et les fruits de *P.lentiscus*) inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires stimulées par le LPS, en inhibant IKK indirectement, ce qui entraîne une diminution de la phosphorylation du p65 au niveau de la Ser536, ainsi l'inactivation du NF- κ B (**Gonzalez et al., 2011**).

De plus, l'apigénine bloque la libération et la production d'IL-1, du TNF- α et d'IL-8 dans les cellules stimulées par LPS (**Nicholas et al., 2007**). Elle bloque aussi l'activité des enzymes impliquées dans l'inflammation notamment la lipo- et la cyclo-oxygénase (**Nicholas et al., 2007**). La figure 10 résume les cibles de l'action des flavonoïdes dans la voie NF- κ B et MAPKs.

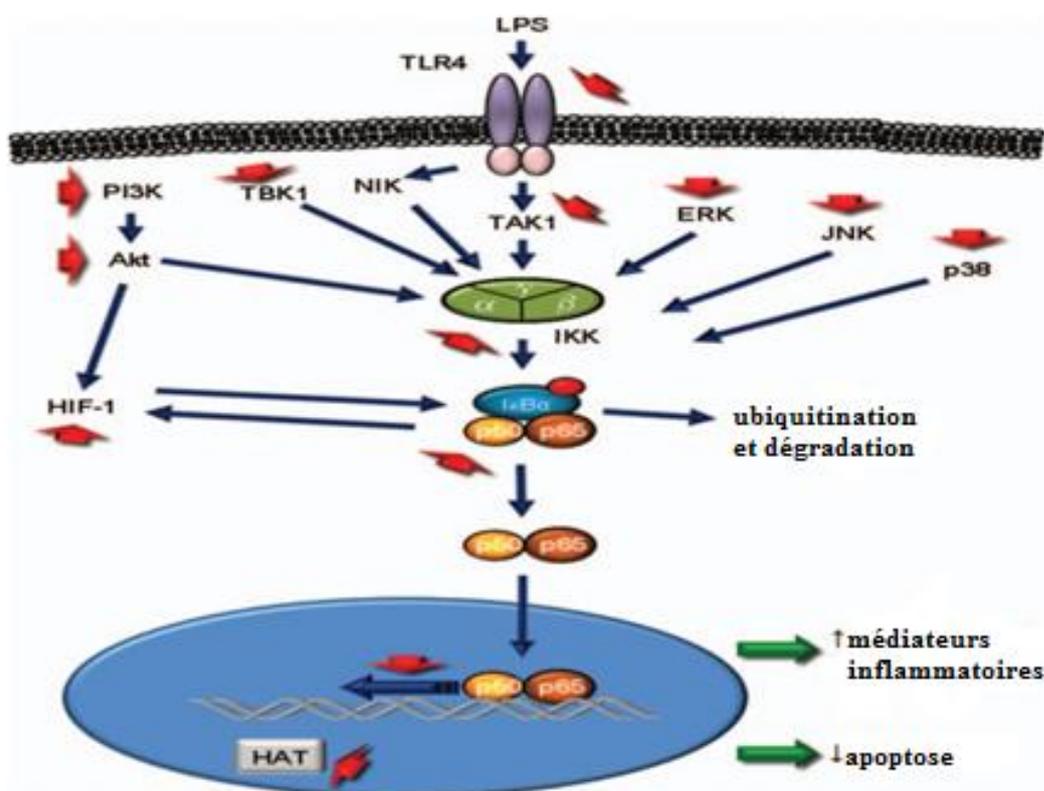


Figure 10: Cibles de l'action des flavonoïdes dans la voie du NF- κ B (**Gonzalez et al., 2011**).

➤ voie de signalisation PI3K-AKT-Mtor

Plusieurs flavonoïdes, tels que la quercétine et la myricétine (aussi retrouvés dans les extraits de *P.lentiscus* sous forme de dérivés glycosylés) pouvaient inhiber la PI3-kinase, qui est impliquée dans les voies de signalisation de la réponse des neutrophiles (Liu et al., 2012).

En outre, Lou et ses collaborateurs (2022), ont travaillé sur un composé, le 3 β ,23-dihydroxy-12-ene-28-ursolic acid (de la classe des triterpènes), qui s'est manifestée via plusieurs mécanismes (Figure 11) :

- Réduit de manière significative les niveaux d'expression protéique de IL-1 β , caspase-1, pro-IL-1 β , pro-caspase-1 et NLRP3
- Pourrait supprimer l'activation de l'inflammasome NLRP3, via la promotion de l'autophagie.
- Inhibite la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR .

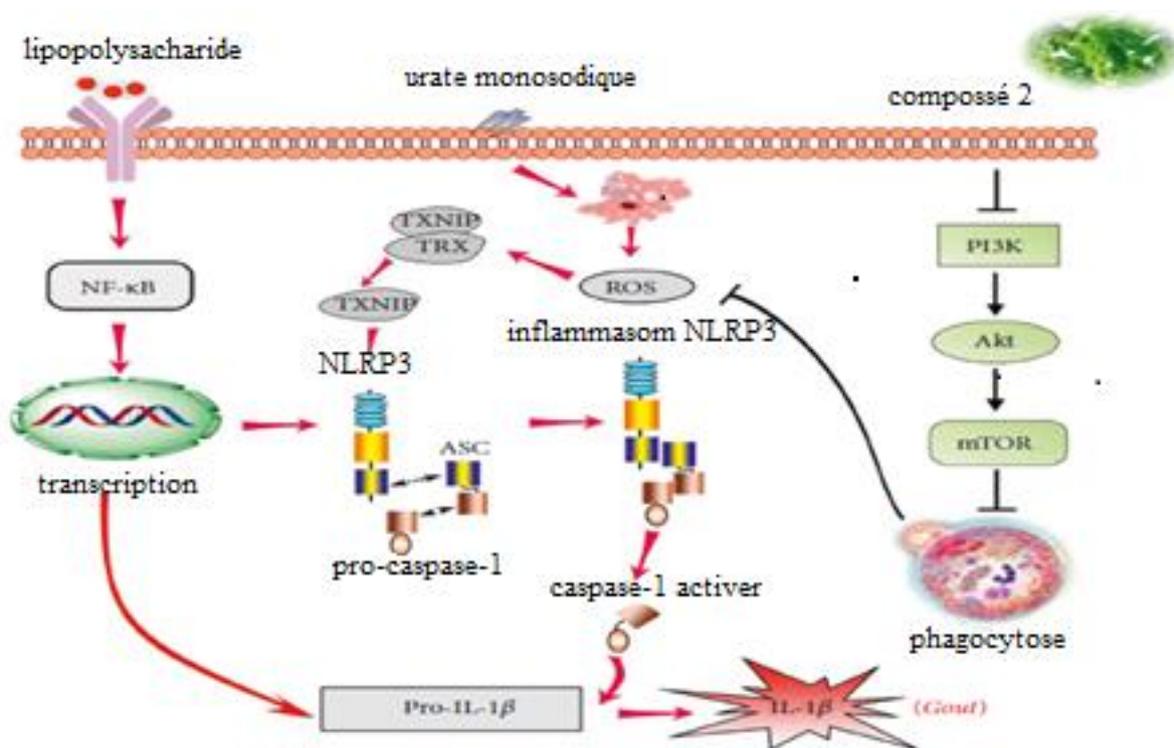


Figure 11: Mécanisme moléculaire du 3 β ,23-dihydroxy-12-ene-28-ursolic acid dans la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR (Lou et al., 2022).

III.2. 3. Modulation du stress oxydatif

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) jouent un rôle clé dans l'inflammation à travers l'activation des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1, et acétylation/désacétylation des histones nucléaires dans diverses maladies inflammatoires. Ces effets indésirables du stress oxydatif se sont avérés contrôlés par les effets antioxydants et/ou anti-inflammatoires de polyphénols. Les cytokines pro-inflammatoires activent les facteurs de transcription, tels que NF- κ B, en recrutant des molécules co-activatrices transcriptionnelles CBP/p300 contenant une activité HAT intrinsèque, entraînant l'acétylation des histones et le déroulement de l'ADN, permettant ainsi aux ADN polymérase d'accéder à l'ADN et exprimer des gènes pro-inflammatoires. Les récepteurs de corticostéroïdes activés recrutent l'HDAC dans le complexe transcriptome favorisant la désacétylation des histones, la condensation de la chromatine et l'expulsion des ADN polymérase, arrêtant, par conséquent l'expression des gènes. Le stress oxydatif inhibe l'activité HDAC, facilitant l'acétylation des histones par le complexe transcriptome, même en présence de récepteur des glucocorticoïdes activé (Figure 12) (Rahman *et al.*, 2006).

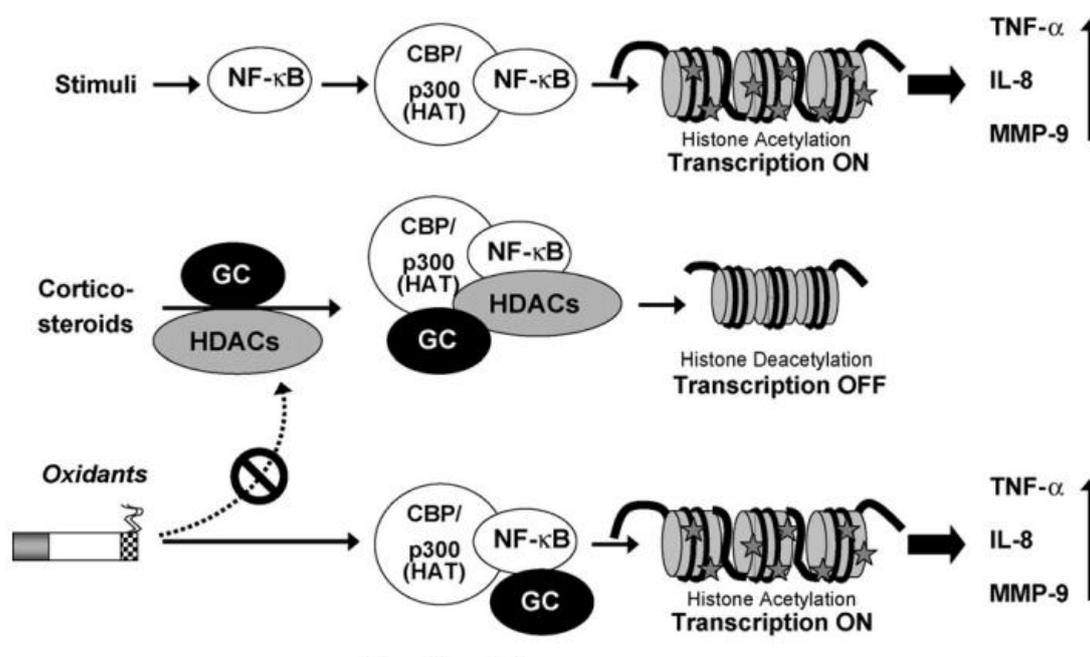


Figure 12: Impact du stress oxydatif sur la régulation de la structure de la chromatine et l'expression des gènes pro-inflammatoires (Rahman *et al.*, 2006).

Les polyphénols inhibent l'expression des gènes pro-inflammatoires via l'inhibition d'I κ b, empêchant ainsi la transactivation du NF- κ B ainsi que la restauration des voies transrepressives par l'activation des histones désacétylases (désacétylation des histones se fait via les récepteurs corticostéroïdes activés, qui recrutent la HDAC dans le complexe transcriptomique), la condensation de la chromatine et l'expulsion des ADN polymérase, qui conduisent à l'expression d'IL-8 dans les monocytes et les cellules épithéliales et la suppression des gènes inflammatoires (Figure 13) (Rahman *et al.*, 2006).

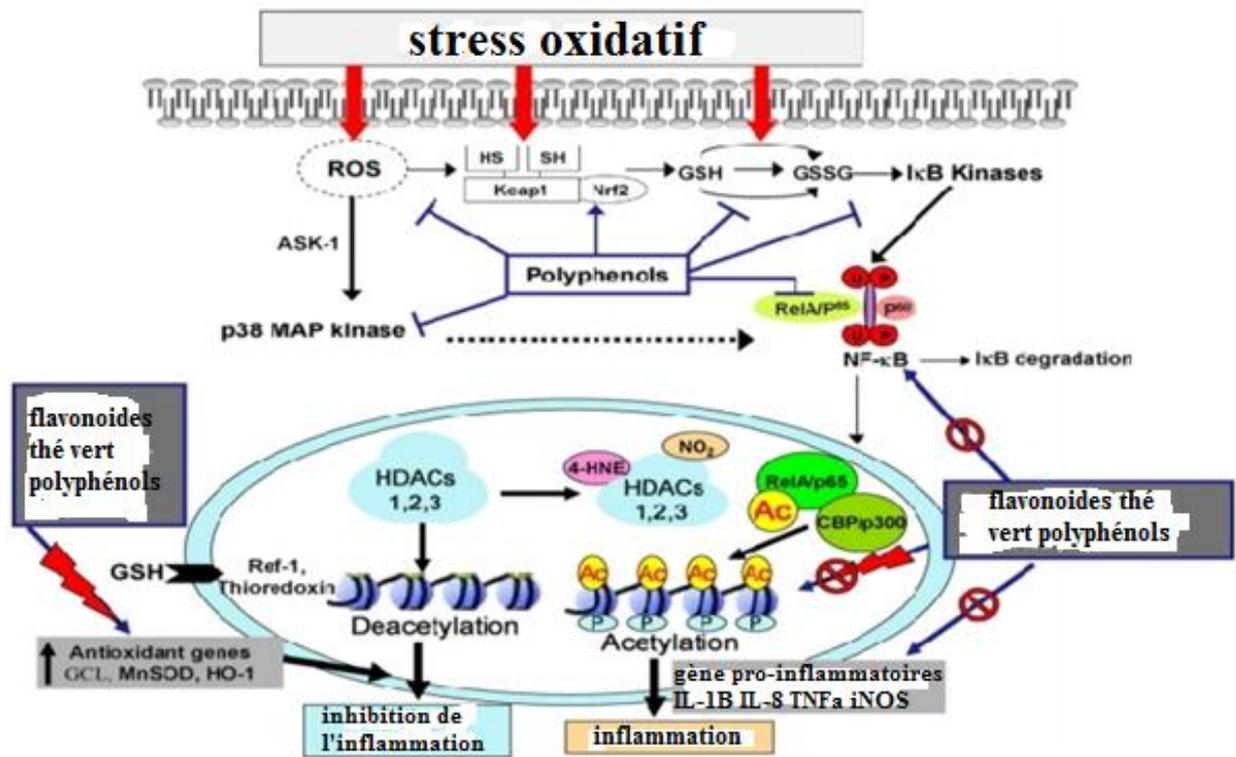


Figure 13: Modulation de la signalisation cellulaire médiée par les polyphénols (Rahman *et al.*, 2006).

III.2.5. Polyphénols et l'inflammasome NLRP3

L'infection induite par *E-coli* peut provoquer le dysfonctionnement des mitochondries par la sécrétion des facteurs de virulence via le système de sécrétion de type III qui vont produire par la suite des espèces oxydatives réactives (ROS) excessives, qui induisent l'activation de l'inflammasome NLRP3 et provoquent ensuite des réponses inflammatoires (Xue *et al.*, 2017)

Le traitement à la quercétine réduit la production des ROS et inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3 avec diminution des taux d'IL-1 β et IL-18 et TNF α (Jiang, 2016). Elle induit l'autophagie qui aide à éliminer les mitochondries endommagées (Figure 14) (Xue *et al.*, 2017)

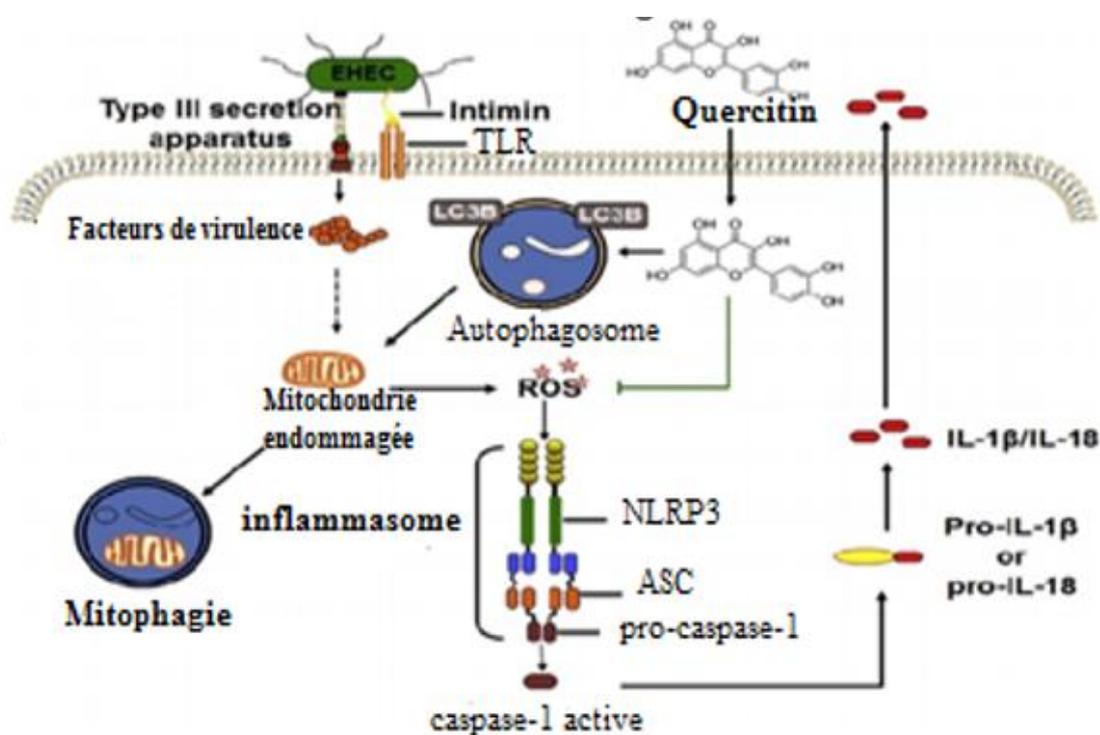


Figure 14 : Effet inhibiteur de la quercétine sur l'inflammasome (Xue *et al.*, 2017).

Afin d'évaluer l'effet de la myricétine sur l'activité de l'inflammasome NLRP3, des études, *in vivo* par Chen et ses collaborateurs (2018) ont traité des macrophages péritonéaux (MPs) avec différentes doses de la myricétine, avant ou après l'administration de LPS pendant 4 heures suivi d'une stimulation par la nigéricine. Il a été rapporté que la myricétine inhibe l'inflammation via la suppression de la voie NF- κ B qui est activée par le premier signal (Grenier *et al.*, 2015).

Dans le deuxième signal, il a été démontré que la myricétine a inhibé l'activation de l'inflammasome NLRP3 via la promotion de l'ubiquitination NLRP3 indépendante des ROS et la réduction de l'ubiquitination ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) dépendante des ROS, qui a perturbé l'assemblage de NLRP3 (Han et al., 2015). L'ubiquitination ASC est essentielle dans l'activation de l'inflammasome NLRP3, et il facilite l'interaction entre ASC et NLRP3 (Rodgers et al., 2014).

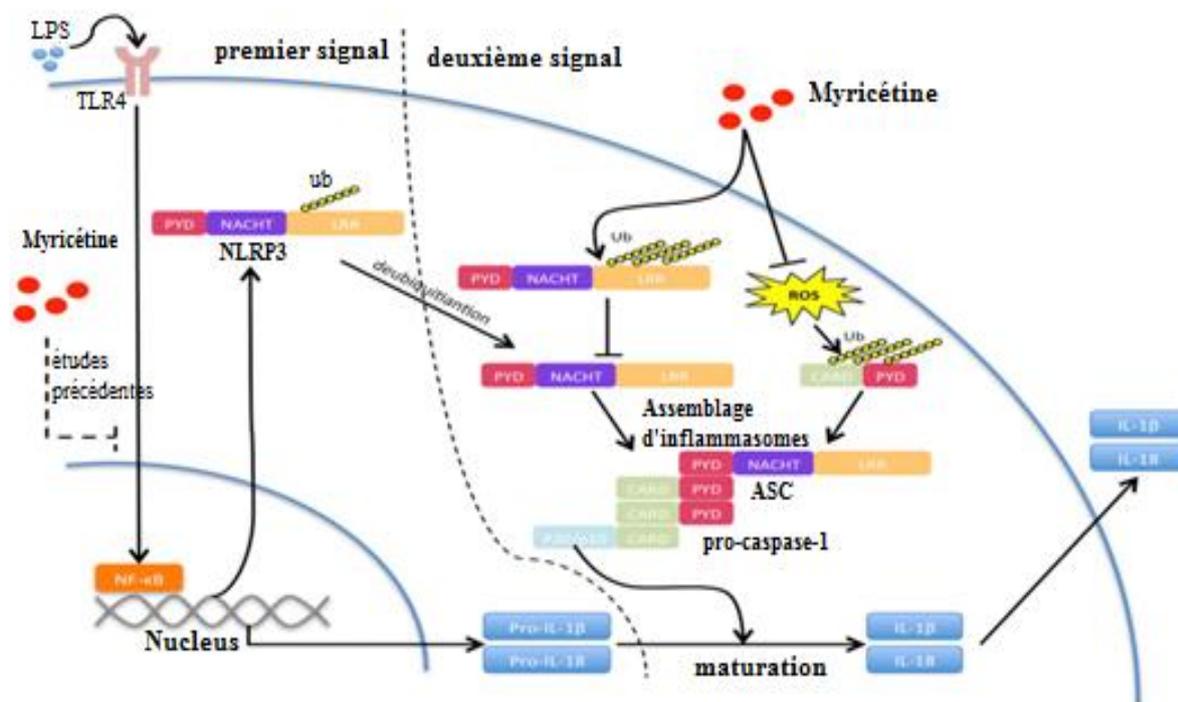


Figure 15 : Mécanisme de l'effet inhibiteur de la myricétine sur l'activation de l'inflammasome (Chen et al., 2018).

Une étude ; *in vivo* sur une autre molécule, la catéchine, réalisée par Jhang et ses collaborateurs (2015) ont traité des souris par une injection sous cutané de catéchine. Cette étude a démontré que la catéchine possède une activité de piégeage des anions superoxydes qui inhibe considérablement la sécrétion d'IL-1b induite par les cristaux d'urate monosodique (MSU) et l'activation de l'inflammasome NLRP3.

Conclusion

La médecine traditionnelle reste la principale ressource pour la plupart des personnes qui utilisent des substances végétales, dans le but de traiter des maladies avec moins d'effets secondaires.

Cette étude bibliographique porte sur une plante médicinale, *Pistacia lentiscus*, traditionnellement utilisée pour le traitement de plusieurs maladies à caractère inflammatoire, à savoir les maux d'estomac, les infections de la gorge, l'arthrite goutteuse, l'eczéma et les brûlures.

Plusieurs molécules ont été caractérisées dans les différentes parties de *Pistacia lentiscus*, appartenant à plusieurs familles de métabolites secondaires, avec de fortes teneurs en anthocyanes, flavonoides, notamment les flavonols (dérivés glycosylés de la quercétine et la myricétine) et flavanols (catechine et gallocatechin), les acides phénoliques simples, à savoir les acides gallique et quinique, ainsi que les dérivés galloyl.

L'effet anti-inflammatoire des extraits des différentes parties de *Pistacia lentiscus* est rapporté par plusieurs études, qui ont démontré, scientifiquement cet effet, en utilisant plusieurs modèles, *in vivo* et *in vitro*.

D'autres études plus poussées sur des molécules pures (quercétine, myricétine, catéchine, apéginine, acide gallique et proanthociae B), ayant été caractérisées auparavant dans les extraits de *Pistacia lentiscus*, ont pu expliquer et démontrer les voies et les mécanismes d'action impliqués dans l'activité anti-inflammatoire.

Ces molécules réduisent la libération d'acide arachidonique, de prostaglandines et de leucotriènes, directement liés à l'inhibition des enzymes COX et LOX.

D'une autre part, plusieurs flavonoïdes peuvent moduler directement l'expression de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Cette capacité est liée aux altérations impliquées dans les voies de signalisation, notamment le NF-KB et MAPKs et la voie PI3K-AKT-Mtor, ce qui engendre une modification de l'expression de plusieurs gènes pro-inflammatoires.

De plus, les caractéristiques antioxydantes, comme le piégeage des espèces réactives de l'oxygène (ERO), contribue à la régulation de la signalisation inflammatoire.

Cette variété de mécanismes d'action est liée à la richesse de *Pistacia lentiscus* en métabolites à large spectre d'activités.

Références Bibliographiques

- Abdelwahed, A., Bouhlel, I., Skandrani, I., Valenti, K., Kadri, M., Guiraud, P., ... & Dijoux-Franca, M. G. (2007). Study of antimutagenic and antioxidant activities of Gallic acid and 1, 2, 3, 4, 6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*: Confirmation by microarray expression profiling. *Chemico-biological interactions*, 165(1), 1-13.
- Ahad, A., Ahsan, H., Mujeeb, M., & Siddiqui, W. A. (2015). Gallic acid ameliorates renal functions by inhibiting the activation of p38 MAPK in experimentally induced type 2 diabetic rats and cultured rat proximal tubular epithelial cells. *Chemico-biological interactions*, 240, 292-303.
- Aissat, A. K., Chaher-Bazizi, N., Richard, T., Kilani-Atmani, D., Pedrot, E., Renouf, E., ... & Fonayet, J. V. (2022). Analysis of individual anthocyanins, flavanols, flavonols and other polyphenols in *Pistacia lentiscus* L. fruits during ripening. *Journal of Food Composition and Analysis*, 106, 104286.
- Akdis, C. A., & Simons, F. E. R. (2006). Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *European Journal of Pharmacology*, 533(1-3), 69–76.
- Alloune, R., Liazid, A., & Tazerout, M. (2012). Etudes comparatives de deux plantes oléagineuses locales pour la production du biodiesel en Algérie. *Revue des Energies Renouvelables SIENR*, 12, 19-22.
- AL-Saghir, M. G. (2006). *Phylogenetic analysis of the genus Pistacia (Anacardiaceae)* (Doctoral dissertation, Virginia Tech).
- AL-Saghir, M. G., & Porter, D. M. (2012). Taxonomic revision of the genus *Pistacia* L.(Anacardiaceae). *American Journal of Plant Sciences*, 3(1), 12.
- Amhamdi, H., Aouinti, F., Wathelet, J. P., & Elbachiri, A. (2009). Chemical Composition of the Essential Oil of *Pistacia lentiscus* L. from Eastern Morocco. *Records of Natural Products*, 3(2).
- Arab K., Bouchnak O., Yahiaoui K. (2014). Etude phytochimique et l'évolution de l'activité antimicrobienne et antioxydant de l'huile essentielle et des composés phénolique du pistachier lentisque (*Pistacia lentiscus* L.). *Journal of Fundamental and applied Science*, 6(1):79-93.
- Bammi, J., & Douira, A. (2002). Les plantes médicinales dans la forêt de l'achach (plateau central, Maroc).
- Bozorgi, M., Memariani, Z., Mobli, M., Salehi Surmaghi, M. H., Shams-Ardekani, M. R., & Rahimi, R. (2013). Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): a review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Beta, T., Nam, S., Dexter, J. E., & Sapirstein, H. D. (2005). Phenolic content and antioxidant activity of pearled wheat and roller-milled fractions. *Cereal chemistry*, 82(4), 390-393.

- Bammou, M., Daoudi, A., Slimani, I., Najem, M., Bouiamrine, E. H., Ibijbijen, J., & Nassiri, L.** (2015). Valorisation du lentisque «*Pistacia lentiscus* L.»: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of applied biosciences*, 86, 7966-7975.
- Baratto, M. C., Tattini, M., Galardi, C., Pinelli, P., Romani, A., Visioli, F., ... & Pogni, R.** (2003). Antioxidant activity of galloyl quinic derivatives isolated from *P. lentiscus* leaves. *Free radical research*, 37(4), 405-412.
- Barnig, C.** (2016). Médiateurs lipidiques pro-résolvant dans l'inflammation allergique. *Revue Française d'Allergologie*, 56(1), 38–42.
- Beghlal, D., El Bairi, K., Marmouzi, I., Haddar, L., & Mohamed, B.** (2016). Phytochemical, organoleptic and ferric reducing properties of essential oil and ethanolic extract from *Pistacia lentiscus* (L.). *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6(4), 305-310.
- Belhadj, S.** (1999). Les pistacheraies algériennes: Etat actuel et dégradation. *Cahiers Options MED*, 56, 107-109.
- Ben Khedir, S., Mzid, M., Bardaa, S., Moalla, D., Sahnoun, Z., & Rebai, T.** (2016). In vivo evaluation of the anti-inflammatory effect of *Pistacia lentiscus* fruit oil and its effects on oxidative stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
- Benhammou, N., Bekkara, F. A., & Panovska, T. K.** (2007). Antiradical capacity of the phenolic compounds of *Pistacia lentiscus* L. AND *Pistacia atlantica* Desf. *Advances in Food Sciences*, 29(3), 155-161.
- Bhouri, W., Boubaker, J., Skandrani, I., Ghedira, K., & Ghedira, L. C.** (2012). Investigation of the apoptotic way induced by digallic acid in human lymphoblastoid TK6 cells. *Cancer Cell International*, 12(1), 26.
- Bonnier, G.** (1913). Flore complète illustrée en couleurs de France, Suisse et Belgique. Tome second.
- Boukhatem, M. N., Ferhat, A., & Kameli, A.** (2019). Méthodes d'extraction et de distillation des huiles essentielles: revue de littérature. *Une*, 3(4), 1653-1659.
- Bouriche, H., Khalfaoui, S., Meziti, H., & Senotor, A.** (2013). Anti-inflammatory activity of acetonic extract of *Pistacia lentiscus* fruits. *TOJSAT*, 3(3), 40-48.
- Bouriche, H., Saidi, A., Ferradji, A., Belambri, S. A., & Senator, A.** (2016). Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of *Pistacia lentiscus* extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(7), 140-146.
- Boutemine, I. M., Amri, M., Amir, Z. C., Fitting, C., Mecherara-Idjeri, S., Layaida, K., ... & Touil-Boukoffa, C.** (2018). Gastro-protective, therapeutic and anti-inflammatory activities of *Pistacia lentiscus* L. fatty oil against ethanol-induced gastric ulcers in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 224, 273-282.
- Boutemine, I. M., Amri, M., Dorgham, K., Amir, Z. C., Benazzouz, S., Ameer, F., ... & Touil-Boukoffa, C.** (2021). Beneficial role of *Pistacia lentiscus* aqueous extract in

experimental colitis: anti-inflammatory and potential therapeutic effects. *Inflammopharmacology*, 29(4), 1225-1239.

-Castola, V., Bighelli, A., & Casanova, J. (2000). Intraspecific chemical variability of the essential oil of *Pistacia lentiscus* L. from Corsica. *Biochemical Systematics and Ecology*, 28(1), 79-88.

-Ciesielska, A., Matyjek, M., & Kwiatkowska, K. (2021). TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cellular and molecular life sciences*, 78(4), 1233-1261.

-Cavaillon, J. M. (1993). Cytokines et inflammation. *Veterinary Research*, 24(4), 368-369.

-Chaabani, E., Vian, M. A., Dakhlaoui, S., Bourgou, S., Chemat, F., & Ksouri, R. (2019). *Pistacia lentiscus* L. edible oil: Green extraction with bio-based solvents, metabolite profiling and in vitro anti-inflammatory activity. *OCL Oilseeds and fats crops and lipids*, 26.

-Chen, H., Lin, H., Xie, S., Huang, B., Qian, Y., Chen, K., ... & Wu, Y. (2019). Myricetin inhibits NLRP3 inflammasome activation via reduction of ROS-dependent ubiquitination of ASC and promotion of ROS-independent NLRP3 ubiquitination. *Toxicology and applied pharmacology*, 365, 19-29.

-Chou, W. W., Wang, Y. S., Chen, K. C., Wu, J. M., Liang, C. L., & Juo, S. H. H. (2012). Tannic acid suppresses ultraviolet B-induced inflammatory signaling and complement factor B on human retinal pigment epithelial cells. *Cellular Immunology*, 273(1), 79-84.

-Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., Hake, P., Salzman, A. L., & Szabo, C. (1998). Antiinflammatory effects of mercaptoethylguanidine, a combined inhibitor of nitric oxide synthase and peroxynitrite scavenger, in carrageenan-induced models of inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(3), 450-459.

-Cynober, L. (2000). Médiateurs de l'inflammation: contrôle par les nutriments azotés. *Nutrition clinique et métabolisme*, 14(3), 194-200.

-De Lanfranchi, F., Bui Thi, M., & Girard, M. (1999). La fabrication d'huile de lentisque (*Linsticu* ou *chessa*) en Sardaigne. *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée*, 41(2), 81-100.

-Dhingra, A. K., Chopra, B., & Bonthagarala, B. (2018). Natural Anti-Inflammatory Agents: Recent Progress and Future Perspectives. *Ann. Pharmacol. Pharm*, 3(5), 1158.

-Diebold J, Molina T, Bigorgne, C., Audouin, J., Le Tourneau, A. (1995). Les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire. *Revue Française Des Laboratoires*, 1995(276), 21-26.

-Dirou, S., & Voiriot, G. (2015). Anti-inflammatoires et pneumonie aiguë communautaire. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 32(8), 841-844.

-Feghali, C. A., & Wright, T. M. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2(4), 12-26.

-Ghalem, B. R., & Mohamed, B. (2009). Antimicrobial activity evaluation of the oleoresin oil of *Pistacia vera* L. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 3(3), 092-096.

- González, R., Ballester, I., López-Posadas, R., Suárez, M. D., Zarzuelo, A., Martínez-Augustin, O., & Medina, F. S. D. (2011). Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Critical reviews in food science and nutrition*, 51(4), 331-362.
- Greathead, H. (2003). Plants and plant extracts for improving animal productivity. *Proceedings of the nutrition Society*, 62(2), 279-290.
- Gaziano, J. M., & Gibson, C. M. (2006). Potential for drug–drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. *The American journal of cardiology*, 97(9), 23-29.
- Grenier, D., Chen, H., Ben Lagha, A., Fournier-Larente, J., & Morin, M. P. (2015). Dual action of myricetin on *Porphyromonas gingivalis* and the inflammatory response of host cells : a promising therapeutic molecule for periodontal diseases. *PloS one*, 10(6), e0131758.
- Guilpain, P., & Le Jeune, C. (2012). Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes. *La Presse Médicale*, 41(4), 378-383.
- Hammiche, V. (2015). Traitement de la toux à travers la pharmacopée traditionnelle kabyle. *Phytothérapie*, 13(6), 358-372.
- Han, S., Lear, T. B., Jerome, J. A., Rajbhandari, S., Snavely, C. A., Gulick, D. L., ... & Mallampalli, R. K. (2015). Lipopolysaccharide primes the NALP3 inflammasome by inhibiting its ubiquitination and degradation mediated by the SCFFBXL2 E3 ligase. *Journal of Biological Chemistry*, 290(29), 18124-18133.
- Handa, S. S. (2008). An overview of extraction techniques for medicinal and aromatic plants. *Extraction technologies for medicinal and aromatic plants*, 1, 21-40.
- Henrotin, Y., Deby-Dupont, G., & Reginster, J. Y. (2001). Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue Médicale de Liège*, 56(6).
- Henzen, C. (2003, May). Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. In *Forum Med. Suisse* (Vol. 19, pp. 442-446).
- Huang, X., Li, B., & Shen, L. (2014). Studies on the anti-inflammatory effect and its mechanisms of sophoridine. *Journal of analytical methods in chemistry*, 2014.
- Hunter, C. J., & De Plaen, I. G. (2014). Inflammatory signaling in NEC: role of NFκB and cytokines. *Pathophysiology: the official journal of the International Society for Pathophysiology/ISP*, 21(1), 55.
- Jhang, J. J., Lu, C. C., & Yen, G. C. (2016). Epigallocatechin gallate inhibits urate crystals-induced peritoneal inflammation in C57BL/6 mice. *Molecular nutrition & food research*, 60(10), 2297-2303.
- Jhang, J. J., Lu, C. C., Ho, C. Y., Cheng, Y. T., & Yen, G. C. (2015). Protective effects of catechin against monosodium urate-induced inflammation through the modulation of NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(33), 7343-7352.
- Jiang, W., Huang, Y., Han, N., He, F., Li, M., Bian, Z., ... & Zhu, L. (2016). Quercetin suppresses NLRP3 inflammasome activation and attenuates histopathology in a rat model of spinal cord injury. *Spinal Cord*, 54(8), 592-596.

- Kaminska, B.** (2005). MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy—from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1754(1-2), 253-262.
- Kim, K. H., Moon, E., Choi, S. U., Kim, S. Y., & Lee, K. R.** (2013). Polyphenols from the bark of *Rhus verniciflua* and their biological evaluation on antitumor and anti-inflammatory activities. *Phytochemistry*, 92, 113-121.
- Kim, H. J., & Neophytou, C.** (2009). Natural anti-inflammatory compounds for the management and adjuvant therapy of inflammatory bowel disease and its drug delivery system. *Archives of pharmacal Research*, 32(7), 997-1004.
- Kim, H. P., Son, K. H., Chang, H. W., & Kang, S. S.** (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of pharmacological sciences*, 0411110005-0411110005.
- Kim, K. J., Kim, Y. H., Yu, H. H., Jeong, S. I., Cha, J. D., Kil, B. S., & You, Y. O.** (2003). Antibacterial activity and chemical composition of essential oil of *Chrysanthemum boreale*. *Planta Medica*, 69(03), 274-277.
- Kim, S. H., Jun, C. D., Suk, K., Choi, B. J., Lim, H., Park, S., ... & Shin, T. Y.** (2006). Gallic acid inhibits histamine release and pro-inflammatory cytokine production in mast cells. *Toxicological Sciences*, 91(1), 123-131.
- Kim, Y. S., Jo, Y. Y., Chang, I. M., Toida, T., Park, Y., & Linhardt, R. J.** (1996). A New Glycosaminoglycan from the Giant African Snail *Achatina fulica* (*). *Journal of Biological Chemistry*, 271(20), 11750-11755.
- Kamatou, G. P., Viljoen, A. M., & Steenkamp, P.** (2010). Antioxidant, antiinflammatory activities and HPLC analysis of South African *Salvia* species. *Food Chemistry*, 119(2), 684-688.
- Kishimoto, R., Kato, N., Koike, M., Iwashita, N., Takagi, Y., & Fukuyama, T.** (2021). Topical treatment with mastic (resin from *Pistacia lentiscus*) elicits anti-inflammatory and anti-pruritic responses by modulating keratinocyte activation in a mouse model of allergic dermatitis. *Phytomedicine*, 91, 153679.
- Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H., & Duru, M. E.** (2003). Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey. *Fitoterapia*, 74(1-2), 164-167.
- Koutsoudaki, C., Krsek, M., & Rodger, A.** (2005). Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* Var. chia. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(20), 7681-7685.
- Kraft, K., & Hobbs, C.** (2004). *Pocket guide to herbal medicine*. Georg Thieme Verlag.
- Krimat, S., Metidji, H., Tigrine, C., Dahmane, D., Nouasri, A., & Dob, T.** (2017). Analyse chimique, activités antioxydante, anti-inflammatoire et cytotoxique d'extrait hydrométhanolique d'*Origanum glandulosum* Desf. *Phytothérapie*, 1-8.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C.** (2014). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. Elsevier health sciences.

- KVvçak, B., & Akay, S. (2005). Quantitative determination of a-tocopherol in Pistacia lentiscus, Pistacia lentiscus var. chia, and Pistacia terebinthus by TLC-densitometry and colorimetry. *Fitoterapia*, 76, 62-66.
- Kouadio kouakou, J., Ouattara-soro fatou, S., Abizi, G., Zougrou N'guessan, E., Kouakou Koffi, R.,...& Koffi, S. (2021). Activité Anti-inflammatoire Et Études Phytochimiques De L'extrait Aqueux Des Écorces Distemonanthus Benthamianus Baill.(Caesalpiniaceae: Leguminosae-Caesalpinioideae). *European scientific Journal*, 17(7), 74-93.
- Lee, C. S. (2016). Flavonoid myricetin inhibits TNF- α -stimulated production of inflammatory mediators by suppressing the Akt, mTOR and NF- κ B pathways in human keratinocytes. *European Journal of Pharmacology*, 784, 164-172.
- Lee, Y. Y., Saba, E., Irfan, M., Kim, M., Yi-Le Chan, J., Jeon, B. S., ... & Rhee, M. H. (2019). The anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of Korean black ginseng. *Phytomedicine*, 54, 169-181.
- Liu, J., Hu, Y., Waller, D. L., Wang, J., & Liu, Q. (2012). Natural products as kinase inhibitors. *Natural Product Reports*, 29(3), 392-403.
- Longo, L., Scardino, A., & Vasapollo, G. (2007). Identification and quantification of anthocyanins in the berries of Pistacia lentiscus L., Phillyrea latifolia L. and Rubia peregrina L. *Innovative food science & emerging technologies*, 8(3), 360-364.
- Lou, D., Zhang, X., Jiang, C., Zhang, F., Xu, C., Fang, S., ... & Yin, Z. (2022). 3 β , 23-Dihydroxy-12-ene-28-ursolic Acid Isolated from Cyclocarya paliurus Alleviates NLRP3 Inflammasome-Mediated Gout via PI3K-AKT-mTOR-Dependent Autophagy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.
- Mahmoudi, M., Ebrahimzadeh, M. A., Nabavi, S. F., Hafezi, S., Nabavi, S. M., & Eslami, S. H. (2010). Antiinflammatory and antioxidant activities of gum mastic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 14(9), 765-769.
- Maroon, J. C., Bost, J. W., & Maroon, A. (2010). Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *Surgical neurology international*, 1.
- Martinez-Micaelo, N., González-Abuín, N., Pinent, M., Ardévol, A., & Blay, M. (2015). Procyanidin B2 inhibits inflammasome-mediated IL-1 β production in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Molecular nutrition & food research*, 59(2), 262-269.
- Martinez-Micaelo, N., González-Abuín, N., Terra, X., Richart, C., Ardévol, A., Pinent, M., & Blay, M. (2012). Omega-3 docosahexaenoic acid and procyanidins inhibit cyclooxygenase activity and attenuate NF- κ B activation through a p105/p50 regulatory mechanism in macrophage inflammation. *Biochemical Journal*, 441(2), 653-663.
- Milia, E., Bullitta, S. M., Mastandrea, G., Szotáková, B., Schoubben, A., Langhansová, L., ... & Eick, S. (2021). Leaves and fruits preparations of Pistacia lentiscus L.: A review on the ethnopharmacological uses and implications in inflammation and infection. *Antibiotics*, 10(4), 425.

- Moilanen, E., & Vapaatalo, H.** (1995). Nitric oxide in inflammation and immune response. *Annals of medicine*, 27(3), 359-367.
- Muller, W. A.** (2011). Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annual review of pathology*, 6, 323.
- Nahida, A. S., & Siddiqui, A. N.** (2012). Pistacia lentiscus: A review on phytochemistry and pharmacological properties. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 16-20.
- Nathan, C.** (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846–852.
- Nicholas, C., Batra, S., Vargo, M.A., Voss, O.H., Gavrilin, M.A., Wewers, M.D., Guttridge, D.C., Grotewold, E., and Doseff, A.I.** (2007a). Apigenin blocks lipopolysaccharide-induced lethality in vivo and proinflammatory cytokines expression by inactivating NF-kappaB through the suppression of p65 phosphorylation. *J Immunol*. 179: 7121–7127.
- Noack, M., & Kolopp-Sarda, M. N.** (2018). Cytokines et inflammation: physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(499), 28-37.
- Orliaguet, G., Gall, O., & Benabess-Lambert, F.** (2013). Nouveautés coNcerNaNt les aNti-iNflammatoires stéroïdieNs et NoN stéroïdieNs. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 17(5), 228-237.
- Ostovan, M., Fazljou, S. M. B., Khazraei, H., Khodaei, M. A., & Torbati, M.** (2020). The anti-inflammatory effect of Pistacia lentiscus in a rat model of colitis. *Journal of Inflammation Research*, 13, 369.
- Pasquier, C.** (1995). Stress oxydatif et inflammation. *Revue Française Des Laboratoires*, 1995(276), 87–92.
- Patra, A. K., & Saxena, J.** (2010). A new perspective on the use of plant secondary metabolites to inhibit methanogenesis in the rumen. *Phytochemistry*, 71(11-12), 1198-1222.
- Pillon, F.** (2014). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(534), 43-46.
- Plóciennikowska, A., Hromada-Judycka, A., Borzęcka, K., & Kwiatkowska, K.** (2015). Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cellular and molecular life sciences*, 72(3), 557-581.
- Rahman, I., Biswas, S. K., & Kirkham, P. A.** (2006). Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochemical pharmacology*, 72(11), 1439-1452.
- Rahmani S., Belboukhari N., Sekkoum K. et Cheriti A.** (2016). Evaluation de l'activité antiinflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *Limoniastrum feei* (*Plumbaginacea*), *J. Algerian Journal of Arid Environment*. Vol. 6, n°C1, p. 80-86.
- Remila, S., Atmani-Kilani, D., Delemasure, S., Connat, J. L., Azib, L., Richard, T., & Atmani, D.** (2015). Antioxydant, cytoprotective, anti-inflammatoire et anticancer activities

of Pistacia lentiscus (Anacardiaceae) leaf and fruit extracts. *European Journal of Integrative Medicine*, 7(3), 274-286.

-Rodríguez-Pérez, C., Quirantes-Piné, R., Amessis-Ouchemoukh, N., Madani, K., Segura-Carretero, A., & Fernández-Gutierrez, A. (2013). A metabolite-profiling approach allows the identification of new compounds from Pistacia lentiscus leaves. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 77, 167-174.

-Roifman, I., Beck, P. L., Anderson, T. J., Eisenberg, M. J., & Genest, J. (2011). Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Canadian Journal of Cardiology*, 27(2), 174-182.

-Romani, A., Pinelli, P., Galardi, C., Mulinacci, N., & Tattini, M. (2002). Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of Pistacia lentiscus L. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 13(2), 79-86.

-Santarsiero, A., Onzo, A., Pascale, R., Acquavia, M. A., Coviello, M., Convertini, P., ... & Martelli, G. (2020). Pistacia lentiscus hydrosol: Untargeted metabolomic analysis and anti-inflammatory activity mediated by NF- κ B and the citrate pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.

-Serasanambati, M., & Chilakapati, S. R. (2016). Function of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in human diseases-a review. *South Indian Journal of Biological Sciences*, 2(4), 368-87.

-Shakeel A.J. (1999). L'Industrie du Parfum dans la Civilisation Islamique, Afaq Magazine, 25/26, 153-167. (Article en Arabe).

-Taofiq, O., Martins, A., Barreiro, M. F., & Ferreira, I. C. (2016). Anti-inflammatory potential of mushroom extracts and isolated metabolites. *Trends in Food Science & Technology*, 50, 193-210.

-Tian, W., Zhang, Z., & Cohen, D. M. (2000). MAPK signaling and the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 279(4), F593-F604.

-Vabeiryureilai, M., Lalrinzuali, K., & Jagetia, G. C. (2015). Determination of anti-inflammatory and analgesic activities of a citrus bioflavanoid, hesperidin in mice. *Immunochem Immunopathol: Open Access*, 1(107), 2.

-Wang, J., & Xia, Y. (2012). Assessing developmental roles of MKK4 and MKK7 in vitro. *Communicative & integrative biology*, 5(4), 319-324.

-Xue, Y., Du, M., & Zhu, M. J. (2017). Quercetin suppresses NLRP3 inflammasome activation in epithelial cells triggered by Escherichia coli O157: H7. *Free radical biology and medicine*, 108, 760-769.

-Zahouani, Y., Ben Rhouma, K., Kacem, K., Sebai, H., & Sakly, M. (2021). Aqueous leaf extract of Pistacia lentiscus improves acute acetic acid-induced colitis in rats by reducing inflammation and oxidative stress. *Journal of Medicinal Food*, 24(7), 697-708.

Résumé

Les plantes médicinales aux propriétés anti-inflammatoires sont largement utilisées pour éviter les divers effets nocifs liés à l'ingestion anti-inflammatoires.. *Pistacia lentiscus* une plante médicinale traditionnellement utilisé pour traiter plusieurs maladies à caractère inflammatoire grâce à des molécules caractérisées dans ses différentes parties avec une fortes teneurs en anthocyanes, flavonoides notamment les flavonols (la quercetine, la myricitine..) et flavonols (catéchine et gallo catechin), les acides phénoliques simples (acide gallique et quinique..). de nombreuses études ont montré l'effet anti-inflammatoire des extraits des différentes parties de *P.lentiscus* et sur des molécules pures (quercetine, myricétine, catéchine, apigénine, acide gallique et proanthociane B) ont démontré les voies et les mécanismes d'action impliqués dans l'activité anti-inflammatoire en réduisant la libération d'acide arachidonique, de prostaglandines et de leucotriène liés à l'inhibition des enzymes COX et LOX et moduler l'expression de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires dans les voies de signalisation tel que NF-KB et MAPKs et la voie PI3K-AKT-Mtor.

Mots clés : *Pistacialentiscus*, métabolite secondaire, activité anti-inflammatoire, quercitine, catéchine.

Abstract

Medicinal plants with anti-inflammatory properties are widely used to avoid the various harmful effects associated with ingesting anti-inflammatory drugs. Synthetic and many studies have shown. *Pistacia lentiscus* a medicinal plant traditionally used to treat several inflammatory diseases thanks to molecules characterized in its different parts with a high content of anthocyanins, flavonoids in particular flavonols (quercetin, myricitin ..) and flavonols (catechin and gallo catechin) , simple phenolic acids (gallic and quinic acid, etc.). many studies have shown the anti-inflammatory effect of extracts of different parts of *P.lentiscus* and on pure molecules (quercetin, myricetin, catechin, apigenin, gallic acid and proanthociane B) have demonstrated the ways and mechanisms of action involved in anti-inflammatory activity by reducing the release of arachidonic acid, prostaglandins and leukotriene related to the inhibition of COX and LOX enzymes and modulating the expression of pro-inflammatory cytokines and chemokines in the signaling pathways such as NF-κB and MAPKs and the PI3K-AKT-Mtor pathway.

Key words: *Pistacialentiscus*, secondary metabolite, anti-inflammatory activity, quercitin, catechin.

ملخص

تستخدم النباتات الطبية ذات الخصائص المضادة للالتهابات على نطاق واسع لتجنب الآثار الضارة المختلفة المرتبطة بابتلاع مضادات الالتهاب. من الأنثوسيانين ، الفلافونويد على وجه الخصوص الفلافونول (كيرسيتين ، ميريسيتين ..) والفلافونول (كاتشين وجالوكاتشين) ، الأحماض الفينولية البسيطة (حمض الغاليك والكينيك ..). أظهرت العديد من الدراسات التأثير المضاد للالتهابات لمستخلصات من أجزاء مختلفة من المتصورة النقية وعلى الجزئيات النقية (كيرسيتين ، ميريسيتين ، كاتشين ، أبيجينين ، حمض الغاليك وبروانثوسيان ب) وقد أظهرت مسارات وآليات العمل المشاركة في مضادات-النشاط الالتهابي عن طريق الحد من إطلاق وتعديل التعبير عن السيتوكينات LOX و COX حمض الأراكيدونيك والبروستاجلاندين والليكوترين المرتبط بتنشيط إنزيمات Mtor مسار PI3K-AKT و MAPKs و NF-κB والكيمويات المؤيدة للالتهابات في مسارات الإشارات مثل

. مستقلب ثانوي ، نشاط مضاد للالتهابات ، كيرسيتين ، كاتشين *Pistacialentiscus*: الكلمات المفتاحية

