

Faculté des Sciences et de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Filière : Biologie
Option : Biochimie appliquée



Réf :.....

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

MASTER

Thème

Effet anti-inflammatoire des extraits de
Pistacia lentiscus, in vivo, cas
de l'arthrite goutteuse

Présenté par :

Mendil Fatima & Mokrane Aicha

Soutenu le : **15 Juin 2015**

Devant le jury composé de :

Mme Debbache N.	MCB	President
Mme Rahmani-Berboucha M.	MAA	Encadreur
Melle Cheraft N.	MAA	Examineur
Melle Ayouni K.	MAA	Invité

Année universitaire : 2014 / 2015

Remerciements

On tient en premiers lieux à remercier dieu le tout puissant de nous avoir procuré la santé et la volonté d'entamer et de mener ce mémoire jusqu'à sa fin.

Nos remerciements s'adressent également aux enseignants de la faculté de science de la nature et de la vie de Bejaia pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles afin d'assurer notre formation et encadrements durant ses cinq longues années du premier cycle licence et du master.

Nous adressons nos profondes reconnaissances et nos chaleureux remerciements à notre promotrice Madame « RAHMANI. M » pour son encouragement, ses conseils et toute la confiance qu'elle nous a témoigné et pour nous avoir accompagné tout au long de notre projet.

Nous voulons également remercier M^{lle} Ayouni.K pour son encouragement et ses précieux conseils. Qu'elle trouve ici l'expression de notre plus profond respect et de notre sincère reconnaissance.

Nos sincères remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenu de près ou de loin principalement à tous l'effectif du laboratoire de génétique de l'université « Targa ouzamour » qui ont contribué au succès de notre stage. Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

Toutes mes expressions de respect à M^{eme} Debbache.N, qui nous a fait honneur par sa présence en qualité de présidente du jury.

Mes sincères considérations vont également à M^{lle} Cheraft.N, qui a accepté d'examiner ce travail et consacré de son temps pour son évaluation.

Merci pour Fahima et Badria pour avoir fait équipe avec nous

En fin, une pensée pour tous les animaux utilisés au cours de ce mémoire sans eux. Ce travail n'aurait pas été aboutit !

Dédicaces

À la mémoire de ma très chère grand-mère Fatima

Avant tout j'adresse ma plus profonde gratitude et tout mon amour à ma très chère mère qui a su me faire confiance et me soutenir en toutes circonstances qui n'a pas cessé de m'encourager durant toutes mes années d'études les mots ne suffiront pas et n'exprimeront pas tout ce que j'aimerai te dire. J'espère pouvoir te rendre une partie de ton amour tu es la personne la plus chère au monde.

J'aimerai dédier ce travail à mon père qui a été toujours présent sans ta confiance ta compréhension ton soutien et surtout la bonne éducation que tu nous as donné je ne serai jamais ce que je suis aujourd'hui. Tout mon respect et mon affection papa.

À mes chers frères Lounis, Liass, Youcef et Nadir

À mes chers cousins et cousines sans oublier mes oncles et tantes que j'aime.

À mes très chères cousines que j'aime beaucoup Diana et Vanessa

À mes très chers amis, pour leur soutien, leur aide et pour l'ambiance studieuse, fraternelle et sympathique qui a toujours régné entre nous.

À toi mon binôme, la plus gentille, compréhensive et patiente Aicha ainsi qu'à toute ta famille.

À toute la promotion Biochimie appliquée 2014-2015.

Fatima .M

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

A mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi, « Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier ».

A mon très chère frère, Loucif pour son encouragement et son soutien.

A toute ma grande famille, oncles, tantes, cousins et cousines sans exception.

A tous mes amis (es).

A mon binôme et amie Fatima qui ma accompagner tout le long de mes études.

A tous ceux qui me connaissent

A ceux qui ne sont plus là avec nous, mais qui sont toujours présents dans notre cœur et notre mémoire, à mon très chère Zizi Allah yerhimou.

A toute la promotion Master 2 biochimie appliquée 2014-2015.

AICHA

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION..... 1

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. MALADIE DE LA GOUTTE 3

I.1.1. DEFINITION 3

I.1.2. HISTORIQUE DE LA GOUTTE 3

I.1.3. ACIDE URIQUE ET HYPERURICEMIE 4

I.1.4. FACTEURS DE RISQUE DE LA GOUTTE 5

I.1.4.1. AGE ET SEXE 5

I.1.4.2. ALIMENTATION 5

I.1.4.3. FACTEURS GÉNÉTIQUES 5

I.1.4.4. AUTRES FACTEURS 6

I.1.5. CLASSIFICATION CLINIQUE..... 6

I.1.5.1. GOUTTE AIGUE..... 6

I.1.5.2. GOUTTE CHRONIQUE..... 7

I.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GOUTTE 7

I.2.1. ASPECT DES CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE 7

I.2.2. INFLAMMATION AIGUE 8

I.2.3. MÉCANISMES DE L'INFLAMMATION AIGUE..... 9

I.2.3.1. DÉCLENCHEMENT DE L'ACCÈS AIGU 9

I.2.3.2. INFLAMMASOME ET IMMUNITÉ INNÉE 10

I.2.3.3. AMPLIFICATION DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE..... 11

I.2.3.4. RÉSOLUTION SPONTANÉE DE L'INFLAMMATION AIGUE..... 11

I.3. TRAITEMENTS SYNTHÉTIQUES DE L'ARTHRITE GOUTTEUSE 12

I.3.1. TRAITEMENT DE LA PREMIÈRE INTENTION 13

I.3.1.1. LA COLCHICINE..... 13

I.3.1.2. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS 14

I.3.2. TRAITEMENT DE LA DEUXIÈME INTENTION 15

I.3.2.1. INHIBITEURS DE LA XANTHINE OXYDASE..... 15

I.3.2.2. ANTI-INTERLEUKINE 1 15

I.4. TRAITEMENTS NATURELS DE L'ARTHRITE GOUTTEUSE 16

I.5. PRÉSENTATION DE *PISTACIA LENTISCUS* 17

I.5.1. ÉTUDE BOTANIQUE DE L'ESÈCE *PISTACIA LENTISCUS*..... 17

I.5.2. UTILISATION TRADITIONNELLE	18
I.5.3. ETUDE CHIMIQUE DE L'ESPECE <i>PISTACIA LENTISCUS</i>	19
I.5.4. ACTIVITES BIOLOGIQUES DE LA PLANTE	20

CHAPITRE II : MATERIEL & METHODES

II.1. MATERIEL.....	23
II.1.1. MATERIEL DIVERS	23
II.1.2. PRODUITS CHIMIQUES.....	23
II.1.3. MATERIEL VEGETAL.....	23
II.1.4. ANIMAUX DE LABORATOIRE.....	24
II.2. METHODES	24
II.2.1. SECHAGE, BROUAGE ET TAMISAGE	24
II.2.2. OBTENTION DES DIFFERENTS EXTRAITS DE <i>PISTACIA LENTISCUS</i>	25
II.2.2.1. PROTOCOLE D'EXTRACTION A PARTIR DE FEUILLES ET ECORCES DES RACINES DE <i>PISTACIA LENTISCUS</i>	25
II.2.2.2. PROTOCOLE D'EXTRACTION A PARTIR DES GRAINES DE <i>PISTACIA</i> <i>LENTISCUS</i>	26
II.2.3. FORMATION DES CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE (UMS).....	26
II.2.4. INDUCTION DE L'INFLAMMATION PAR CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE CHEZ LES SOURIS.....	27
II.2.5. ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE.....	29
II.2.6. TEST DE CONFIRMATION DE LA TOXICITE AIGUE	29
II.2.7. EVALUATION STATISTIQUE.....	29

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. RESULTATS	30
III.1.1. EXTRACTION DES COMPOSES PHENOLIQUES	30
III.1.2. RESULTATS DU MODEL DE L'ARTHRITE GOUTTEUSE INDUITE PAR LES CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE (UMS).....	31
III.1.3. EFFET DES EXTRAITS ETHANOLIQUE ET AQUEUX DES FEUILLES DE <i>PISTACIA LENTISCUS</i> SUR L'INFLAMMATION (ŒDEME) INDUITE PAR LES UMS	32
III.1.4. EFFET DES EXTRAITS ETHANOLIQUE ET AQUEUX DES ECORCES DES RACINES DE <i>PISTACIA LENTISCUS</i> SUR L'INFLAMMATION (ŒDEME) INDUITE PAR LES UMS.....	34
III.1.5. EFFET DES EXTRAITS ETHANOLIQUE ET AQUEUX DES GRAINES DE <i>PISTACIA LENTISCUS</i> SUR L'INFLAMMATION (ŒDEME) INDUITE PAR LES UMS	35
III.1.6. EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUE.....	39
III.1.6.1. TAUX DE MORTALITE	39

III.1.6.2. COMPORTEMENT DES ANIMAUX ET SIGNES DE TOXICITE	40
III.1.6.3. EVOLUTION PONDERALE.....	40
III.1.6.4. EVALUATION DE LA QUANTITE DE NOURRITURE ET LE VOLUME D'EAU CONSOMMES	41
III.1.6.5.MASSE RELATIVE DES ORGANES	42
III.2. DISCUSSION	44
CONCLUSION.....	53
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	55
ANNEXES	

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ABCG2**: ATP-binding cassette sub-family G member 2.
- **ABTS**: 2,2 -azino-bis 3-ethylbenzthiazoline-sulfonic acid diammonium salt
- **AcOEt** : Acétate d'éthyle
- **AINS**: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdienne.
- **AP-1**: Apolipoprotéine-1.
- **C5-a**: Complement 5 a.
- **CMC**: Carboxy Methyl Cellulose.
- **COX-1**: Cyclo-oxygénase1.
- **COX-2**: Cyclo-oxygénase 2.
- **DPPH**: 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl
- **EP**: Eau Physiologique.
- **GLUT9**: Glucose Transporter 9.
- **H₂O₂**: Peroxyde d'hydrogène.
- **HCl**: Chlorure d'hydrogène.
- **HGPRT**: Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase.
- **HPLC**: Chromatographie liquide à haute performance.
- **ICE**: Interleukine-Convertig enzyme.
- **IgG** : Immunoglobuline de type G.
- **IL-6**: Interleukine-6
- **Kg**: Kilogram.
- **Mg**: Miligramme.
- **MIP-1** : Macrophage inflammatory protein-1 .
- **mm**: Milimetre.
- **NaOH**: Hydroxyde de sodium.
- **NFκB**: Nuclear Factor κ B.
- **NLRs**: NOD-Like receptors.
- **PEE**: Pistacia Ethanolique Ecorce.
- **PEF**: Pistacia Ethanolique Feuille.
- **PGE2**: Prostaglandine 2.

- **PNN**: Polynucleaire neutrophyle.
- **ERO**: Espèces réactives de l'oxygène.
- **SEM**: Standard error of mean.
- **SLC2A9**: Solute Carrier family 2 member 9.
- **TCP**: Le tubule contourné proximal.
- **TGF-** : Transforming Growth Factor .
- **TNF-** : Tumor Necrosis Factor-alpha.
- **UMS**: Cristaux d'Urate Monosodique.
- **XDH**: Xanthine déshydrogénase.
- **XO**: Xanthine oxydase.
- **XOR**: Xanthine oxydoréductase.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : A: Arthrite aiguë de la première articulation métatarsophalangienne du gros orteil gauche. B : Goutte tophacée.....	7
Figure 2 : Aspect des cristaux d'urate monosodique (UMS).....	8
Figure 3 : Représentation schématique de l'inflammation uratique au cours du temps	8
Figure 4 : La crise de goutte : de l'initiation à la résolution.	12
Figure 5 : Structure chimique de la colchicine.....	13
Figure 6 : Structure de l'indométacine.....	14
Figure 7 : Distribution géographique de <i>Pistacia lentiscus</i> , Noir : <i>Pistacia lentiscus</i> (sous espèce : <i>emarginata</i>), Vert : <i>Pistacia lentiscus</i> (sous espèce : <i>lentiscus</i>).....	18
Figure 8 : Photographies des feuilles (a), des graines (b) et des écorce des racines (c) de <i>P.lentiscus</i>	24
Figure 9 : Schéma récapitulatif des étapes du procédé d'extraction.....	25
Figure 10 : Schéma récapitulatif des étapes du procédé d'extraction des graines.	26
Figure 11 : Illustration des techniques de manipulation utilisées.....	27
Figure 12 : Effet de l'indométacine et de la colchicine sur l'œdème de patte de souris, induit par les cristaux d'urate monosodique (UMS).....	31
Figure 13 : Photographie des pattes de souris	32
Figure 14 : Effet des extraits éthanolique (a) et aqueux (b) des feuilles de <i>Pistacia lentiscus</i> , de l'indométacine et de la colchicine sur l'œdème de patte de souris, induit par les cristaux d'urate monosodique (UMS).....	33
Figure 15 : Effet des extraits éthanolique (a) et aqueux (b) de l'écorce des racines de <i>Pistacia lentiscus</i> , de l'indométacine et de la colchicine sur l'œdème de patte de souris, induit par les cristaux d'urate monosodique (UMS)..	34
Figure 16 : Effet des extraits éthanolique (a) et aqueux (b) des graines de <i>Pistacia lentiscus</i> , de l'indométacine et de la colchicine sur l'œdème de patte de souris induit par les cristaux d'urate monosodique (UMS).....	36
Figure 17 : Photographie des pattes de souris traitées avec les extraits de <i>P.lentiscus</i>	38
Figure 18 : Variation du poids corporel des souris durant le test de la toxicité aiguë.	41
Figure 19 : Evaluation de la quantité de la nourriture consommé durant le test de la toxicité aiguë.	41
Figure 20 : Evaluation de la quantité d'eau consommé durant le test de la toxicité aiguë.	42
Figure 21 : Photographies des organes de souris traitées par les différents extraits, après la dissection.....	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Exemple de quelques composés de plantes médicinales utilisées, dans le cas de l'arthrite goutteuse.....	16
Tableau II : Taxonomie de <i>Pistacia lentiscus</i>	17
Tableau III : Différents traitements appliqués dans le modèle d'induction de l'inflammation par les cristaux d'urate monosodique.....	28
Tableau IV : Taux d'extraction des extraits des différentes étapes du protocole d'extraction	30
Tableau V : Pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par les UMS, en présence des différents extraits éthanoliques et aqueux de <i>Pistacia lentiscus</i> (feuilles, écorce des racines et graines) et des molécules de référence (colchicine et indométacine).	37
Tableau VI : Mortalité après administration d'une dose unique de différents extrait éthanoliques de <i>Pistacia lentiscus</i>	39
Tableau VII : Suivi des signes de comportements de souris, après administration orale unique (2g/kg) des extraits des différentes parties de <i>Pistacia lentiscus</i>	40
Tableau VIII : Poids absolus des organes de souris après traitement avec une dose unique des différents extraits de <i>P.lentiscus</i>	43

INTRODUCTION

L'inflammation articulaire déclenchée par des microcristaux d'urate monosodique (UMS), ou crise de goutte, est l'archétype de la réaction inflammatoire aiguë, connue depuis l'antiquité avec les descriptions classiques de la podagre par Hippocrate. Il s'agit d'une inflammation mettant en jeu une réaction de défense de l'organisme, qui fait appel essentiellement, à l'immunité innée. Les particularités cliniques d'un accès aigu microcristallin, depuis son déclenchement brutal, son acmé rapide et son auto-limitation dans le temps, ont fait l'objet de nombreuses études expérimentales chez l'Homme, y compris, *in vivo*, et chez l'animal pour en comprendre les mécanismes. Ces connaissances pathogéniques sont désormais associées au développement des thérapeutiques de l'inflammation aiguë (Lioté, 2011).

Le traitement de l'arthrite goutteuse repose sur la colchicine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme médicaments prescrits en première intention, et qui ont un effet sur la cyclooxygénase 2 et sur l'interleukine . Cependant, l'approche thérapeutique par ces traitements synthétiques entraîne à long terme chez les patients, des effets indésirables engendrant de graves conséquences, telles que la toxicité rénale, la toxicité gasro-intestinale et ainsi de suite, limitant toujours leurs utilisation. Ainsi, l'utilisation de composés phytochimiques s'avère utile et sans effets secondaires (Wallace, 1974).

En effet, depuis la nuit des temps, les hommes se sont soignés avec les plantes qu'ils avaient à leur disposition contre les maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria. C'est l'expérience où les gens apprécient les vertus apaisantes et analgésiques des plantes, qui a guidé la médecine traditionnelle, à employer une plante plutôt qu'une autre. (Iserin, 1996).

Les vertus des plantes doivent leurs activités biologiques aux métabolites secondaires. Au fil des décennies de recherche, ont caractérisé que les polyphénols sont répandus dans tout l'appareil végétatif des plantes. Ainsi ces molécules actives représentent leurs effets bénéfiques pour la santé, notamment comme agent anti-inflammatoire, anti-cancéreux, antioxydant, et neuroprotecteurs (Beta *et al.*, 2005 ; Kamatou *et al.*, 2009) .

Parmi l'inventaire des plantes médicinales, nous avons choisi d'étudier *Pistacia lentiscus*, pour l'originalité de sa prescription actuelle. Elle fait partie des plantes médicinales, qui sont en usage depuis l'Antiquité et qui, au travers des siècles a pu garder une place dans l'inventaire des remèdes des Tradipraticiens de tout le bassin méditerranéen (**Ljubuncic, 2005**).

Le présent travail consiste à évaluer l'efficacité des extraits éthanoliques et aqueux des différentes parties de *Pistacia lentiscus* (feuille, graine et écorce des racines) dans le traitement de l'arthrite goutteuse, et à évaluer la toxicité des extraits éthanoliques des différentes parties de la plante, *in vivo*.

I.1. MALADIE DE LA GOUTTE

I.1.1. DEFINITION

La goutte est une arthrite inflammatoire qui résulte essentiellement d'une hyperuricémie chronique (Scott, 1987). Quand une sursaturation en urate est atteinte, des cristaux d'urate monosodique se forment dans l'articulation (Bardin, 2007a). Ces derniers sont responsables de manifestations cliniques très variées ; à court terme, ils provoquent des accès articulaires aigus, cependant, au long cours, on observe une disparition progressive des périodes entre les crises liée, à la constitution de dépôts d'UMS au niveau tissulaires (intra-articulaires, périarticulaires, osseux et cutanés) et au niveau des liquides extracellulaires, conduisant progressivement à une goutte chronique (Punzi et Oliviero 2007).

I.1.2. HISTORIQUE DE LA GOUTTE

La goutte est une arthrite métabolique connue depuis l'antiquité. Des médecins grecs, lui donnaient le nom de podagre qui signifie : prise au piège par le pied. Parmi eux, Hippocrate notait sa prédilection pour l'homme et l'influence de l'hérédité et de la suralimentation. C'est vers le IX^{ème} siècle que le mot « goutte » apparaît pour expliquer qu'un poison contenu dans les humeurs « pénètre goutte à goutte dans les jointures » (Guilbert, 1820).

Au XIX^e siècle, le physicien Garrod, a montré dans son livre « *The nature and treatment of gout and rheumatoid gout* », que le sérum des goutteux contenait une substance : l'acide urique, pouvant pénétrer dans les articulations et conduire à leur inflammation, et s'accumuler dans d'autres tissus pour former des tophus (Garrod, 1859).

Cependant, le rôle de l'hyperuricémie dans le déclenchement de l'accès goutteux continua, à être mis en doute et c'est seulement en 1961 que les américains Mc Carthy et Hollander redécouvrirent dans le liquide synovial de l'arthrite goutteuse des microcristaux d'urate de sodium, dont l'injection intra-articulaire chez l'animal et chez l'Homme reproduisait l'inflammation aiguë (Mc-Carthy et Hollander, 1962).

Malgré que le caractère souvent héréditaire de la goutte est reconnu, la nature de la ou des perturbations du métabolisme des purines à l'origine de l'hyperuricémie reste inconnue, excepté dans le cas d'enzymopathie rares. L'une d'entre elles a été décrite chez l'enfant par **Lesch et Nyhan (1964)**. Trois ans plus tard, **Seegmiller et ses collaborateurs (1967)** ont découvert que la maladie de Lesch et Nyhan était due à un déficit total ou quasi-total d'activité d'une enzyme, l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (HGPRT), qui lorsqu'il est partiel, peut être cause de goutte sévère de l'adulte jeune.

I.1.3. ACIDE URIQUE ET HYPERURICEMIE

L'acide urique est un acide faible (pKa 5,8), présent sous forme d'urate (forme ionisée), à pH physiologique (**Ea, 2011a**). Il est classiquement libre, mais une partie de l'urate plasmatique peut être lié à des protéines plasmatiques, en particulier l'albumine et plus fortement, à l'alphaglobuline (**Alaoui et al., 2010**).

Les taux d'acide urique sanguins sont maintenus à des niveaux stables grâce à l'équilibre entre le métabolisme des purines et l'élimination du produit de dégradation (**Boileau et al., 2007**). En effet, l'acide urique correspond au catabolite ultime des purines. Il provient de trois sources différentes :

- Le catabolisme des acides nucléiques alimentaires : l'acide urique ainsi formé est absorbé par la muqueuse intestinale et gagne la circulation générale ;
- La dégradation des acides nucléiques cellulaires : lors de la mort cellulaire se produit un catabolisme des acides nucléiques, responsable d'une production non négligeable d'acide urique ; et
- La purinosynthèse *de novo*, qui constitue la principale source d'acide urique.

Les purines étant difficiles à synthétiser, plusieurs voies enzymatiques permettent, durant leur dégradation, de les récupérer pour les réutiliser. L'acide urique est essentiellement éliminé par le rein (**Cotten et al., 2013**).

Lorsque les concentrations d'urate augmentent dans les liquides biologiques, les urates peuvent cristalliser dans les tissus sursaturés, principalement dans et autour des articulations, mais aussi dans la peau ou d'autres structures comme les ligaments voire l'os.

Les propriétés physicochimiques des UMS conduisent à la précipitation dans les liquides biologiques (**Lioté et Ea, 2007 ; Ea, 2011a**). La presque totalité des goutteux ont une hyperuricémie supérieur à 70mg/l. Au-dessus de cette valeur, le risque de goutte augmente avec l'uricémie et devient important pour des valeurs supérieures à 90 mg/l (**Bardin, 2007a**).

Outre le degré de l'hyperuricémie, le risque de goutte dépend aussi de sa durée, car plusieurs années d'hyperuricémie sont nécessaires pour qu'une goutte survienne (**Bardin, 2007a**).

I.1.4. FACTEURS DE RISQUE DE LA GOUTTE

En plus de l'hyperuricémie, de multiples facteurs de risques peuvent interagir dans la survenue et le développement de la goutte.

I.1.4.1. AGE ET SEXE

L'uricémie et le risque de goutte varie physiologiquement en, fonction de l'âge et du sexe. Selon des études épidémiologiques, le risque de développer une goutte est plus élevé chez l'homme que chez la femme. Indépendamment du sexe, la prévalence de la goutte tend à augmenter avec l'âge (**Saag et Choi, 2006**).

I.1.4.2. ALIMENTATION

L'alimentation joue un rôle incontestable. Le risque de survenue de goutte est corrélé à des apports importants de purines animales (viandes, fruits de mer, poissons) et à la consommation de bière, d'alcools forts ou de sodas sucrés (**Berthélémy et al., 2014**).

I.1.4.3. FACTEURS GENETIQUES

Les études d'association à l'échelle du génome entier pour les gènes régulant les concentrations sériques d'urates ont identifié deux gènes régulateurs majeurs de l'hyperuricémie : le transporteur de fructose SLC2A9 (Glut9) et le transporteur sécréteur d'urate dans le tubule proximal. Ces transporteurs sont exprimés par les cellules du tubule contourné proximal (TCP). SLC2A9 et ABCG2 ont tous deux été associés à la goutte dans les populations polynésiennes et caucasiennes, comme décrit par **Merriman et ses collaborateurs (2010)**.

I.1.4.4. AUTRES FACTEURS

Certaines pathologies telles que l'insuffisance rénale chronique, les risques cardiovasculaires, les dyslipidémies et le syndrome métabolique (incluant l'hypertension artérielle et l'obésité) favorisent le développement de la goutte (**Bardin, 2007a ; Boileau, 2007 ; Alaoui et al., 2010**).

En outre, la prise de certains médicaments peut déclencher une crise : les diurétiques, l'aspirine et les dérivés salicylés à faible dose, qui, aux doses inférieures à 3 g/jour, diminuent la clairance de l'acide urique, la ciclosporine et les chimiothérapies anticancéreuses (**Berthélémy et al., 2014**).

Ainsi, d'autres facteurs de risque de la maladie goutteuse existent, notamment un traumatisme local provoqué par le port de chaussures serrées ou une marche prolongée, la mise en place, sans prévention, d'un traitement hypouricémiant par colchicine, une intervention chirurgicale, des infections aiguës et les suites d'un infarctus du myocarde (**Berthélémy et al., 2014**).

I.1.5. CLASSIFICATION CLINIQUE

La goutte se manifeste sous deux formes cliniques, l'accès aigu et la goutte tophacée chronique. Ces deux phases sont précédées d'une phase d'hyperuricémie asymptomatique qui, dans 90 % des cas, n'évolue pas vers une goutte symptomatique (**Cotten et al., 2013**).

I.1.5.1. GOUTTE AIGUE

Elle se caractérise par une apparition souvent nocturne, rapide (6–12 heures) de douleurs intenses, violentes, généralement mono-articulaires (85 % des cas). L'articulation touchée présente un ensemble complet de stigmates inflammatoires avec une importante tuméfaction douloureuse intense, associée à une chaleur locale et un érythème marqué comparable à une cellulite, laissant parfois place à une desquamation. Des signes inflammatoires généraux peuvent être associés avec parfois une fièvre jusqu'à 39°C (**Punzi et Oliviero, 2007**).

La première poussée correspond typiquement à une monoarthrite aiguë. Elle touche particulièrement la première métatarso-phalangienne, mais peut atteindre les autres articulations des membres inférieurs. Cette manifestation initiale, présente chez plus de la moitié des goutteux, traduit en fait l'accumulation de cristaux d'urate dans l'ensemble des tissus (Schlienger, 2011).

I.1.5.2. GOUTTE CHRONIQUE

Après plusieurs années de développement et en l'absence de traitement adapté, se développe la goutte tophacée chronique (Cotten *et al.*, 2013). À ce stade, l'atteinte est polyarticulaires, touchant les membres inférieurs et supérieurs. Les lésions sont destructrices, articulaires et osseuses, dues au développement de tophus accumulateurs d'urates. Des lésions érosives sévères contrastant avec un espace articulaire préservé, ainsi que des dépôts de tophus au niveau des tendons extenseurs des mains et des pieds (Figure 1), des bourses olécrâniennes et patellaires et au niveau du pavillon de l'oreille (hélix) (Schlienger, 2011).

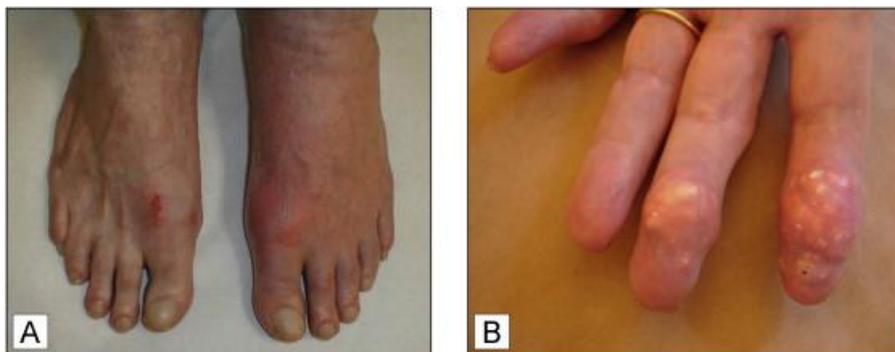


Figure 1 : (A): Arthrite aiguë de la première articulation métatarsophalangienne du gros orteil gauche. (B) : Goutte tophacée (Schlienger, 2011).

I.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GOUTTE

Les connaissances pathogéniques et génétiques relatives à l'inflammation goutteuse ont pu évoluer ces dernières années, grâce à de nombreuses expériences sur des modèles animaux.

I.2.1. ASPECT DES CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE

Les cristaux d'urate monosodique ont habituellement une forme d'aiguille ou de fin bâtonnet aux extrémités effilées et à biréfringence forte et négative (Figure 2) (Damiano et Bardin, 2004).

La cristallisation peut être modulée par des agents favorisant la nucléation comme le collagène insoluble, la chondroïtine sulfate, les protéoglycanes, des fragments de cartilage ou d'autres cristaux et amas de fibrines (Ea, 2011b). Aussi, les dépôts d'UMS dépendent des variations de pH, de la température, de la vascularisation, de l'hydratation des tissus et de la concentration en cations (Alaoui *et al.*, 2010).



Figure 2 : Aspect des cristaux d'urate monosodique (UMS) (Damiani et Bardin, 2004).

I.2.2. INFLAMMATION AIGUE

Ces dépôts, en entrant en interaction avec les diverses cellules articulaires, sont à l'origine d'une inflammation. Les cellules articulaires concernées sont : les synoviocytes, les macrophages, les cellules endothéliales et les leucocytes infiltrants (Alaoui *et al.*, 2010). La conception physiopathologique actuelle de l'accès goutteux fait intervenir trois phases :

- Une phase initiatrice, brutale, faisant suite à la formation et à la présence de microcristaux d'urate monosodique (UMS) ;
- Une phase d'amplification et de prolongation ;
- et une phase de résolution spontanée (Figure3) (Alaoui *et al.*, 2010).

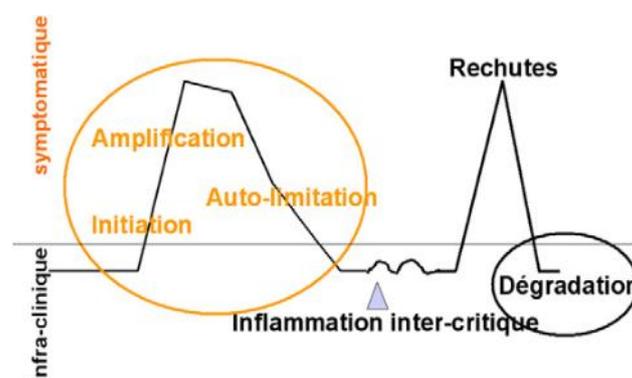


Figure 3 : Représentation schématique de l'inflammation uratique au cours du temps (Lioté, 2011).

I.2.3. MECANISMES DE L'INFLAMMATION AIGUE

Des études centrées surtout sur l'inflammation uratique, permettent de mieux comprendre l'initiation et la résolution des crises de goutte. Elles mettent en avant l'immunité innée et le complexe inflammasome (**Popa-Nita et al., 2009**).

La réaction inflammatoire microcristalline, en particulier la crise de goutte, se caractérise par un début brutal, une fièvre souvent élevée et des frissons avec, biologiquement, une augmentation sérique des protéines de l'inflammation et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN). Elle résulte des interactions entre ces cristaux et les synoviocytes de type B (fibroblastiques), les synoviocytes de type A (macrophagiques) et les leucocytes infiltrants, tels que les monocytes. Ces interactions s'effectuent dans un environnement cytokinique pro-inflammatoire (interleukine IL-1 , TNF- (Tumor Necrosis Factor)) ou de chimiokines comme l'IL-8 (**Martinon et al., 2002 ; Schroder et Tschopp, 2010**). Certains de ces médiateurs induisent une infiltration massive de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans la cavité articulaire et provoquent leur activation, ce qui amplifie la réponse inflammatoire (**Pascual et al., 2013**).

I.2.3.1. DECLENCHEMENT DE L'ACCE AIGU

Il est provoqué soit par :

- ✓ Le détachement de cristaux d'urate monosodique du cartilage ou de la synoviale dans le liquide synovial ;
- ✓ Une sursaturation du liquide synovial en urate monosodique, ce qui aboutit à sa cristallisation (**Alaoui et al., 2010**).

Les cristaux d'urate de sodium ont une grande affinité pour les immunoglobulines de type G (IgG) et les protéines du complément qui leur confèrent un pouvoir pathogène. Leur phagocytose par les monocytes/macrophages ou leur interaction par le biais de récepteurs membranaires entraîne l'activation intracellulaire d'une protéine, l'inflammasome (NLRP3) (**Ea, 2011b**).

Il en résulte une production de divers médiateurs inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-8,...etc.), mais surtout une transformation de la pro-IL-1 inactive en IL-1 active. Cette cytokine est cruciale dans le développement et la progression de l'inflammation goutteuse. Elle stimule la production de cytokines inflammatoires et de chimiokines, qui recrutent, notamment des polynucléaires neutrophiles et amplifient ainsi la cascade inflammatoire aiguë (Ea, 2011b).

I.2.3.2. INFLAMMASOME ET IMMUNITÉ INNÉE

Plusieurs équipes ont impliqué le système immunitaire inné et l'inflammasome dans la réponse aux cristaux d'UMS. L'activation de l'inflammasome stimule la voie de NF- κ B et d'AP-1 (Apolipoprotéine-1), facteurs de transcription qui sont à l'origine de la production de médiateurs inflammatoires et de chimiokines, comme la cyclooxygénase 2 (COX2), le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8 (Martinon *et al.*, 2006).

L'immunité innée est la première ligne de défense antimicrobienne. C'est une immunité naturelle dépendante, en grande partie, des cellules phagocytaires, telles que les monocytes, macrophages et PNN. Le rôle de l'immunité innée dans la réponse aux cristaux d'UMS a été conforté par plusieurs travaux. L'acide urique libéré par les cellules lésées précipitait sous forme de cristaux d'UMS. Ces derniers représentaient alors un signal de « danger » capable de stimuler la maturation des cellules dendritiques, ce qui augmentait leur fonction de présentation d'antigène et la réponse lymphocytaire T (Shi *et al.*, 2003 ; Abderrazak *et al.*, 2015).

Le rôle prépondérant de l'IL-1 β et de l'inflammasome dans des modèles d'inflammation péritonéale induite par les cristaux d'UMS, a pu être montré (Martinon *et al.*, 2006 ; Pétrilli et Martinon, 2007 ; Schroder et Tschopp, 2010 ; Jamilloux *et al.*, 2014). En effet, la production et l'activation de l'IL-1 β se font en trois étapes : production d'un précurseur ou pro-IL-1 β , via NF- κ B ; maturation du précurseur puis sécrétion. La maturation de la pro-IL-1 β en IL-1 β dépend de l'action d'une enzyme, la caspase-1 (ou Interleukin-converting enzyme ou ICE), dont l'activation se fait par la famille des récepteurs NOD-like (NOD-like receptors ou NLRs). Ces derniers sont des récepteurs intracellulaires, qui détectent les microbes et appartiennent au système immunitaire inné (Martinon *et al.*, 2006).

Certains NLRs comme la protéine contenant NACHT-LRR-PYD (NALP3 ou cryopyrine) forment un complexe appelé inflammasome, qui va activer la caspase-1, ce qui induit la production d'IL-1 (Martinon, 2010). Cet effet est inhibé par la colchicine et nécessite donc, une phagocytose des cristaux. L'IL-1 induite se lierait ensuite à ces récepteurs pour stimuler, en retour la production d'autres cytokines inflammatoires et de chémokines (Joosten, 2010 ; Ea, 2011b).

I.2.3.3. AMPLIFICATION DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

Bien que les PNN occupent une place centrale dans la réaction inflammatoire déclenchée par les cristaux d'UMS, les mastocytes appartiennent aussi au système immunitaire naturel. Ils peuvent sécréter leurs granules préformés qui contiennent de l'histamine, des cytokines inflammatoires, telles que l'IL-1 et le TNF- α , et entraîner ainsi une activation des cellules endothéliales et favoriser le recrutement des PNN (Martinon *et al.*, 2002).

Celui-ci dépend de l'interaction cellules endothéliales-PNN, via les protéines d'adhésion E-sélectine et P-sélectine, et de nombreuses chimiokines, telles que l'IL-8 et MIP-1 (Macrophage inflammatory protein-1). Les PNN intra-articulaires sont attirés par un gradient de chémoattractants, tels que le complément C5a et l'IL-8. L'interaction PNN-cristaux et la phagocytose de ces derniers sont à l'origine de l'amplification du phénomène inflammatoire (Alaoui *et al.*, 2010 ; Ea, 2011b).

I.2.3.4. RESOLUTION SPONTANEE DE L'INFLAMMATION AIGUE

L'accès aigu est spontanément résolutif en quelques jours. Les mécanismes, encore imparfaitement connus, seraient :

- ✓ Des modifications du revêtement protéique des cristaux (IgG, présentes à la surface des cristaux remplacées par de l'ApoE), les rendant incapables de déclencher une réponse inflammatoire (Lioté *et al.*, 1996 ; Lioté et Ea, 2007);
- ✓ Une transformation physiologique des monocytes en macrophages. Ce switch s'accompagne d'une perturbation de la production des cytokines pro-inflammatoires et d'une production accrue de cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et surtout TGF- β (Transforming Growth Factor)) (Lioté *et al.*, 1996) ;

- ✓ Dissolution des cristaux par le superoxyde produit par les neutrophiles ;
- ✓ L'apoptose des polynucléaires neutrophiles et leur phagocytose par les macrophages (Lioté et Ea, 2007 ; Pétrilli et Martinon , 2007 ; Cotten *et al.*, 2013).

La figure ci-dessus résume les différentes étapes de l'inflammation induite par les UMS.

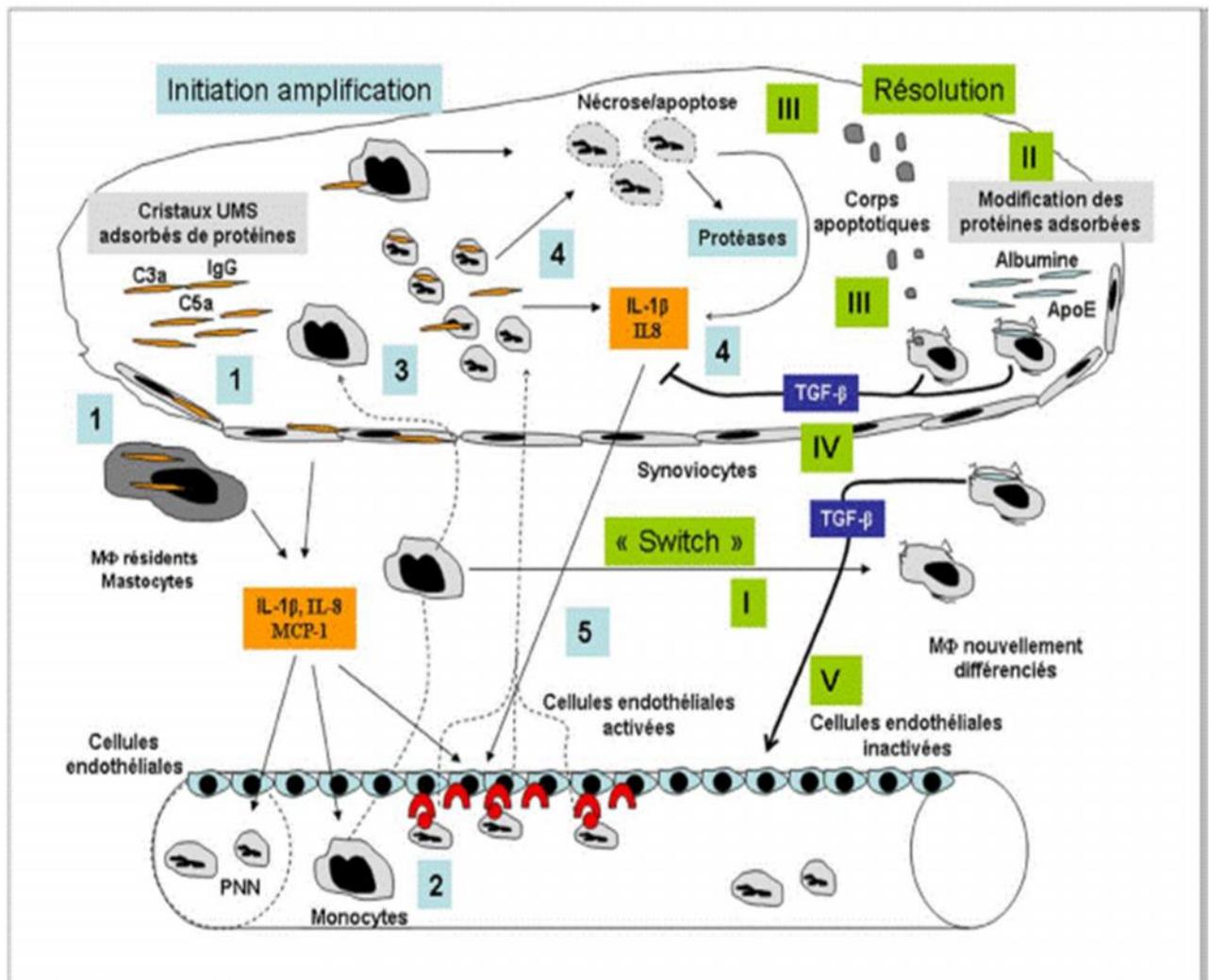


Figure 4 : Crise de goutte : de l'initiation à la résolution (Ea, 2011b).

I.3. TRAITEMENTS SYNTHETIQUES DE L'ARTHRITE GOUTTEUSE

Le traitement de la goutte a bénéficié ces dernières années de plusieurs nouveautés. En effet, à partir de ces données pathogéniques, on comprend les mécanismes d'action des principaux traitements : inhibition des fonctions des PNN, des monocytes et des cellules endothéliales, inhibition des PGE2 et COX et de la voie de l'IL-1 (Lioté, 2011b).

I.3.1. TRAITEMENT DE LA PREMIERE INTENTION

I.3.1.1. La colchicine

La colchicine est un alcaloïde liposoluble extrait de la graine du colchique (*Colchicum autumnale*), connue depuis l'antiquité (Baer, 1997 ; Delbeth *et al.*, 2014). Sa structure chimique est complexe, il s'agit d'une structure tricyclique composée d'un cycle benzénique porteur de trois groupements méthoxy, associé à deux cycles de sept carbones. C'est le troisième cycle, le cycle tropolonique, qui est responsable de l'activité anti-inflammatoire de la colchicine (Figure 5) (Chang et Malawista, 1975-1976).

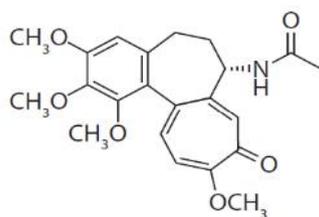


Figure 5 : Structure chimique de la colchicine (Barton *et al.*, 1945).

La colchicine est utilisée dans le traitement de la goutte pour son activité anti-inflammatoire, en entravant la phagocytose des cristaux d'UMS par les polynucléaires et indirectement en réduisant la production d'acide lactique, maintenant ainsi le pH locale, à des valeurs normales moins propice à la cristallisation. Par ailleurs, elle diminue la mobilité des polynucléaires, leur activité métabolique, leur pouvoir d'adhésion, leur chimiotactisme et la lyse de leur lysosome (Wallace, 1974).

Elle possède aussi de nombreuses autres propriétés, telles qu'une action sur l'agrégation plaquettaire, la libération des prostaglandines par les macrophages, la synthèse de collagène, le transport des lipides et la libération d'histamine par les mastocytes (Chang et Malawista, 1975-1976).

In vitro, dans des concentrations en micromolaire, la colchicine inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3 par les cristaux d'UMS, bloque la production de l'IL-1 (Martinon *et al.*, 2006).

Tandis qu'à des concentrations en nanomolaire, la colchicine module l'expression des protéines d'adhésion dans les cellules endothéliales, inhibe l'expression de L-selectine induite par IL-1, module la production et la maturation de cytokine (Cronstein *et al.*, 1995), supprime l'expression de NFκB (Jackman *et al.*, 2009) et inhibe la production des anions superoxyde, en réponse aux cristaux d'UMS (Roberge *et al.*, 1996, Chia *et al.*, 2008).

La principale voie d'élimination de la colchicine et de ses dérivées est la voie biliaire puis fécale. Un taux élevé d'excrétion biliaire associé à une forte fixation, au niveau de la muqueuse intestinale explique les effets secondaires de la colchicine (Wallace, 1974).

I.3.1.2. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens comprennent les pyrazolés (Phénylbutazone, Butazolidine) et les salicylés qui ont une action sur la phase initiale de l'inflammation et principalement l'indométacine et ses dérivés qui ont un effet sur la phase initiale et les phases tardives de l'inflammation. Ils inhibent la cyclo-oxygénase, enzyme qui permet la production de prostaglandine, à partir de l'acide arachidonique (Nicolas *et al.*, 2001 ; Alaoui *et al.*, 2010).

❖ INDOMÉTACINE (DERIVÉS DE L'INDOLE, INDOCID)

L'indométacine, acide chlorobenzoyl methoxymethyl indol acétique (Figure 6), est un anti inflammatoire synthétisé par Shen aux Etats-Unis en 1962. Il est, de plus, antalgique, antipyrétique et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (Nicolas *et al.*, 2001).

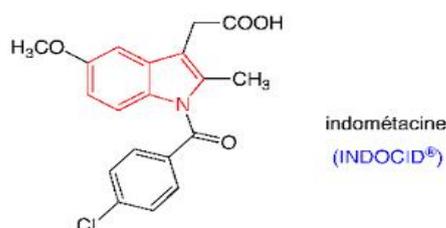


Figure 6 : Structure de l'indométacine (Noreen *et al.*, 1998).

L'indométacine empêche la synthèse des prostaglandines et antagonise leur action sur les vaisseaux et les fibres lisses (Lioté et Bardin, 2007).

Elle inhibe les deux isoformes de la cyclo-oxygénase, COX1 et COX2. COX1, cyclo-oxygénase constitutive, son inhibition entraîne les ulcérations et les saignements de la muqueuse gastrique. COX2, cyclo-oxygénase inductible par les cytokines, est augmentée dans les états inflammatoires. Elle détermine la production de prostaglandines inflammatoires, entraîne la vasodilatation, l'œdème et la douleur (**Baer, 1997**). L'inhibition spécifique de COX2 permet une action anti-inflammatoire en évitant les saignements gastriques (**Nicolas et al., 2001**).

I.3.2. TRAITEMENT DE LA DEUXIEME INTENTION

I.3.2.1. INHIBITEURS DE LA XANTHINE OXYDASE

L'allopurinol est un inhibiteur purinique compétitif de la xanthine oxydase. Il est le traitement de référence de la goutte chronique, absorbé au niveau du tractus gastro-intestinale avec une demie vie de 3 heures au moins dans le sérum (**Baer, 1997 ; Lioté et Bardin, 2007**).

A long terme, ce traitement peut aboutir à l'apparition d'effets secondaires marqués par des hypersensibilités cutanées (rache), insuffisances rénales et hépatites (**Ernst et Favel, 2009 ; Wang et al., 2010**). En cas d'échec réel ou d'allergie à l'allopurinol, il est nécessaire de passer aux uricosuriques, qui augmentent l'élimination urinaire de l'acide urique, cette classe regroupe le probénécide et le benzbromarone (**Alaoui et al., 2010**).

Récemment, un nouveau médicament de la famille des inhibiteurs non puriniques de la XO et de l'uricase, à savoir le Fébuxostat, qui est un dérivé de 2-arylthiazolé qui inhibant l'activité de la XO réduite et oxydée et bloquant ainsi, la production d'acide urique (**Lioté et Bardin, 2007**).

I.3.2.2. ANTI-INTERLEUKINE 1

Ces dernières années, l'évolution des connaissances de la physiopathologie de la goutte et du rôle central d'IL-1 donne lieu à une application thérapeutique par des anti IL-1 (canakinumab) ou par des antagonistes du récepteur d'IL-1 (Anakinra). Ces agents anti-IL1 sont apparus utiles pour traiter les patients ayant une réponse insuffisante, une contre indication ou une intolérance aux traitements usuels. Parmi ces médicaments l'anakinra, commercialisé sous le nom de Kinéret® (un antagoniste du récepteur d'IL-1) est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate (**Chauffier et al., 2009 ; Chen et al., 2010**).

L'association de divers effets indésirables des produits chimiques synthétiques, incluant la toxicité rénale, la toxicité ou l'altération gastro-intestinale, ...etc. limitent toujours leur utilisation clinique (Wei *et al.*, 2014). Des recherches modernes existent, pour tenter de découvrir les principes actifs des remèdes ancestraux anti-inflammatoires retrouvés dans des plantes médicinales.

I.4. TRAITEMENTS NATURELS DE L'ARTHRITE GOUTTEUSE

Des agents dérivés de plante, qui peuvent moduler l'expression des signaux inflammatoire, ont un grand potentiel contre l'arthrite. Ceux-ci incluent les flavonoïdes, les terpènes, les quinones, les catéchines, les alcaloïdes et les anthocyanes, qui sont connus comme des agents anti-inflammatoires. Une partie de ces polyphénols, ont été déjà testée pour le traitement de l'arthrite goutteuse (Khanna *et al.*, 2007).

Le tableau ci-dessous illustre quelques exemples de plantes médicinales utilisées dans ce cas.

Tableau I : Exemple de quelques composés de plantes médicinales, utilisées dans le cas de l'arthrite goutteuse.

Composé	Plante	Effet sur l'inflammation	Référence
Curcuma	<i>Curcuma Longa</i>	Inhibition de NFkB et de COX-2	Deodhar <i>et al.</i>, 1980 Khanna <i>et al.</i>, 2007
Withanolide	<i>Withania Somnifera</i>	Effet stabilisant de la membrane lysosomiale	Rasool et Varalakshmi, 2006
Pycnogenol	<i>Pinus maritime</i>	Anti-inflammatoire	Peng <i>et al.</i>, 2012
Scopoletine	<i>Erycibe obtusifolia</i> Benth	Réduit le volume de l'œdème et inhibe la xanthine oxidase	Yao <i>et al.</i>, 2012
Resveratrol	<i>Vitis vinifera</i>	Inhibe l'activation de NFkB, diminue l'expression des agents inflammatoires	Shishodia <i>et al.</i>, 2006

Dans le but de rechercher des substances naturelles à effet anti-inflammatoire dans ce cadre, *Pistacia lentiscus* est parmi les plantes médicinales d'Algérie connue pour ses diverses applications en médecine traditionnelle, fera l'objet de notre étude.

I.5. PRESENTATION DE *PISTACIA LENTISCUS*

I.5.1. ETUDE BOTANIQUE DE L'ESPECE *PISTACIA LENTISCUS*

❖ DESCRIPTION DE LA PLANTE

Le lentisque est un arbuste sclérophylle de 1 à 3 mètres de hauteur, à odeur résineuse forte (Munné-Bosch et Penuelas, 2003). Ses feuilles sont persistantes, composées, possédant un nombre pair de folioles (4 à 10) d'un vert sombre (Ain-Lhout *et al.*, 2004).

Les fleurs sont unisexuées d'environ 3mm de large, se présentent sous forme de grappe et très aromatique. Les fleurs femelles sont vert jaunâtre et les fleurs males sont rouge foncé. Le fruit est une drupe de 3-4 mm de diamètre et de forme arrondie (Grundwag, 1976). Il est de couleur rouge au début, puis devient noirâtre à maturité (Verdu et Garcice-Fayos, 2000).

❖ CLASSIFICATION TAXONOMIQUE

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 II : Taxonomie de *Pistacia lentiscus* (Yaaqobi *et al.*, 2009 ; Ansari et Siddiqui, 2012).

Règne	Plantae
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Sapindales
Famille	Anacardiaceae
Genre	<i>Pistacia</i>
espèce	<i>Pistacia lentiscus</i>
Nom binominal	<i>Pistacia lentiscus</i> L

❖ REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE *PISTACIA LENTISCUS*

Le lentisque ou pistachier lentisque, est un arbuste poussant dans les garrigues et maquis des zones méditerranéennes (Figure 7) (Castola *et al.*, 2000). C'est une espèce thermophile, située de plus en plus dans les régions chaudes à basse altitude et dans les endroits ensoleillés abrités à moyenne altitude (<1100m au-dessus du niveau de la mer). Le lentisque est résistant à la fois au fortes gelées et à la sécheresse prolongée, se développe sur différents types de sols, mais préfère les terrains siliceux (Landau *et al.*, 2014).

Il est capable de supporter et accumuler du sel, ce qui explique probablement sa fréquence dans les zones côtières de la Méditerranée (Saadoun, 2005). En Algérie se retrouve plus précisément dans le bassin du Soummam, en association avec le pin d'Alep, le chêne vert et le chêne liège (Belhadj, 2001).

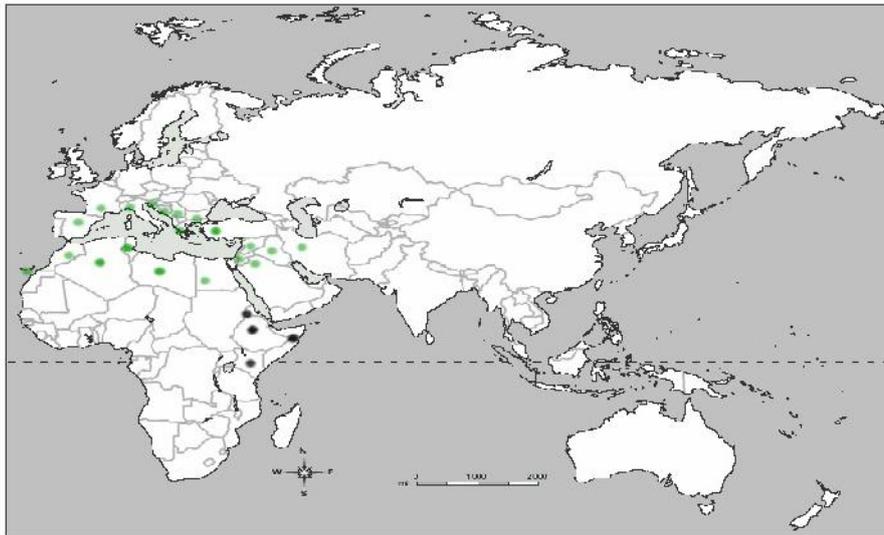


Figure 7 : Distribution géographique de *Pistacia lentiscus*, Noir : *Pistacia lentiscus* (sous espèce : *emarginata*), Vert : *Pistacia lentiscus* (sous espèce : *lentiscus*) (Al-Saghir, 2006).

I.5.2. UTILISATION TRADITIONNELLE

Les feuilles de tidikelt -le lentisque- sont utilisées en décoction pour traiter les diarrhées, les colites, les dysenteries (Brette, 2006), et pour traiter les enfants souffrant de toux quinteuse incessantes. Ce remède sert aussi pour les moutons qui souffrent de bronchites (Brette, 2006).

La résine, de sa part, connue sous le nom de mastic, s'écoule naturellement ou est obtenue par incision du tronc. Elle est utilisée contre les atteintes bronchiques et pulmonaires, contre les ulcères, les douleurs gastriques et abdominales, l'ictère, et comme diurétique (Hensel, 2008 ; Hammiche, 2014). Elle serait autrefois à maintenir les pansements et est utilisée pour coller les fausses barbes ou moustaches (Hensel, 2008).

Par ailleurs, l'huile fixe est utilisée pour le traitement des varices, la lourdeur des jambes, et des hémorroïdes (Brette, 2006). Les graines à maturation peuvent être préparées, en les faisant bouillir dans de l'huile d'olive. Le produit obtenu est utilisé pour une bonne cicatrisation des plaies et des brûlures. Elles servent aussi contre la diarrhée (Brette, 2006).

Enfin, l'arbre du lentisque a une grande racine qui est utilisées pour fabriquer des fourchettes, des cuillères, des louches, des pipes et d'autres objets, c'est un bois qui est un peu comme l'olivier : très résistant (Brette, 2006).

I.5.3. ETUDE CHIMIQUE DE L'ESPECE *PISTACIA LENTISCUS*

En raison de sa large utilisation en médecine traditionnelle, les différentes parties de *Pistacia lentiscus* ont fait l'objet de plusieurs études phytochimiques, afin d'identifier leurs principes actifs.

Les fruits de *Pistacia lentiscus* contiennent des anthocyanes, essentiellement : Cyanidine-3-O-glucoside, delphinidine-3-O-glucoside et cyanidine-3-O-arabinoside (Longo *et al.*, 2007). D'une autre part, deux polyphénols, notamment l'acide gallique et le pentagalloylglucose (Abdelwahed *et al.*, 2007), et l'acide digallique (Bhourri *et al.*, 2012) ont été isolés de l'extrait d'acétate d'éthyle de fruits de *Pistacia lentiscus*.

Par ailleurs, l'huile fixe de la même partie de cette plante, contient des acides gras monoinsaturé, principalement l'acide oléique, et contient également des stérols (-sitostérol, le campestérol, le cholestérol et le stigmastérol) (Trabelsi *et al.*, 2012).

Cependant, les composés caractéristiques de l'huile essentielle des fruits de lentisque sont des terpènes (monoterpènes et quelque sesquiterpènes), esters aliphatique, cétones et des composés phénoliques (thymol et carvacrol) (Grant *et al.*, 1990 ; Congiu *et al.*, 2002).

La composition chimique des feuilles de *Pistacia lentiscus* est caractérisée par la présence de flavonoïdes, qui constituent un important groupe de composés polyphénoliques, largement distribués dans le règne végétal, comme la catéchine, kaempferol-3-glucoside, quercétine-3-O glucoside, la lutéoline, la myricétine et des gallotannis de faible poids moléculaire, à savoir l'acide gallique et ses dérivés (Rodriguez *et al.*, 2013).

Une étude récente réalisée sur la composition chimique des feuilles de *Pistacia lentiscus*, a permis d'identifier par la chromatographie liquide à ultra performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UPLC-MS) des flavonols glycosyles (Myricétine-rutinoside, myricétine-glucoside, quercétine-glucoside, quercétine-rhamnoside) et cinq acides phénoliques (Glucogalin, acide gallique, l'acide quinique et ses dérivés galloyl) (Remila *et al.*, 2015).

Par ailleurs des études réalisées sur le mastic de *Pistacia lentiscus*, ont permis de montrer la présence d'un polymère le cis-1,4-poly-β-myrcene (Van den Berg *et al.*, 1998). Le mastic contient également une petite fraction d'huile essentielle (Papageorgiou *et al.*, 1997), et Une autre étude réalisée sur la gomme du mastic, a permis d'identifier un certain nombre de triterpénoïdes (Barton et Seoane, 1956 ; Marner *et al.*, 1991 ; Papageorgiou *et al.*, 1997).

I.5.4. Activités biologiques de la plante

Les études expérimentales effectuées sur cette plante ont mis en évidence différentes activités biologiques.

❖ **Activité antiulcéreuse**

L'évaluation de l'activité anti-ulcéreuse du mastic du tron de *Pistacia lentiscus*, a indiqué qu'il ya une réduction significative de l'intensité des lésions de la muqueuse gastrique a une dose orale de 500 mg/kg (Al said *et al.*, 1986). Récemment, cette activité a été révélée, en utilisant des extraits de feuilles de cette plante (Dellai *et al.*, 2013).

❖ **Activité hépatoprotectrice**

Les observations après administration orale de l'extrait aqueux des feuilles de *Pistacia lentiscus* (à la fois bouillie et non bouillie) à des rats (rats intoxiqués par un mélange de CCl₄ et de l'huile d'olive par voie intraperitonéale), ont démontré que cet extrait exerce une activité antihépatotoxique en réduisant l'activité des trois enzymes hépatiques (phosphatase alcaline (ALP), alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST)) et le taux de bilirubine dans le sang (**Janakat et Al-Marie, 2002**).

❖ **Activité antimicrobienne et antifongique**

Plusieurs études ont été rapportées sur l'étude antimicrobienne et antifongique. En effet, l'extrait aqueux des feuilles enrichi en flavonoïdes, ainsi que l'huile essentielle de cette partie de la plante, ont marqué un effet inhibiteur contre *Salmonella aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella enteritidis* (**Hayder et al., 2005**).

Il a été démontré que l'extrait d'acétate d'éthyle de la gomme du mastic de *Pistacia lentiscus* a une activité antimicrobienne plus significative contre *S. mutans* et *Streptocoques mutans*, *in vitro*, et *in vivo*, démontrant ainsi son utilisation dans la prévention des caries, et qui a été confirmée dans une étude clinique sur 25 bénévoles à paradonte sain (**Aksoy et al., 2006**).

De plus, les extraits bruts obtenus à partir des feuilles de *Pistacia lentiscus*, ont inhibé de manière significative la croissance de deux champignons pathogènes agricoles, *P.ultimum* et *Rhizoctania solani* (**Kordali et al., 2003**).

❖ **Activité antioxydante**

L'activité anti-oxydante de l'acide digallique, obtenue à partir du fruit de lentisque, a été déterminée par sa capacité à piéger le radical libre (ABTS⁺), à inhiber la xanthine oxydase impliquée dans la génération des radicaux libres et à inhiber la peroxydation lipidique *in vitro*, en utilisant l'acide linoléique et *in vivo*, induite par le H₂O₂ des lignées cellulaires K562 (**Atmani et al., 2009, Berboucha et al., 2010 ; Bhouri et al., 2010**).

❖ **Activité cytoprotective**

Les extraits bruts de feuilles et de fruits de *Pistacia lentiscus* ont démontré un effet cytoprotecteur significatif avec une protection maximale à 100ug/ml. Des composés phénoliques (quercétine et acide gallique) ont également augmenté de façon significative la viabilité des cellules exposées aux H₂O₂ (**Remila et al., 2015**).

❖ Activité anticancéreuse

L'évaluation de l'activité anticancéreuse des extraits de feuilles et de fruits de *Pistacia lentiscus*, a indiqué qu'il ya une inhibition de la croissance des lignées cellulaires du mélanome (B16F10), à une concentration de 100ug/ml (**Remila et al., 2015**).

❖ Activité hypocholestérolémiant

L'évaluation de l'activité hypocholestérolémiant des extraits aqueux et éthanolique de *Pistacia lentiscus* à une dose de 200mg/kg, sur des animaux ayant un régime riche en cholestérol pendant 30 jours consécutifs, a indiqué après la mesure de certains paramètres lipidiques, qu'il ya une diminution significative du cholestérol total, triacylglycérides et des lipoprotéines (**Chourfa et Allem, 2015**).

❖ Activité anti-inflammatoire

L'extrait de feuilles de *Pistacia lentiscus* à une concentration de 100ug/ml a démontré une activité anti-inflammatoire significative, par rapport à l'acide acétylsalicylique. Cette activité anti-inflammatoire a été examinée en mesurant la sécrétion de l'Il-1 par des macrophages exposés à l'ATP ou H₂O₂ (**Remila et al., 2015**).

Cette activité anti-inflammatoire dans le cas de l'arthrite goutteuse a été étudiée sur plusieurs plantes médicinales tels que : *Withania somnifera L*, *Ginger*, *Pinus maritime*, *Erycibe obtusifolia benth* et *Dolichos falcata klein* (**Rassol et al., 2006 ; Sabina et al., 2010 ; Peng et al., 2012 ; Yao et al., 2012 ; Wei et al., 2014**), mais n'a pas été exploré sur *P.lentiscus* d'où l'intérêt de notre étude.

II.1. MATERIEL**II.1.1. MATERIEL DIVERS**

- Balance de précision (Sartorius, poids : max 61g)
- Balance analytique (RADWAG, poids : max 600g)
- Centrifugeuse (Sigma)
- Agitateur électromagnétique (VELP)
- pH mètre (HANNA)
- Etuve (BINDER)
- Rotavapeur (Heidolph)
- Pieds à coulisse (IHM)
- Thermomètre (Chicco)
- Four Pasteur (Mettler)
- Lyophilisateur (CHRIST)
- Micropipettes, éprouvettes, cristallisoirs, tube à essai, erlenmayer, spatules, pipettes, poires, bicher,.....

II.1.2. PRODUITS CHIMIQUES

Ethanol, acétate d'éthyle ($C_4H_8O_2$) et chloroforme ($CHCl_3$) de marque Prolabo, hexane (C_6H_{14}) et acide chlorhydrique (HCl) (Biochem), Colchicine, indométacine, acide urique et Carboxy méthyl cellulose (CMC) (Sigma-Aldrich), chlorure de sodium (NaCl) et hydroxyde de sodium (NaOH) (Biochem).

II.1.3. MATERIEL VEGETAL

Les feuilles de *Pistacia lentiscus* (Figure 8, a) ont été récoltées et échantillonnées en mois de juin 2013, dans la région de Barbacha de la ville de Béjaia, loin de tout impact de pollution. Tandis que les fruits (Graines) (b) et l'écorce des racines (c), la récolte a été faite en mois de novembre de la même année.

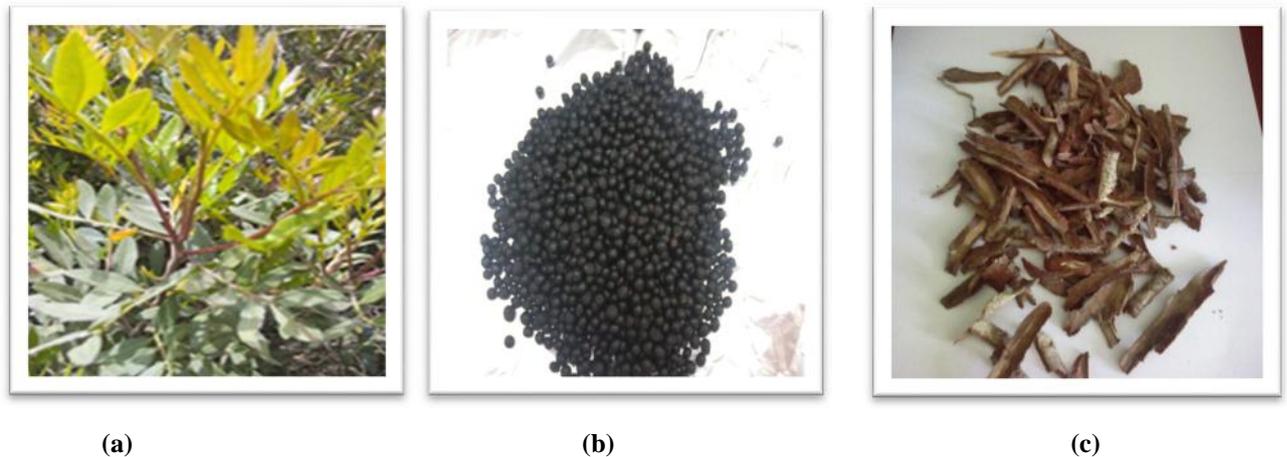


Figure 8 : Photographies des feuilles (a), des graines (b) et des écorce des racines (c) de *P.lentiscus* (originale).

II.1.4. ANIMAUX DE LABORATOIRE

Des souris mâle NMRI, dont le poids varie entre 25 à 30g, ont été utilisées dans cette étude, *in vivo*. La souche de ces souris a été procurée auprès de l'Institut Pasteur d'Alger. Ces souris ont été élevées dans l'Animalerie de l'Université A. Mira de Bejaia, à une température de $25 \pm 2^\circ\text{C}$, soumises à un cycle de lumière/obscurité de 12/12H. Les animaux ont été placés dans des cages de polypropylène où ils ont accès libre à l'eau et à l'aliment standard (UAB EL-KSEUR BEJAIA).

II.2. METHODES

II.2.1. SECHAGE, BROYAGE ET TAMISAGE

Les trois parties de la plante ont été séchées à l'ombre et à température ambiante, par la suite les feuilles et l'écorce des racines ont été broyées et tamisées jusqu'à l'obtention d'une poudre fine. Tandis que les graines ont données directement une patte huileuse après le broyage.

II.2.2. OBTENTION DES DIFFÉRENTS EXTRAITS DE *PISTACIA LENTISCUS*II.2.2.1. PROTOCOLE D'EXTRACTION A PARTIR DE FEUILLES ET ECORCES DES RACINES DE *PISTACIA LENTISCUS*

Le protocole d'extraction appliqué dans cette étude est celui de **Atmani et ses collaborateurs (2009)**. Le principe général consiste en l'extraction sélective par plusieurs solvants de polarité variables. Il s'agit de mettre, en premier lieu les poudres fines obtenues de feuilles et de l'écorce de racines de la plante *Pistacia lentiscus*, dans de l'éthanol, (1 : 4, m/v) et les macérer pendant 24h, sous agitation. Après décantation, le surnageant est mis à évaporation sous pression réduite dans un rotavapeur. Enfin la prise de la pesée de l'extrait éthanolique.

L'extrait sec d'éthanol obtenu dans la première étape est solubilisé, dans l'acétate d'éthyle et l'eau (3 :1, v : v). Les deux phases organique et aqueuse sont séparées et séchées. Enfin, l'extrait organique d'acétate d'éthyle obtenu est remis dans un mélange, chloroforme /eau (3 : 1, v / v), pour obtenir, après séparation, les extraits chloroforme et aqueux du chloroforme (Figure 9)

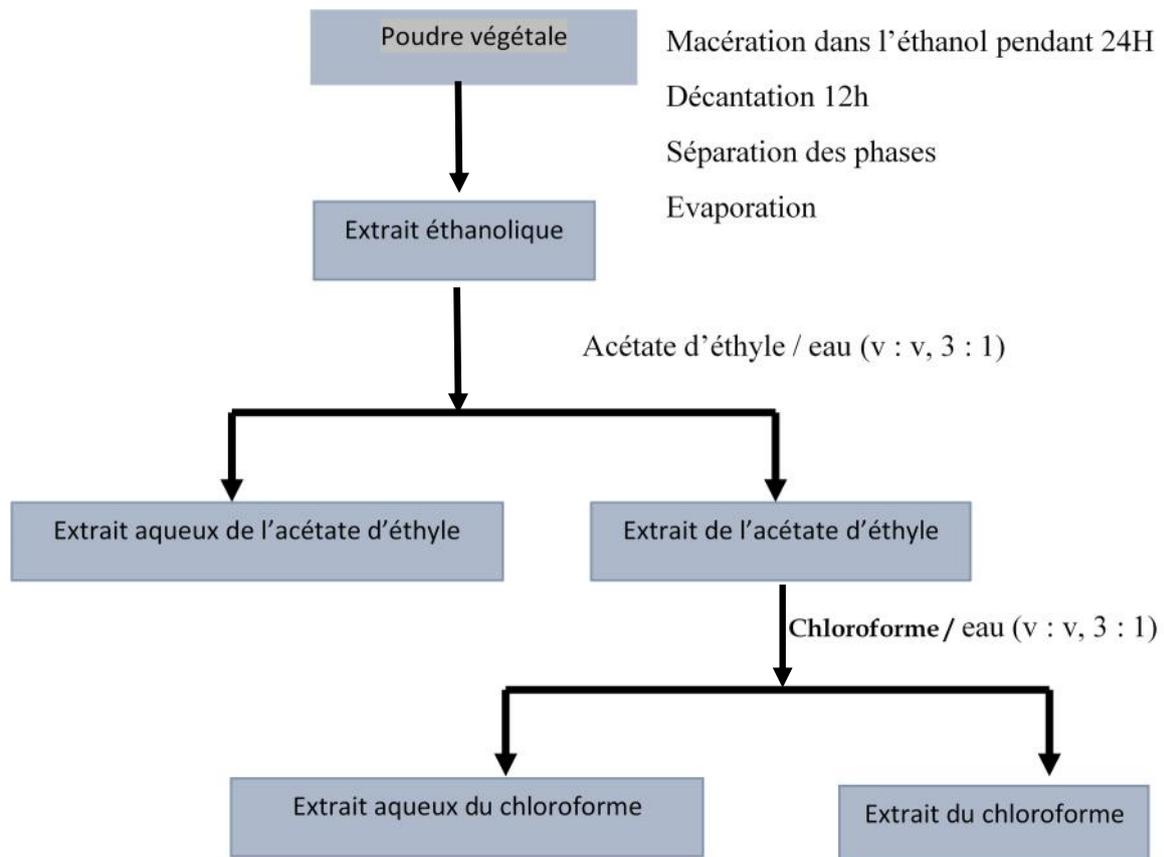


Figure 9 : Schéma récapitulatif des étapes du procédé d'extraction (**Atmani et al., 2009**).

II.2.2.2. PROTOCOLE D'EXTRACTION A PARTIR DES GRAINES DE *PISTACIA LENTISCUS*

Les graines de leur part ont été d'abord délipidées par une extraction à l'hexane, suivie d'une extraction avec de l'éthanol et de l'eau, consécutivement (Figure 10).

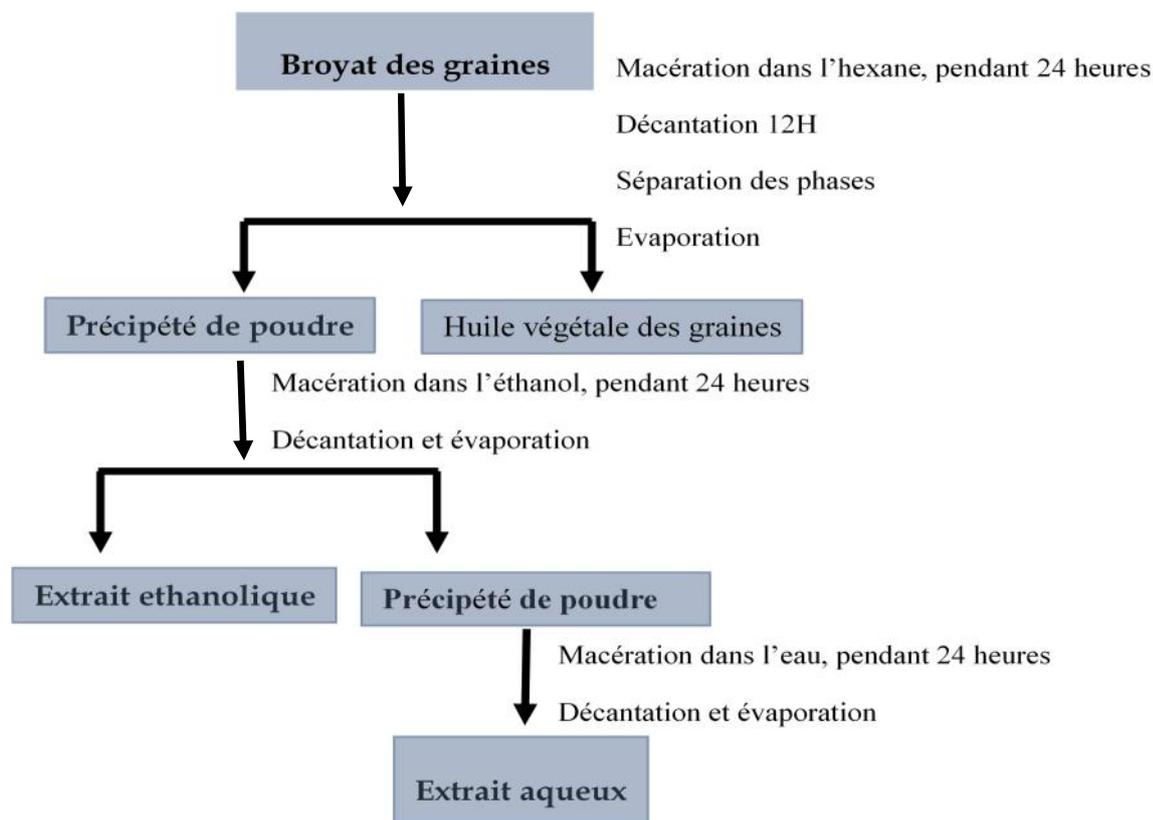


Figure 10 : Schéma récapitulatif des étapes du procédé d'extraction des graines de *Pistacia lentiscus*.

II.2.3. FORMATION DES CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE (UMS)

1g d'acide urique ont été dissous et bouilli, dans une solution de NaOH (0,03M), sous agitation. Après refroidissement de la suspension, le pH a été ajusté à 7,5, puis la solution a été filtrée (filtre de 0,2 μ m). Par la suite, 1ml de NaCl (5M) a été ajouté à la suspension suivi d'une agitation douce pendant 24h. Une étape de lavage avec de l'eau /éthanol, est faite après avoir centrifugé la solution. Enfin, séchage à 40°C jusqu'à évaporation de l'éthanol. Les cristaux obtenus ont été stérilisés, à 180°C, pendant 2h, dans un four Pasteur, avant leur utilisation (Seegmeller *et al.*, 1962).

II.2.4. INDUCTION DE L'INFLAMMATION PAR CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE CHEZ LES SOURIS

Les souris sont divisées en 22 lots, dont chaque lot comporte 8 souris d'un poids corporel homogène. Au début de chaque expérimentation les souris sont mises à jeun, 2H avant les différents traitements. Les groupes contrôles et tests ont été traités par voie orale (Figure 11, B) avec différents doses d'extraits éthanolique et aqueux des trois différentes parties de *Pistacia lentiscus* (feuilles, graines et écorce des racines), dissous dans du CMC (0,8 %), pendant trois jours successifs, avec un intervalle de 24h de traitement. L'inflammation a été induite par une injection sous-cutanée (Figure 11, A), une heure après le gavage, de (4mg de la suspension de MSU/ patte de souris), uniquement le 1^{er} jour, tandis que la patte gauche a été injectée par de l'eau physiologique (control négatif) (Rasool et Varalakshmi, 2006). L'indométacine et la colchicine (1 et 3mg/kg, respectivement) ont été utilisées comme molécules de référence.

Les groupes ainsi que leurs administrations respectives sont représentées dans le tableau III

L'inflammation a été déterminée en mesurant l'épaisseur de la patte, à l'aide d'un pied à coulisse (Figure 11, C), à différents intervalles, pendant quatre jours (4H, 24H, 48H et 72H), après injection des cristaux d'urate monosodique.

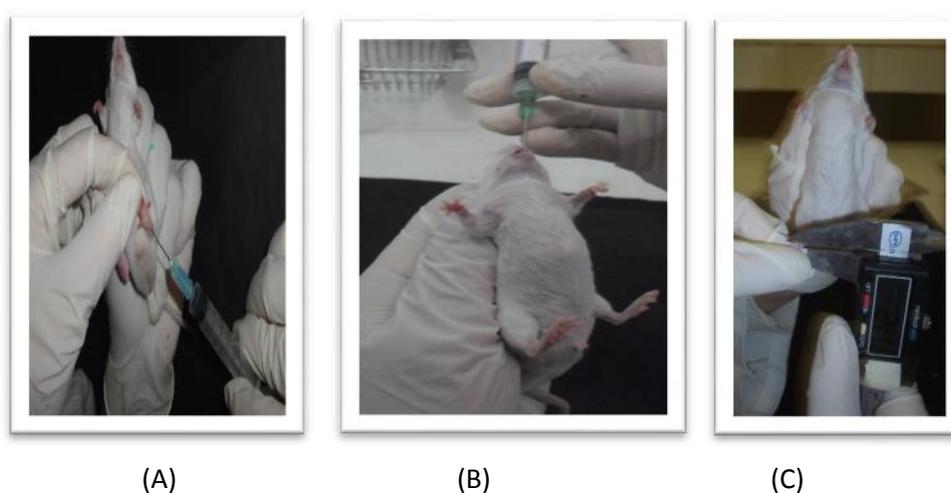


Figure 11 : Illustration des techniques de manipulation utilisées, (A) : injection intradermique des UMS, (B) : gavage par voie orale des extraits de *P.lentiscus*, ainsi que les deux molécules de références, (C) : mesure de l'œdème, à l'aide d'un pied à coulisse (originale).

Les pourcentages d’inhibition de l’œdème provoqués, suite à l’injection intradermique des UMS dans la patte droite des souris, traitées avec les différents extraits, ainsi que les deux molécules synthétiques, ont été calculés, en utilisant la formule suivante :

$$\% = (1 - (\text{Test}/\text{UMS})) * 100$$

Où :

Test : épaisseur de l’œdème de patte de souris traitées par les différents extraits ou les molécules de référence.

UMS : épaisseur de l’œdème de patte de souris injectées par les UMS.

Tableau III : Différents traitements appliqués dans le modèle d’induction de l’inflammation par les cristaux d’urate monosodique.

Traitements Groupes	Gavage 1h avant l’injection	Injections	
		Patte droite	Patte gauche
Contrôle positif (UMS)	CMC (0,8%)	(4mg) des UMS	Injection d’eau physiologique
Contrôle négatif (EP)	CMC (0,8%)	Injection d’eau physiologique	Injection d’eau physiologique
Extraits éthanoliques : - des feuilles (PFE) - de l’écorce des racines (PEE) et - des graines (PGE) de <i>Pistacia lentiscus</i>	100mg/Kg	(4mg) des UMS	Injection d’eau physiologique
	200mg/kg		
	400mg/kg		
Extraits aqueux - des feuilles (PFE) - de l’écorce des racines (PEE) et - des graines (PGE) de <i>Pistacia lentiscus</i>	50mg/kg		
	100mg/kg		
	200mg/kg		
Molécule de référence : Indométacine	3mg/kg		
Molécule de référence : Colchicine	1mg/kg		

II.2.5. ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

Avant tout traitement, les souris ont été mis à jeun toute la nuit, mais avec un accès libre à l'eau. Une dose unique de 2g/kg de chaque extrait éthanolique des trois parties de la plante *P.lentiscus*, notamment les feuilles, graines et écorces des racines ont été administrée par voie orale à des lots de souris (5 mâles et 5 femelles). Un lot témoin, servait de contrôle négatif, a reçu uniquement une solution de CMC (0,8%).

Toutes les souris des différents lots traités sont maintenues sous observation de plusieurs signes et comportements (convulsion, diarrhée, perte d'appétits...etc.) ou mortalité, immédiatement après le gavage des extraits, pendant les six premières heures, puis quotidiennement durant 30 minutes, pour une période d'observation chaque jours, pendant 14 jours.

Au quinzième jour, une dissection des différents souris a été réalisée, afin d'observer une altération macroscopique des viscères (les reins, le foie et la rate), ainsi qu'une mesure de leur poids.

II.2.6. TEST DE CONFIRMATION DE LA TOXICITE AIGUE

Les étapes du test de confirmation de la toxicité sont les même que précédemment citées, sauf que chaque groupe contient un nombre réduit de souris (3 mâles et 3 femelles).

II.2.7. EVALUATION STATISTIQUE

Tous les résultats sont exprimés comme une moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (S.E.M.) de six souris pour chaque groupe. L'analyse statistique a été effectuée, en utilisant le logiciel GraphPad Prism 5.03, par l'analyse de la variance (ANOVA) suivi du test de Dunnett's et tukey. Les valeurs de $P < 0.05$ sont considérées significatives.

III.1. RESULTATS

III.1.1. EXTRACTION DES COMPOSES PHENOLIQUES

Les taux d'extractions ont été calculés, par rapport à la poudre initiale de l'extrait éthanolique et par rapport aux poids de l'extrait issu de l'étape précédente de l'extraction à chaque fois. Les résultats sont énumérés dans le tableau suivant :

Tableau IV : Taux d'extraction des extraits des différentes étapes du protocole d'extraction

	Taux d'extraction		
	Feuilles	Ecorces des racines	Graines
Extrait d'éthanol	28,42 %	13,25 %	2,008%
Extrait d'éthyle acétate	21,12 %	15,08 %	-
Extrait de la phase aqueuse	48,61 %	47,27 %	-
Extrait du chloroforme	38,76 %	58,24 %	-
Extrait de la phase aqueuse du chloroforme	29,82 %	43,04%	2,31% (Aqueux)

L'extrait éthanolique des feuilles de *P. lentiscus* présente le taux d'extraction le plus élevé (28,42 %), par rapport aux autres parties de la plante étudiée, notamment l'écorce des racines (13,25%) et les graines (2%).

Dans les étapes suivantes, l'extraction solide-liquide repose sur la répartition sélective des composés contenus dans l'extrait éthanolique retenus, selon leur solubilité entre les phases organiques utilisés: acétate d'éthyle, chloroforme et leurs phases aqueuses correspondantes.

Nous constatons que la majeure partie des composés de l'extrait éthanolique des feuilles et de l'écorce des racines de *P. lentiscus* ont tendance à se retrouver dans l'extrait aqueux d'acétate d'éthyle et aqueux du chloroforme.

III.1.2. RESULTATS DU MODEL DE L'ARTHRITE GOUTTEUSE INDUITE PAR LES CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE (UMS)

L'œdème a été induit par l'injection des UMS dans la patte droite des souris. Ces UMS ont été préparés fraîchement dans de l'eau physiologique avant leur utilisation. L'épaisseur de la patte est mesurée avant tout traitement, ensuite 4H après l'injection intradermique d'une solution des UMS. Un suivi de l'évolution de l'œdème est réalisé pendant trois jours, à raison d'une mesure chaque 24H. Les résultats sont exprimés en termes d'augmentation de l'épaisseur de l'œdème, par rapport à l'état initial (avant tout traitement). L'augmentation en épaisseur de la patte des souris contrôle (positif (UMS) et négatif (EP)) et des souris traitées par la colchicine et l'indométacine, est représentée dans la figure 12

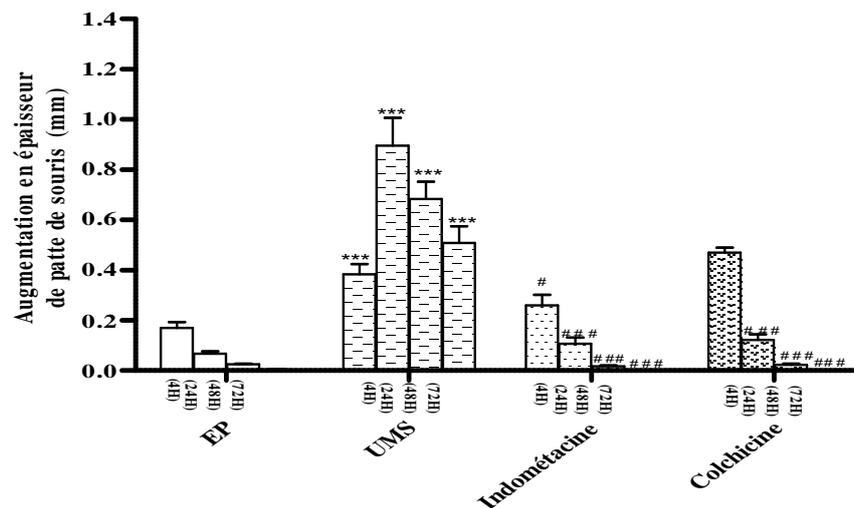


Figure 12: Effet de l'indométacine et de la colchicine sur l'œdème de patte de souris, induit par les cristaux d'urate monosodique (UMS). Les valeurs sont exprimées en moy±S.E.M. (n=6). Les comparaisons sont faites par rapport au control positif où #P< 0,05, ###P< 0,001 et par rapport au control négatif où ***P< 0,001.

Nous constatant que le gonflement de la patte chez les souris ayant reçu une solution des UMS augmente à 4H ($0,38\pm 0,04\text{mm}$), puis atteint son seuil à 24H ($0,89\pm 0,11\text{mm}$). Cette augmentation s'est avérée significative ($p<0,001$), comparativement au control négatif où les souris ont été injectées par une solution du véhicule (Eau physiologique). Par la suite, l'œdème diminue progressivement mais, ne reprend jamais son état initial.

Après un traitement avec les molécules de référence, on a remarqué que l'indométacine agit dès 4H ($0,26 \pm 0,04$ mm, $p < 0,01$), tandis que la colchicine induit une diminution significative de l'œdème, à partir de 24H ($0,12 \pm 0,02$ mm, $p < 0,001$), jusqu'à sa disparition à 48H.

L'aspect des pattes de souris avec les différents traitements réalisés est illustré dans la figure suivante :

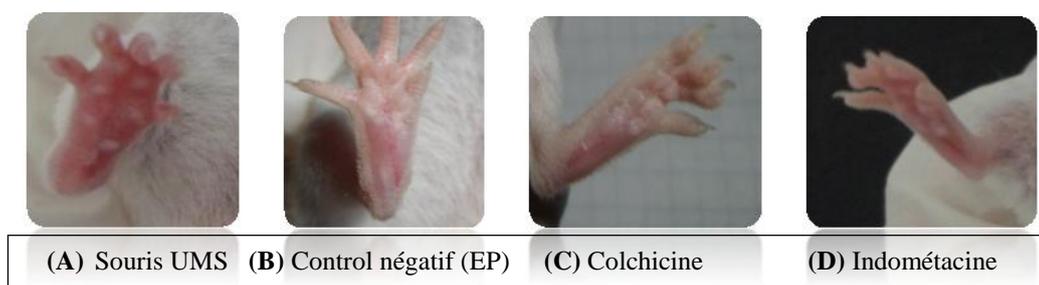


Figure 13: Photographies des pattes de souris, (A) : souris traitées par les cristaux d'urate monosodique (UMS), (B) : souris injectées par de l'eau physiologique, (C) et (D) : souris traitées par la colchicine et l'indométacine, respectivement (Originale).

On remarque une rougeur et un gonflement assez important dans la patte de la souris, qui a reçu uniquement les UMS (A), par rapport aux souris qui ont été injectées par le véhicule (B). L'administration orale des deux molécules de référence, à savoir l'indométacine et la colchicine (C et D, respectivement) ont réduit l'épaisseur de l'œdème, ainsi que la rougeur de la patte, comparativement à celles du control positif (souris UMS).

III.1.3. EFFET DES EXTRAITS ETHANOLIQUE ET AQUEUX DES FEUILLES DE *PISTACIA LENTISCUS* SUR L'INFLAMMATION (ŒDEME) INDUITE PAR LES UMS

L'effet des extraits éthanoliques (100, 200 et 400 mg/kg) et aqueux (50, 100 et 200 mg/kg) des feuilles de *Pistacia lentiscus* sur l'inflammation induite par les UMS sur des souris de laboratoire est illustré dans la figure 14.

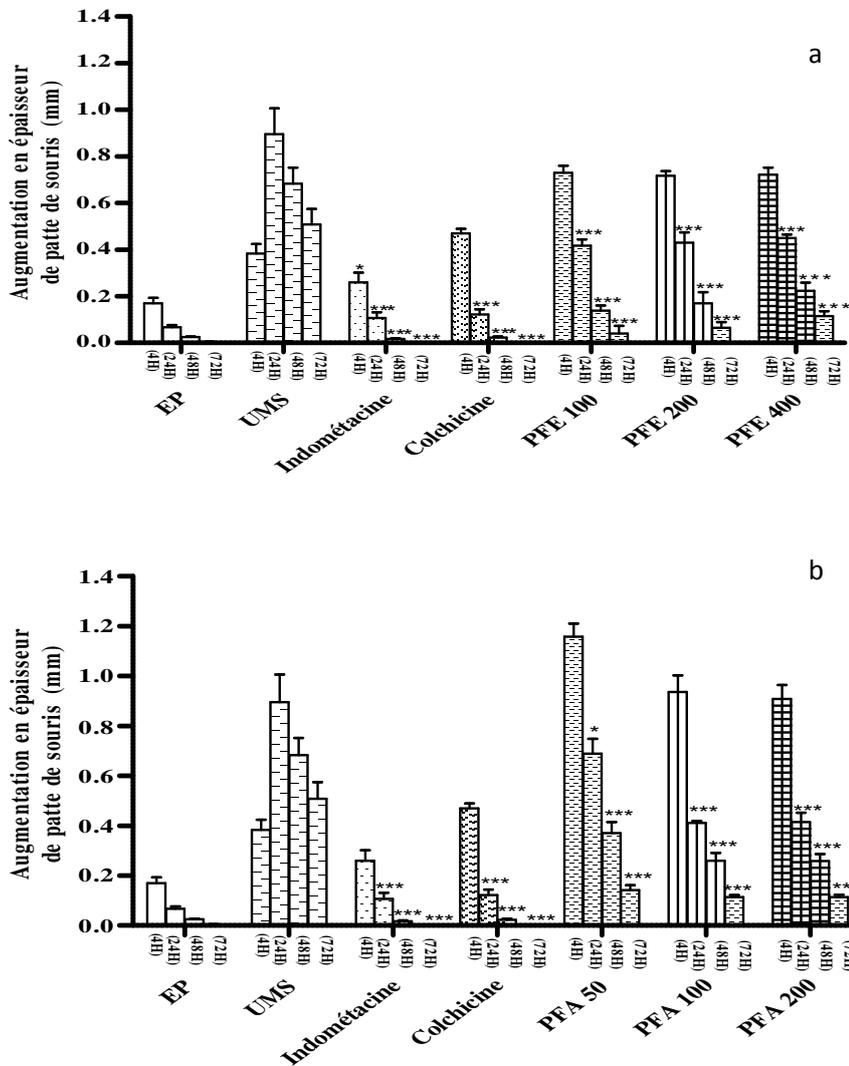


Figure 14 : Effet des extraits éthanolique (a) et aqueux (b) des feuilles de *Pistacia lentiscus*, de l'indometacine et de la colchicine sur l'œdème de patte de souris, induit par les cristaux d'urate monosodique (UMS). Les valeurs sont exprimées en moy±SEM (n=6). Les comparaisons sont faites par rapport au control positif où *P<0,05, ***P<0,001.

Le gonflement de la patte a été réduit chez les souris traitées avec l'extrait de feuilles de *Pistacia lentiscus* à 100, 200 et 400 mg/kg (0,41±0,007, 0,43±0,04 et 0,45±0,01mm, respectivement), pour l'extrait éthanolique et à 100 et 200 mg/kg (0,41± 0,007, 0,41±0,03 mm, respectivement) pour l'extrait aqueux, d'une façon modérée et ce 24 heures après l'injection intradermique des UMS, dans la patte droite des souris.

Cet effet anti-inflammatoire est significatif, après 72 heures de traitement par l'extrait éthanolique de feuilles de *Pistacia lentiscus* ($0,04 \pm 0,03$, $0,06 \pm 0,02$ et $0,11 \pm 0,02$ mm à des concentrations de 100, 200 et 400 mg/kg, respectivement) et par l'extrait aqueux de la même partie de la plante ($0,14 \pm 0,02$, $0,11 \pm 0,008$, $0,11 \pm 0,09$ mm, à des doses de 50, 100 et 200 mg/kg, respectivement).

III.1.4. EFFET DES EXTRAITS ETHANOLIQUE ET AQUEUX DES ECORCES DES RACINES DE *PISTACIA LENTISCUS* SUR L'INFLAMMATION (OEDEME) INDUITE PAR LES UMS

La figure 15 illustre l'effet des extraits éthanoliques (100, 200 et 400 mg/kg) et aqueux (50, 100 et 200 mg/kg) de l'écorce des racines de *P.lentiscus*, chez des souris UMS.

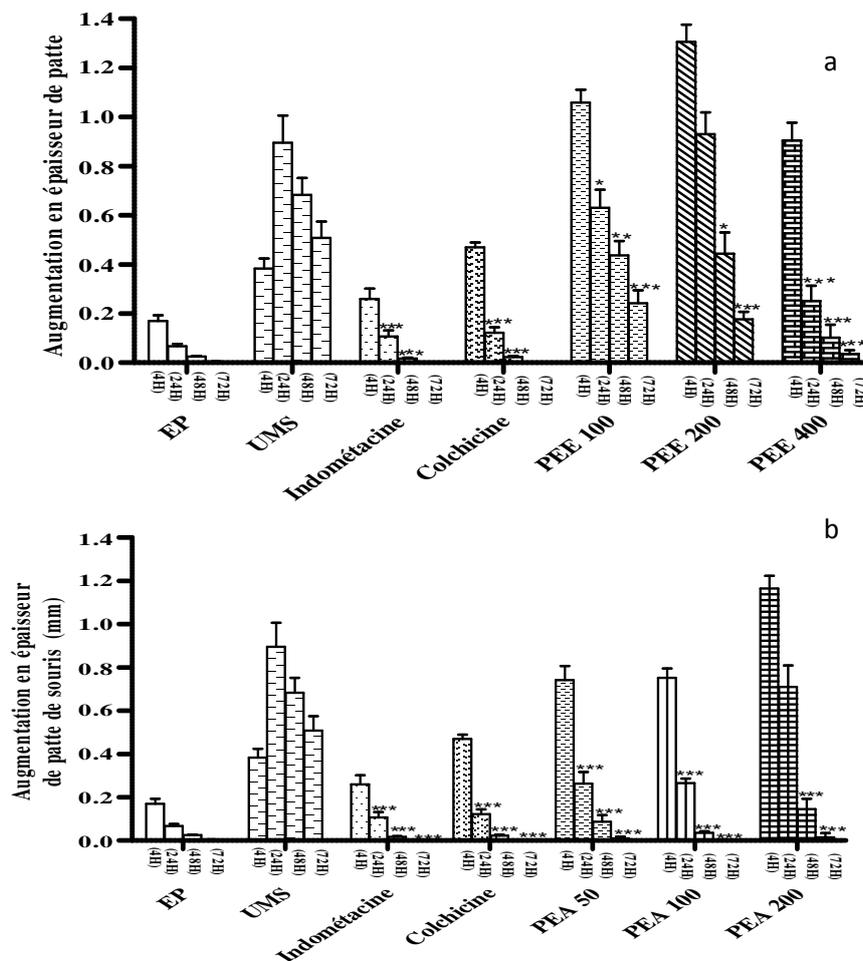


Figure 15 : Effet des extraits éthanolique (a) et aqueux (b) de l'écorce des racines de *Pistacia lentiscus*, de l'indométacine et de la colchicine sur l'œdème de patte de souris, induit par les cristaux d'urate monosodique (UMS). Les valeurs sont exprimées en moy±SEM (n=6). Les comparaisons sont faites par rapport au control positif où *P< 0,05, **P< 0,01, ***P< 0,001.

L'extrait éthanolique de l'écorce des racines de *Pistacia lentiscus* exhibe un effet anti-inflammatoire à 400 mg/kg ($0,25 \pm 0,06$ mm), et l'extrait aqueux de la même partie de la plante diminue l'œdème à 50 et 100 mg/kg ($0,26 \pm 0,05$ et $0,26 \pm 0,02$ mm, respectivement), et ce après 24 heures d'injection des UMS aux souris.

Cet œdème a disparu après 48 heures de traitement avec 400 mg/kg ($0,10 \pm 0,05$ mm) pour l'extrait éthanolique et à 50, 100 et 200 mg/kg ($0,08 \pm 0,03$, $0,03 \pm 0,008$ et $0,14 \pm 0,04$ mm, respectivement), pour l'extrait aqueux de l'écorce des racines de *Pistacia lentiscus*.

III.1.5. EFFET DES EXTRAITS ETHANOLIQUE ET AQUEUX DES GRAINES DE *PISTACIA LENTISCUS* SUR L'INFLAMMATION (ŒDEME) INDUITE PAR LES UMS

L'épaisseur des pattes de souris, dont l'inflammation est induite par l'injection intradermique des UMS, a été déterminé après traitement pendant 3 jours avec les différentes concentrations de l'extrait éthanolique (100, 200 et 400 mg/kg) et de l'extrait aqueux (50, 100 et 200 mg/kg) des grains de *P.lentiscus*. Les résultats sont illustrés dans la figure 16.

Les souris ayant reçu une injection intradermique d'une solution des UMS, en association avec une administration orale de l'extrait éthanolique de graines, développe une réduction très significative de l'épaisseur de l'œdème, et ce à partir de 24h, pour les différentes doses 100, 200 et 400 mg/kg, avec une diminution de $0,16 \pm 0,01$, $0,17 \pm 0,03$ et $0,13 \pm 0,017$ mm, respectivement.

On constate que l'effet de cet extrait contre l'œdème est maximum à 48h, avec les différentes concentrations utilisées, à savoir 100, 200 et 400 mg/kg ($0,06 \pm 0,019$, $0,026 \pm 0,008$, $0,01 \pm 0,001$, respectivement). Cet effet est comparable à celui des deux molécules de référence utilisées, notamment indométacine et colchicine.

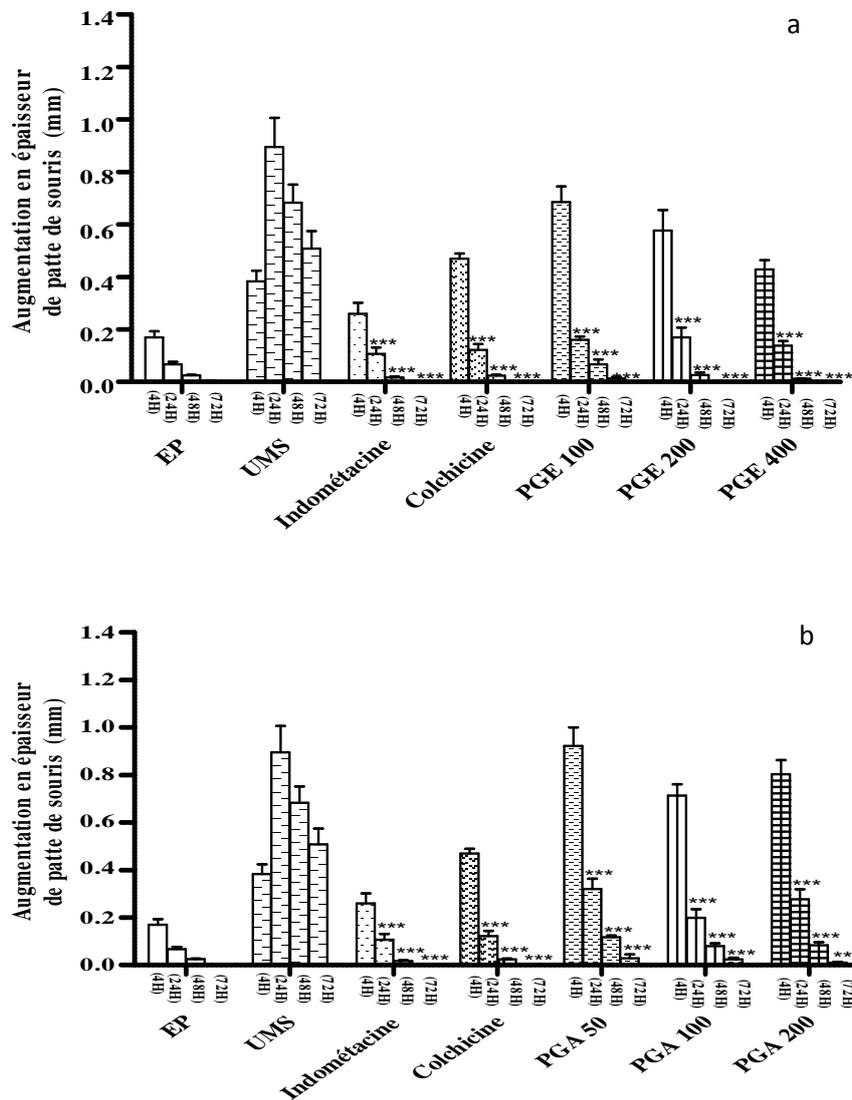


Figure 16 : Effet des extraits éthanolique (a) et aqueux (b) des graines de *Pistacia lentiscus*, de l'indométacine et de la colchicine sur l'œdème de patte de souris induit par les cristaux d'urate monosodique (UMS). Les valeurs sont exprimées en moy±SEM (n=6). Les comparaisons sont faites par rapport au control positif où ***P< 0,001.

De même, on a pu observer après l'injection des UMS que l'extrait aqueux de graines a réduit significativement l'œdème à 24h, avec une disparition presque totale de l'œdème à 48 heures ($0,11 \pm 0,007$, $0,08 \pm 0,012$, $0,083 \pm 0,012$ mm, respectivement aux concentrations 50, 100 et 200 mg/kg). L'effet de l'extrait aqueux des graines de *Pistacia lentiscus* est proche à celui exhibée par la colchicine et l'indométacine.

Tableau V : Pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par les UMS en présence des différents extraits éthanoliques et aqueux de *Pistacia lentiscus* (feuilles, écorce des racines et graines) et des molécules de référence (colchicine et indométacine).

Traitement	4 H	24 H	48 H	72H
Indométacine	32,17	88,08	97,56	99,67
Colchicine	-	86,40	96,58	100
PFE 100	-	53,44	79,75	92,13
PFE 200	-	51,95	75,12	87,21
PFE 400	-	49,72	67,31	77,37
PFA 50	-	23,09	45,85	72,13
PFA 100	-	54,00	61,95	77,70
PFA 200	-	53,63	62,19	77,70
PEE 100	-	29,60	36,09	52,45
PEE 200	-	-3,91	35,12	65,24
PEE 400	-	71,88	85,12	93,11
PEA 50	-	70,57	87,31	98,03
PEA 100	-	70,39	94,87	99,34
PEA 200	-	20,67	78,78	97,04
PGE 100	-	82,12	90,24	97,37
PGE 200	-	81,00	96,09	99,67
PGE 400	-	84,54	98,29	100
PGA 50	-	64,24	82,92	94,42
PGA 100	-	77,83	88,29	95,40
PGA 200	-	69,08	87,80	98,03

Ce tableau de pourcentage d'inhibition d'œdème démontre une absence d'inhibition à 4H pour les extraits éthanoliques et aqueux des différentes parties de la plante étudiée, ainsi que pour la colchicine. L'indométacine, par contre, marque un effet inhibiteur de 32,17 %, dès la quatrième heure qui suit l'injection des UMS.

A partir de 24h, l'effet anti-inflammatoire des extraits de *Pistacia lentiscus* commence à apparaître avec des pourcentages modérés, pour l'extrait éthanolique et aqueux de feuilles de la plante. En outre, l'extrait éthanolique de l'écorce de racines n'a démontré une inhibition importante qu'à 400mg/kg (71,88 %). l'extrait aqueux, de sa part a indiqué une inhibition significative de 70,57 et 70,39%, à 50 et 100 mg/kg, respectivement.

Par ailleurs, l'extrait éthanolique de graines a donné une inhibition significative à 24H aux alentours de 80%, avec les trois concentrations utilisées, comparable à l'effet des molécules de références. L'extrait aqueux de la même partie de la plante a également donné un effet anti-inflammatoire remarquable. Cet effet de l'extrait éthanolique et aqueux des graines de *Pistacia lentiscus* a continué jusqu'à une inhibition importante à 48h, qui est comparable à celle de la colchicine et de l'indométacine.

La figure ci-dessous illustre quelques photographies de pattes de souris traitées avec les extraits des différentes parties de *P.lentiscus*.

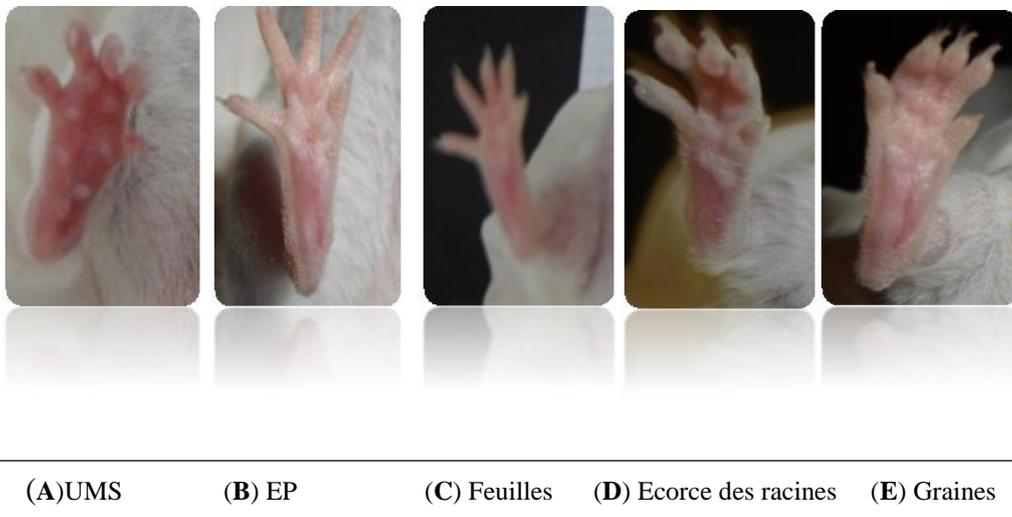


Figure 17 : Photographie des pattes de souris, (A) : souris traitées par les cristaux d'urate (UMS), (B) : souris injectées par de l'eau physiologique, (C), (D) et (E) : souris traitées par les extraits des feuilles, écorces des racines et graines de *Pistacia lentiscus*, respectivement (Originale).

On remarque une diminution assez importante du gonflement et de la rougeur des pattes de souris traitées avec les extraits de *Pistacia lentiscus*, y compris les feuilles (C), l'écorce de racines (D) et les graines (E), par rapport au contrôle positif (UMS).

III.1.6. EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUE

Les résultats ont été évalués par un suivi du comportement et de mortalité durant les six premières heures qui suivent l'administration orale d'une dose unique de 2g/Kg des différents extraits d'essai, à des souris de laboratoire. Puis chaque jour pendant 14 jours. En préalable, une prise de poids de souris, volume d'eau et poids de nourriture consommée a été mesuré durant toute la période expérimentale, chaque 24H.

III-1.6.1. Taux de mortalité

Les résultats des taux de mortalité observés chez les souris traitées, exposées à une dose unique de l'extrait d'essai est montré dans ce tableau.

Tableau VI : Mortalité après administration d'une dose unique de différents extrait éthanoliques de *Pistacia lentiscus*.

Dose de différents extraits	Mortalité	Latence de mortalité
CMC 0,8 % (Control négatif)	0/10	0
Extrait éthanolique de feuille de <i>P.lentiscus</i> (2g/kg)	0/10	0
Extrait éthanolique de graine de <i>P.lentiscus</i> (2g/kg)	0/10	0
Extrait éthanolique de l'écorce de racines de <i>P.lentiscus</i> (2g/kg)	0/10	0

Nous constatons d'après les résultats obtenus, que la dose des différents extraits administrés aux souris a été bien tolérée, d'ailleurs aucun cas de mortalité liée à l'extrait n'a été signalé.

III.1.6.2. COMPORTEMENT DES ANIMAUX ET SIGNES DE TOXICITE

Le changement du comportement, ainsi que les symptômes manifestés par les souris durant les 14 jours d'observation qui suivent l'administration des doses testées, sont présentés dans le tableau.

Tableau VII : Suivi des signes de comportements de souris, après administration orale unique (2g/kg) des extraits des différentes parties de *Pistacia lentiscus*.

Symptômes	Lot témoin		Lots traités	
	6H	Chaque jour	6H	Chaque jour
Peau et fourrure	Normal	Normal	Normal	Normal
Yeux	Normal	Normal	Normal	Normal
Muqueuse	Normal	Normal	Normal	Normal
Comportement anormaux	/	/	/	/
Salivation	Normal	Normal	Normal	Normal
Somnolence	/	/	/	/
Diarrhée	/	/	/	/
Coma	/	/	/	/
Tremblement	/	/	/	/
Convulsions	/	/	/	/

Durant la période d'observation qui a duré 14 jours, les souris n'ont montré aucun changement dans l'apparence physique générale.

III.1.6.3. EVOLUTION PONDERALE

Il est intéressant de suivre l'évolution du poids des animaux lors d'une étude toxicologique, car elle peut nous fournir des renseignements préliminaires sur l'effet des extraits étudiés. En fait, l'apparition d'une toxicité s'accompagne souvent d'un amaigrissement et perte considérable du poids.

La figure ci-dessous illustre la variation dans le poids corporel des souris exposées à des doses uniques de différents extraits étudiés de *Pistacia lentiscus*, pendant la période expérimentale.

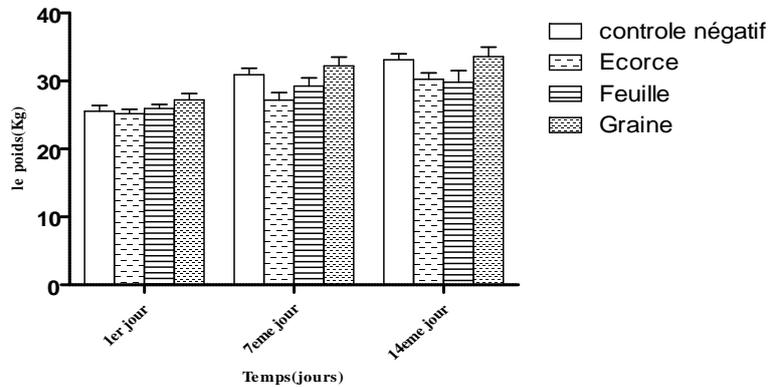


Figure 18 : Variation du poids corporel des souris durant le test de la toxicité aigüe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. *p 0,05, ** 0,01, *** 0,001.

Aucune différence significative n’a été observée entre les lots traités par les extraits de *P.lentiscus*, par rapport au contrôle négatif.

III.1.6.4. EVALUATION DE LA QUANTITE DE NOURRITURE ET LE VOLUME D’EAU CONSOMMES

La quantité de nourriture et le volume d’eau consommés sont représentés dans les figures 19 et 20.

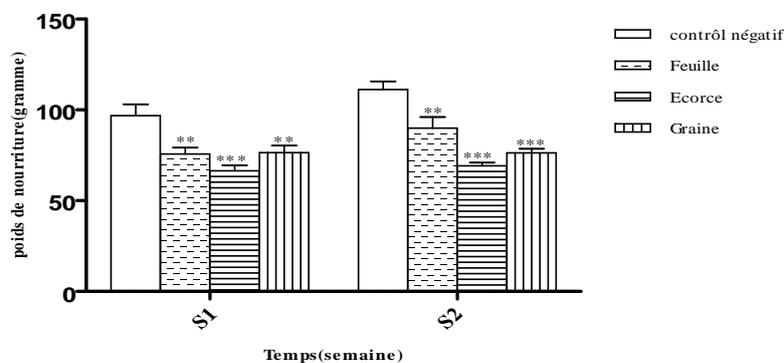


Figure 19 : Evaluation de la quantité de la nourriture consommée durant le test de la toxicité aigüe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. *p 0,05, ** 0,01, *** 0,001.

Le résultat montre des différences significatives dans la prise de la nourriture entre les groupes de souris traitées et le groupe contrôle, après la première et la deuxième semaine de l'administration de différents extraits. On remarque que la quantité de prise de nourriture est diminuée par rapport à la quantité consommé par le groupe contrôle.

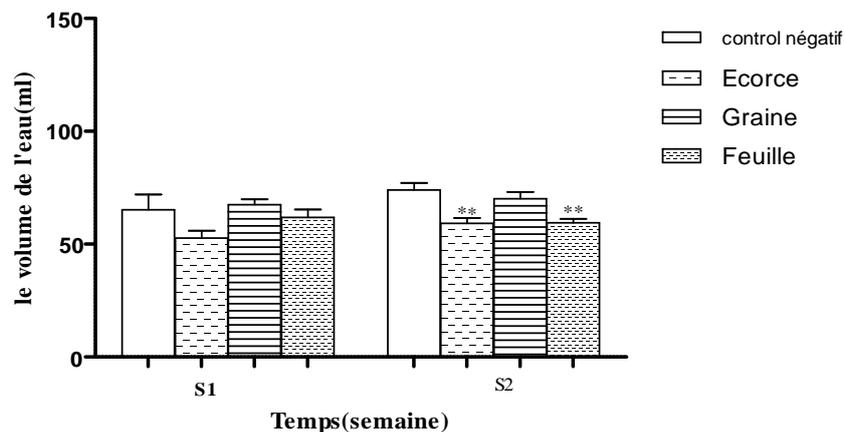


Figure 20 : Evaluation de la quantité d'eau consommée durant le test de la toxicité aiguë. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. *p 0,05, ** 0,01, *** 0,001).

Après une semaine de l'administration des extraits, les groupes de souris ne montrent pas de différence significative dans le volume d'eau consommé. Durant la deuxième semaine, une différence significative a été notée dans le volume d'eau consommé, par les différents groupes de souris, avec une consommation plus réduite chez les souris du groupe ayant reçu l'extrait de feuille et écorce des racines, en comparaison avec le contrôle négatif.

III.1.6.5. MASSE DES ORGANES

L'examen macroscopique des différents organes prélevés à partir des animaux étudiés, après les avoir sacrifié, a été réalisé, *in situ*. Une observation minutieuse a été effectuée concernant la taille, la forme, la couleur ainsi le poids des organes (foie, rate et reins) (Figure 21) (Tableau VII).

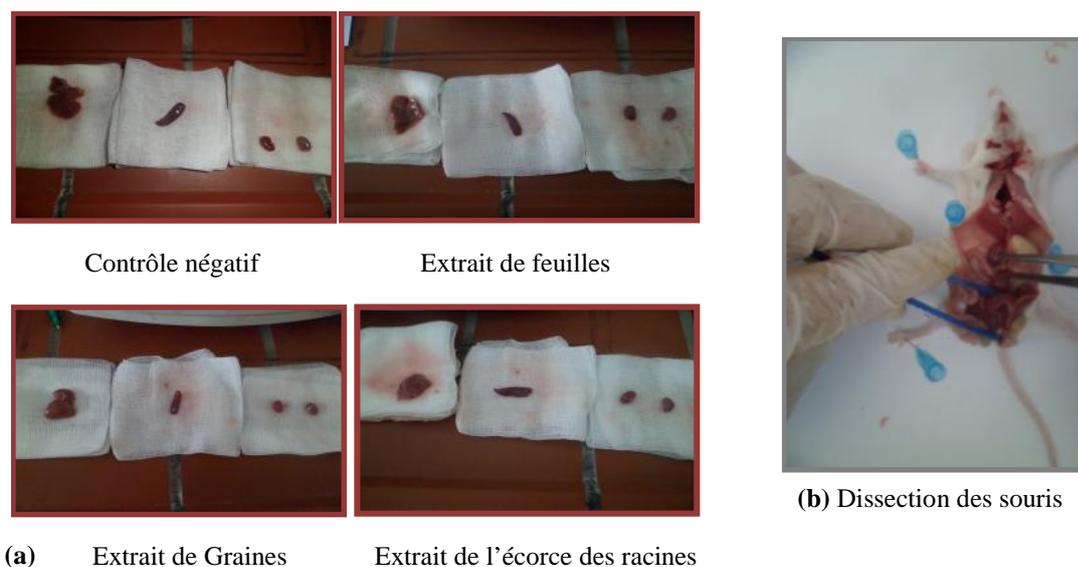


Figure 21 : Photographies des organes de souris traitées par les différents extraits, après la dissection (Originale).

Les organes prélevés des souris après dissection (foie, rein et rate) ne présentent aucune anomalie macroscopique (forme et couleurs normales).

Tableau VIII : Poids absolus des organes de souris après traitement avec une dose unique des différents extraits de *P.lentiscus*.

Poids de l'organe	Contrôle négatif	Extrait de l'écorce des racines	Extrait de feuille	Extrait de graines
Foie	1,79±0,03	1,67±0,06	1,67±0,06	1,70±0,07
Rate	0,20±0,03	0,20±0,04	0,21±0,04	0,14±0,006
Rein Droit	0,18±0,01	0,17±0,01	0,40±0,22	0,17±0,01
Rein Gauche	0,20±0,01	0,16±0,01	0,23±0,06	0,17±0,01

Aucune variation significative n'a été observée concernant le poids des organes (foie, rein, rate) entre tous les groupes de souris traitées, avec les différents extraits des trois parties de la plante utilisé, comparativement au control négatif qui a reçu une solution de CMC (0,8%).

Les résultats du test de confirmation de la toxicité aigüe révèlent les mêmes observations (Annexes 1, 2, 3, 4, 5 et 6).

III.2. DISCUSSION

La méthode utilisée pour l'extraction des composés phénoliques est celle de **Atmani et ses collaborateurs (2009)**, avec quelques modifications. Elle se base sur l'utilisation de plusieurs solvants, à différentes polarités, afin de permettre d'extraire le maximum de composés phénoliques, susceptibles d'avoir un pouvoir anti-inflammatoire, et de fractionner l'extrait brut, en parties organique et aqueuse.

L'utilisation de l'éthanol, comme solvant d'extraction de départ, présente plusieurs avantages, notamment sa polarité. Il est utilisé comme solvant par excellence pour l'extraction des composés phénoliques (**Cowan, 1999**). D'autre part, il est moins altérant que le méthanol, qui peut exercer un effet de méthanolyse sur les tannins, pouvant perturber la teneur réelle des extraits en ces composés (**Bruneton, 1999 ; Mueller-Harvey, 2001**).

Les extraits obtenus lors des différentes étapes ont tous été séchés sous rotavapeur, à une température qui ne dépasse pas 40°C, afin d'éviter la détérioration de certains composés de structures sensibles et instables, comme la catéchine, qui peut être détruite à des températures qui, dépassent 35°C (**Cacace et Mazza, 2001**).

Dans la deuxième et troisième étape de l'extraction, une répartition sélective des composés contenus dans l'extrait éthanolique et acétate d'éthyle, respectivement, retenus selon leur solubilité entre les phases organiques utilisés (acétate d'éthyle et chloroforme) et leurs phases aqueuses correspondantes, notamment l'eau. En fait, les composés se sont concentrés dans les phases aqueuses, ce qui donne un signe de la richesse des différentes parties de cette plantes en composés hydrosolubles.

Ces différents extraits ont fait l'objet d'un test anti-inflammatoire dans le cas de l'arthrite goutteuse, en effet cette dernière est l'une des réactions inflammatoires aiguës intenses, qui se produisent en réponse aux dépôts articulaires des cristaux d'urate monosodique (**Margalit et al., 1997**). La caractéristique pathologique primaire de la goutte est l'influx de neutrophiles dans le liquide articulaire, où une petite fraction de ces cellules phagocytent les cristaux d'urate monosodique et libèrent des médiateurs, qui sont chimiotactiques et capables d'amplifier la réaction inflammatoire (**Sabina et Rasool, 2008**).

Afin d'induire une inflammation dans le cas de l'arthrite goutteuse, on a utilisé des cristaux d'urate monosodique (UMS). Le protocole expérimental utilisé pour la formation de ces cristaux, qui sont semblables à ceux présent dans le liquide synovial humain, est celui de **Seegmiller et de ses collaborateurs (1962)**, avec quelques modifications. Les cristaux d'urate monosodique, ont été préparés par dissolution d'acide urique dans une solution d'hydroxyde de sodium, suivi d'un ajustement du pH à 7,5, car la formation de ces cristaux est favorisée dans un milieu alcalin, puis supplémenté par un volume de chlorure de sodium pour accélérer la cristallisation. A la fin, filtration de la solution (filtre de 2,4 μm), pour uniformiser la cristallisation et éviter les contaminations.

Après injection intradermique des cristaux d'urate monosodique (UMS) dans la patte droite des souris, nous avons constaté une augmentation significative ($P < 0,001$) de l'œdème. Ces résultats sont similaires aux études apportées par **Rasool et al., 2006 ; Sabina et al., 2012 ; De Souza et al., 2012 et De Cassia Lemos Lima et al., 2015**, où l'injection intradermique des UMS dans la patte droite des souris a abouti à une augmentation du diamètre de la patte, à partir de 4 heures, puis atteint son maximum à 24 heures et diminue progressivement, mais ne revient jamais à l'état initial, à 72 heures (Fin de mesure de l'expérimentation).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'indométacine (utilisée comme molécule de référence) sont efficaces et utilisés contre l'arthrite goutteuse. L'indométacine agit en diminuant la réaction inflammatoire dans les articulations atteintes, par une inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX), responsable de la formation des médiateurs pro-inflammatoires (prostaglandines) (**Bear, 1997 ; Lioté et Bardin, 2007**). L'indométacine a été administré à la dose de 3 mg/kg, pendant 3 jours à des souris UMS. Suite à cette administration, nous avons constaté une diminution significative ($P < 0,05$) de l'œdème à partir de 4 heures de traitement. Ce résultat est probablement dû à l'élimination rapide de l'indométacine du plasma qui a une demi-vie de 0,3 à 4 heures (**Hart et al., 1963**).

Les résultats de notre étude sont comparables aux résultats obtenus par **Rasool et Varalakshmi, (2006) ; Sabina et al., (2011) et De Souza et al., (2012)**, où l'administration de l'indométacine (3 mg/kg), après injection des UMS aux animaux de laboratoire a abouti à une diminution de l'œdème, à partir de 4 heures de traitement.

En parallèles, une autre molécule de référence a été utilisée, notamment la colchicine (un puissant alcaloïde largement utilisée contre l'arthrite goutteuse), qui présente plusieurs mécanismes anti-inflammatoire. En effet, elle inhibe la production d'IL-1 par les macrophages (Delbeth *et al.*, 2014 ; Jamilloux *et al.*, 2014), supprime l'expression du NFkB (Jackman *et al.*, 2009) et entraîne la diminution du nombre de récepteurs de TNF , à la surface des macrophages et des cellules endothéliales (Ding *et al.*, 1990).

De plus, elle diminue l'expression de la E-sélectine sur la surface des cellules endothéliales (Cronstein *et al.*, 1995), inhibe la production de l'anion superoxyde en réponse aux cristaux UMS (Roberge *et al.*, 1996 ; Chia *et al.*, 2008), interrompt le processus de dégranulation des mastocytes (Oka *et al.*, 2005) et augmente le niveau de TGF 1 (Yagnik *et al.*, 2004 ; Sayarlioglu *et al.*, 2006).

Dans la présente étude, nous avons remarqué une diminution significative ($P < 0,001$) de l'œdème chez les souris, après 24 heures de traitement, en utilisant la colchicine (1mg/kg), ce qui peut être dû d'après Wallace (1974) à son séjours dans les leucocytes, après avoir quitté rapidement le plasma.

Au fil des années, l'augmentation de la proportion de patients avec arthrite goutteuse et d'autres troubles métaboliques, a induit le retour à la médecine complémentaire et alternative pour les besoins de leur santé. Les produits végétaux naturels correspondent, à l'une des médecines complémentaires et alternatives populaires la plus rependue contre les troubles inflammatoires. Plus important encore, l'industrie pharmaceutique a vu un changement de la recherche pour cibler spécifiquement les médicaments à base de plantes, qui incluent plus d'un composé actif (Yao *et al.*, 2012) et présentant moins d'effets secondaires.

Les extraits éthanolique et aqueux des feuilles de *Pistacia lentiscus*, ont exhibé une diminution modérée de l'œdème (50%), aux concentrations testées et ce après 24H de traitement.

Une étude réalisée par **Jiang et ses collaborateurs (2012)** a démontré que l'extrait éthanolique de feuilles de *Mangifera india* appartenant à la famille des Anacardiaceae, a réduit le gonflement induit par injection des UMS dans l'articulation de la cheville gauche, en inhibant l'expression de TNF- et d'IL-1 dans les tissus synoviaux. La réduction de l'œdème observée dans notre étude, peut être dû à l'inhibition des médiateurs pro-inflammatoires (TNF- et d'IL-1), qui a été démontré dans l'étude citée précédemment.

Par ailleurs, cet effet de réduction de l'œdème pourrait être dû à la présence de flavonoïdes, comme le Kaempférol dans l'extrait de feuilles de *Pistacia lentiscus* (**Rodriguez et al., 2013**), qui inhibe l'activité de la COX 1, démontré par **Wang et ses collaborateurs(2000)**. De plus, l'étude de la relation entre la structure du Kaempférol et son effet inhibiteur de la COX-1, révèle que la présence d'un groupement hydroxyle en position C3, est responsable de la réduction de l'activité de COX-1. Cette activité inhibitrice diminue en présence d'un groupement hydroxyle glycosylé dans la même position (**Wang et al., 2000**).

De même, il a été démontré par **Jeon et ses collaborateurs (2014)**, que la lutéoline isolée par HPLC, à partir de feuilles de *Perilla frutescens L*, présente une activité anti-inflammatoire, par une inhibition de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, tels que l'IL-1 et le facteur de nécrose tumorale- (TNF-), à partir de monocytes humains. La lutéoline a également réduit de façon significative la libération d'histamine. Ainsi l'effet anti-arthrite goutteuse de l'extrait de feuilles de *Pistacia lentiscus* pourrait être dû à la présence de la lutéoline, rapportée dans cet extrait (**Rodriguez et al., 2013**).

D'autre part, une normalisation durable de l'uricémie diminue le risque de développer des cristaux d'urate monosodique, dans les articulations et les tissus, par conséquent une activité hypo-uricémiant d'extraits de plantes ou de leur composés, contribuent fortement dans la réduction du risque de la goutte. Cet effet a été démontré par plusieurs études sur différentes plantes et composés phénoliques purifiées de ces dernières, *in vivo*. En effet, dans une étude réalisée par **De Souza et ses collaborateurs (2012)**, il a été révélé que les composés isolés de *Lychnophora trichocarpha* (lutéoline, apigénine, lupéol, lychnopholide et eremantholide C) ont la propriété d'inhiber la XOR, ainsi qu'une réduction de l'œdème de la patte de souris, induit par les UMS.

Aussi, l'étude menée par **Ahmed et ses collaborateurs (2008)**, montre que les flavonoïdes (quercétine, kaempferol, apigénine et rutine) présents dans les extraits de feuilles de *Pistacia integerrima* réduisent le taux d'acide urique sérique, chez des souris hyperuricémiques induit par injection du fructose. Etant donné que cette plante appartient à la famille des Anacardiaceae et qu'elle contient des composés phénoliques qui se trouvent aussi dans *Pistacia lentiscus*, on peut attribuer son effet anti-arthrite goutteuse à la diminution du taux d'acide urique sérique.

L'extrait éthanolique de branches et de feuilles d'*Inga verna* (Fabaceae), exerce un effet antioxydant en empêchant la production des ERO et un effet hypo-uricémiant en réduisant le taux d'acide urique sérique chez le modèle animal. Cet effet est dû à la présence d'acide gallique et ellagique dans cet extrait de plante (**Vivot et al., 2001**).

De même, une autre étude réalisée par **Wu et ses collaborateurs (2010)**, a également démontré que l'existence d'acide gallique ainsi que la géraniine et la corilagine dans l'extrait aqueux de feuilles de *Geranium sibiricum* (Geraniaceae) exercent un effet hypo-uricémiant. Le niveau d'acide urique sérique est le facteur clé pour la prévention de la goutte et des troubles connexes (**Lin et al., 2002**), donc on peut déduire que l'effet anti-arthrite goutteuse de l'extrait de feuilles de *Pistacia lentiscus* est probablement lié à l'effet hypouricémiant de l'acide gallique, présent dans notre plante.

L'analyse de l'activité anti-radicalaire réalisée par **Atmani et ses collaborateurs (2009)** a révélé que les extraits aqueux du chloroforme et d'hexane des feuilles de *Pistacia lentiscus*, sont doués d'un potentiel effet anti-radicalaire très intéressant. De ce fait, on suggère que l'extrait de feuilles de *Pistacia lentiscus* peut réduire les dommages cellulaires causés par le superoxyde et les espèces réactives d'oxygène, qui interviennent dans la goutte aigue.

Il a été rapporté par **Dellai et ses collaborateurs (2013)** que les extraits de feuilles de *Pistacia lentiscus* ont une activité anti-inflammatoire et antiulcéreuse, et comme les extraits de feuilles de *P. lentiscus* ont un effet anti-œdème significatif et que l'indométacine provoque des érosions gastriques en inhibant la COX-1 (**Schuna et al., 2000 ; Janssens et al., 2008**), donc l'extrait de feuilles de *Pistacia lentiscus* pourrait remplacer l'indométacine, dans le traitement de l'arthrite goutteuse.

Les extraits éthanoliques de l'écorce des racines de *Pistacia lentiscus* ont révélé un effet anti-inflammatoire sur les animaux à 400 mg/kg. De plus, l'extrait aqueux de la même partie de la plante a diminué l'œdème à des concentrations de 50 et 100 mg/kg. Cet effet anti-inflammatoire est apparu après 24 heures de traitement et disparaît complètement à l'intérieur de 48 heures.

Dans la médecine traditionnelle, l'écorce de plantes est souvent utilisé comme agent anti-inflammatoire, hypouricémiant et diurétique (Zhao *et al.*, 2006 ; Havlik *et al.*, 2010). Dans notre étude, l'effet anti-inflammatoire de l'écorce de racines de *Pistacia lentiscus* est probablement dû à la présence de flavonoïdes tels que, la catéchine, rutine et la quercétine, révélés par la chromatographie sur couche mince, par une étude réalisée au niveau du laboratoire de Biochimie Appliquée de l'université de Bejaia (Benrezkallah et khellaf, 2012).

L'effet anti-arthrite goutteuse de l'extrait de l'écorce de racines de *Pistacia lentiscus* est peut être dû à la présence de ces flavonoïdes, notamment la quercétine et rutine dans cet extrait de plante, rapportés à avoir un effet de diminution du niveau de l'acide urique sérique chez des souris hyper-uricémiques, induit par l'oxanate de potassium. Cet effet hypouricémiant est en partie dû à l'inhibition de l'activité de la XO/XDH dans le foie de souris (Zhu *et al.*, 2004).

D'une autre part, l'inhibition de la libération d'enzymes lysosomales, induites par les cristaux UMS pourrait être un mécanisme de réponse anti-inflammatoire, démontré par plusieurs études, notamment celle réalisée sur les racines de *W.Somnifira* où ils ont suggéré que ses polyphénols peuvent retarder l'amplification et la propagation de la réponse inflammatoire, et que son action suppressive et anti-inflammatoire peut être due à la présence de flavonoïdes (Rasool et Varalaksmi, 2006).

Quant aux extraits éthanolique et aqueux des graines de *Pistacia lentiscus*, la réduction de l'œdème est exhibée après 24 heures de traitement. Cette inflammation a disparue à l'intérieur de 48 heures, pour toutes les concentrations de l'extrait testées. Cela est dû probablement à la richesse en composés phénoliques. Cette suggestion est soutenue par des travaux antérieur où l'analyse chromatographique par HPLC a révélé la présence d'anthocyanes (delphinidine3-o-glucoside, cyanidine3-o-glucoside, cyanidine 3-o-arabinside) dans cette partie de la plante (Longo *et al.*, 2007), d'acide gallique, digallique et

pentagalloylylglucose, probablement responsables de cet effet anti-inflammatoire (Abdelwahed *et al.*, 2007 ; Bhourri *et al.*, 2012).

D'une autre part, il a été observé dans une étude réalisée par **Selvam et ses collaborateurs (2004)** que le biflavonoïde tetrahydroamanto flavone (THA), identifié par HPLC, à partir des graines de *Semecarpus anacardium* (Anacardiaceae) (Aravind *et al.*, 2008), présente une activité inhibitrice de la cyclo-oxygénase (COX 1 et COX 2). Dans la même étude, il a été également démontré que le même composé possède un effet anti-inflammatoire dose-dépendant et que cette activité est comparable à celle de l'ibuprofène, l'un des AINS les bien connus. Cet effet a été déterminé par la mesure du volume de la patte suite à l'utilisation d'un pléthysmomètre (Selvam *et al.*, 2004). Des études cinétiques ont indiqué que le biflavonoïde THA est un inhibiteur non compétitif de XO, avec une puissance d'inhibition proche de l'allopurinol (Arimboor *et al.*, 2011). Puisque cette plante appartient à la famille des Anacardiaceae, on peut suggérer que l'effet anti-inflammatoire des graines de *Pistacia lentiscus* est semblable à celui de *Semecarpus anacardium*.

Les travaux de **Hou et ses collaborateurs (2012)** ont démontré la capacité de polyphénols (acide gallique, acide ellagique et corilagine) de l'extrait aqueux de graines de *Dinocarpus longan* à inhiber l'activité enzymatique de la XO/XDH, chez des souris prétraitées par l'oxanate de potassium, ainsi que sa capacité à réduire le taux d'acide urique sérique. L'effet hypouricémiant de l'acide gallique cité par l'étude précédente peut être à l'origine de l'activité anti-arthrite goutteuse de l'extrait des graines de *Pistacia lentiscus*.

Cette étude montre que les extraits de cette plante réduit l'œdème d'une façon similaire à l'indométacine et à la colchicine, donc, il est très probable que ces extraits ont le même rôle que ces médicaments de références, de ce fait, on suggère que ces extraits peuvent inhiber l'IL-1 , le TNF- et les PNN, ainsi la COX-2, via la présence d'une variété de composés, qui peuvent agir sur différents sites ou interagir en synergie.

Tous les extraits éthanoliques et aqueux de *Pistacia lentiscus* commencent à réduire l'œdème, après 24 heures de l'injection des cristaux d'urate monosodique dans la patte droite des souris. Cela pourrait être du à la biodisponibilité des composés phénoliques. En effet, la biodisponibilité des flavonoïdes varie largement d'un composé à l'autre. Cela dépend de leur structure chimique, qui détermine le taux d'absorption au travers du tractus intestinal, leur métabolisation et donc leurs activités biologiques (Scalbert *et al.*, 2002).

Lors de l'ingestion des aliments végétaux, seuls les aglycones peuvent passer librement la barrière intestinale et se retrouver dans le flux sanguin. Cette biodisponibilité n'est pas optimale, car les aglycones ont une solubilité très faible en milieu aqueux (moins de 20 µg/ ml d'eau), ce qui peut limiter l'absorption au niveau de l'intestin. Les formes aglycones sont directement absorbées au niveau de l'intestin grêle, mais la plupart se trouvent sous forme d'esters, de glycosides ou de polymères et ne sont pas facilement absorbés sous leur forme naturelle. Ainsi, la glycosylation qui influence les propriétés physiques, chimiques et biologiques des flavonoïdes en modifie dès lors l'absorption (**Hollman, 2004**).

La liaison d'un composé phénolique à un sucre ou un acide organique augmente sa solubilité dans l'eau et diminue donc sa diffusion passive. Ces formes sont hydrolysées par les enzymes intestinales comme les α -glucosidases (CBG1 et LPH2). Les composés non absorbés dans le petit intestin passent dans le gros intestin où ils sont catabolisés par la flore bactérienne. Le degré de glycosylation influence donc l'absorption, mais n'influence généralement pas la nature des métabolites circulants (**Aollman et Katan, 1997**).

En plus de leur absorption, l'activité, *in vivo*, dépend aussi du métabolisme du foie et des reins, de leur degré d'excrétion, ...etc. Les formes aglycones, une fois absorbées, sont rapidement transformées en glucuronides et en sulfates dans le foie. Comme pour leur absorption, le métabolisme des composés phénoliques est déterminé en premier lieu par leur structure chimique qui dépend elle-même du degré de polymérisation, de glycosylation, d'acylation et de leur solubilité (**Scalbert et al., 2002**).

Afin de conseiller l'utilisation de *Pistacia lentiscus* comme remède contre la goutte et encourager son utilisation, sans risque d'effets néfastes sur la santé, il est intéressant d'évaluer l'effet de toxicité des extraits des différentes parties de *P.lentiscus*, afin de préconiser son utilisation avec confiance et certitude d'absence d'effets toxiques.

P.lentiscus est très utilisée en médecine traditionnelle dans les pays du bassin méditerranéen, et il y a un nombre croissant d'études rapportant ses bienfaits pour la santé, mais aucune étude n'a été menée sur la toxicité, *in vivo*. Par conséquent la présente étude justifie l'utilisation de *P.lentiscus*, sans risque de toxicité à 2 g/kg.

Les essais de la toxicité aigüe permettent d'évaluer les effets toxiques, ou changements du comportement normal ainsi que la mortalité, qui apparaissent dans un temps court (de 1 à 14 jours), après administration des extraits des différentes parties de la plantes. Durant la période d'observation, les souris n'ont montré aucun changement dans l'apparence physique générale.

De plus, nous nous sommes intéressés au paramètre de l'évolution pondérale des souris étudiées. Ce paramètre est en relation directe avec la toxicité. En fait, l'apparition d'une toxicité s'accompagne souvent d'un amaigrissement et perte considérable du poids. L'administration des extraits ne retarde pas la croissance de souris, indiquant un métabolisme normal chez ces dernières (**Manaharan et al., 2014**).

La prise de poids révélé chez les souris traitées avec les extraits de *P.lentiscus*, riches en polyphénols, pourrait être expliquée du fait que 90% des flavonoïdes isolés des plantes sont glycosylés. Ainsi, les glucides en excès dans l'organisme, sont stockés sous forme de glycogène dans le foie et les muscles, ou sous forme de graisse dans les tissus adipeux

La diminution de la quantité de nourriture consommée par les souris traitées par l'extrait, reviendrait à la richesse de ce dernier en composés sucrés, qui présentent une source d'énergie très importante. L'effet anorexique probablement exercé par l'extrait des feuilles de *P.lentiscus* contribuerait dans la diminution de la prise alimentaire.

Concernant le poids des organes, on remarque que les souris traitées ne présentent pas de différences significatives, par rapport au poids des organes du groupe contrôle.

Les organes les plus susceptibles d'être touchés par les xénobiotiques, sont généralement le foie et le rein, les deux organes intervenant dans la détoxification des substances toxiques. Le rein et le foie des souris traitées ne présentent pas d'hypertrophie, ni hypotrophie, en comparaison avec le groupe contrôle, cela confirme davantage que les doses administrées de l'extrait étudié ne sont pas toxiques.

Dans la littérature, aucune étude n'a fait l'objet du profil toxicologique de la plante *P.lentiscus*. Seule l'étude de **Ljubuncic et ses collaborateurs (2005)** sur la toxicité des extraits de feuilles de cette plante, qui n'a montré aucun signe de toxicité. Donc on peut déjà sur cette dimension tirer l'idée que ses polyphénols ne sont pas toxiques.

L'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie a reçu un grand intérêt dans la recherche biomédicale ; une telle thérapie prévient l'apparition des effets secondaires observés lors de l'utilisation des médicaments de synthèse chimique.

La présente étude s'est penché sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits éthanolique et aqueux de feuilles, de l'écorce des racines et des graines de *P.lentiscus* à différentes doses. Cette constatation est reflétée par les résultats rassemblés au terme de cette évaluation, qui montre clairement une réduction significative (p 0,001) de l'œdème dans les pattes de souris. Sans doute que les composés phénoliques présents en grande concentration dans ces extraits sont l'œuvre de cette activité biologique.

En effet, les extraits éthanolique et aqueux de graine de *P. lentiscus* supprime l'inflammation, induite par les cristaux d'urate monosodique, chez les souris en réduisant le volume de la patte significativement (p 0,001, 80%) et d'une manière comparable aux deux molécules de références, à savoir l'indométacine et la colchicine. De plus, l'extrait éthanolique (400mg/Kg) et aqueux (50 et 100mg/Kg) de l'écorce des racines de *P.lentiscus* a également réduit l'œdème d'une manière significative (p 0,001, 70%). Tandis que l'effet des extraits éthanolique et aqueux des feuille s'est avéré modéré (50%).

D'une autre part, les extraits éthanolique de feuilles, de l'écorce des racines et des graines de *P.lentiscus* ne présentent aucun signe de toxicité remarquable, à la concentration de 2 g/kg, dans le test de toxicité aigüe et peuvent être utile pour le traitement de l'arthrite goutteuse aigüe.

L'ensemble de ces résultats obtenus, *in vivo*, ne constituent qu'une première étape dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de la plante étudiée, des essais complémentaires seraient nécessaires pour confirmer les performances mises en évidences.

Donc, il serait très intéressant :

- De faire une étude pharmacologique sur ces extraits de différentes parties de *Pistacia lentiscus* (feuilles, écorce de racines et graines) dans le but de mettre en place des traitements naturels de maladies infectieuses mieux tolérés et moins onéreux ;
- De réaliser des recherches pour l'identification des molécules actives et d'élucider leurs modes d'action, au niveau cellulaire au sein du liquide synoviale ;

- De combiner l'effet de *P.lentiscus* et d'autres plantes locales utilisées en médecine traditionnelle, dans le traitement de maladies à caractère inflammatoire, pour entraîner le développement de nouveaux médicaments dans le traitement de l'arthrite goutteuse ;
- Finalement, il est impératif de vérifier également l'absence d'effet cytotoxique des extraits de différentes parties de *P.lentiscus* sur des coupes histologiques des différents organes, notamment le foie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abdelwahed, A., Bouhlel, I., Skandrani, I., Valenti, K., Kadri, M., Guiraud, P. et chekir- Ghedira, L. (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: 1-13.

Abderrazak, A., Syrovets, T., Couchie, D., El Hadri, K., Friguet, B., Simmet, T. et Rouis, M. (2015). NLRP3 inflammasome : From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biology*, 4:296-307.

Ahmed, N.S., Farman, M., Najmi, M.H., Mian, K.B. et Hassan, A. (2008). Pharmacological basis for use of *Pistacia integerrima* Leaves in hyperuricemia and gout. *Journal of Ethnopharmacology*, 177:478-482.

Alaoui, H.B., Mezalek, Z.T., Harmouche, H., Aouni, M. et Maaouni, A. (2010). La goutte : nouvelle recommandations. *J. Health Syst. Pharm*, 57 : 225-237.

Ain-Lhout, F., Díaz Barradas, M.C., Zunzunegui, M., Rodríguez, H., García Novo, F. et Vargas, M.A. (2004). Seasonal differences in photochemical efficiency and chlorophyll and carotenoid contents in six Mediterranean shrub species under field conditions. *Photosynthetica*, 42 (3): 399-407.

Aksoy, A., Duran, N. et Koksal, F. (2006). In vitro and in vivo antimicrobial effects of mastic chewing gum against *Streptococcus mutans* and *mutans*. *Arch oral Biol*, 51(6): 476-81.

Alaoui, H.B., Mezalek, Z.T., Harmouche, H., Aouni, M. et Maaouni, A. (2010). La goutte :

AL-Saghir, M.G. (2006). *Phylogenetic Analysis of the Genus Pistacia (Anacardiaceae)*. Blacksburg, Virginia. 113.

Al-said, M., Ageel, A., Parmar, N. et Tarik, M. (1986). Evaluation of mastic a crude drug obtained from *Pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *J Ethnopharmacol*, 15: 271-278.

Ansari, N, S.H. et Siddiqui, A.N. (2012). *Pistacia lentiscus*: a review on phytochemistry and pharmacological properties. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(4): 16-20.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aravind, S.G., Arimboor, R., Rangan,M., Madhavan, S.N.et Arumughan, C. (2008).Semi-preparative HPLC preparation and HPLC quantification of tetrahydroament oflavone as marker in *Semecarpus anacardium* and its polyherbal formulations. *Journal of pharmaceutic and biomedical analysis*,48(3):808-813.

Arimboor,R.,Rangan,M.,Aravind,S.G. et Arumughan,C.(2011). Tetrahydroament oflavone (THA) from *Semearpus anacarddium* as a potent inhibitor of xanthine oxidase. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(3):1117-1120.

Atmani, D., Chaher, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud, H., Debbache, N. et Atmani, D. (2009). Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food chem.*, 112: 303-309.

Bardin,T.(2007) a. Épidémiologie de la goutte. *Revue du Rhumatisme*, 74 :147–149.

Bardin,T.(2007) b. Progrès en pathologie microcristalline. *Elsevier Masson*, 74:52-57.

Barton, B.N., Cook, J.W. et Loudon, J.D.(1945). Colchicine and related compounds. Paet V. the structure of windaus's deaminocolchinol methyl ether. *Journal homepage*, 176-180).

Barton, D.H.R. et Seoane, E. (1956). Triterpenoids. Part XXII. The constitution and stereochemistry of masticadienonic acid. *Journal of the chemical society*, 4150-4157.

Bear, A.N.(1997).Treatment of Gout and Hyperuricemia.In: *Molecular and CellularPharmacology*. p :723-733.

Belhadj, S. (2001). Les pistacheraies algériennes : Etat actuel et dégradation. *Options Méditerranéennes*, (56) : 107-109.

Benrezkallah,L., Khellaf, A.M.(2012). Activité antibactérienne des extraits des écorces des raciness et des feuilles de *Pistacia lentiscus L.* et leurs fractions chromatographique par Bioautographie. Université abderrahmane mira de béjaia, P :47.

Berboucha, M., Ayouni, K., Atmani, D., Atmani, D., Atmani, D. et Benboubetra, M. (2010). Kinitic study on the inhibition of xanthine oxydase byextracts from two selected

Algerian plants traditionally used for the treatment of inflammatory diseases. *J Med Food*, 13(4): 896-904.

Bérthélémy, S.(2014). Un patient se plaignant d'une crise de goutte. *Actualités pharmaceutique*, 53 (532) :44-47.

Beta,T., Nam,S., Dexter,J.E et Sapirstein H.D.(2005). Phenolic Content and Antioxidant Activity of Pearled Wheat and Roller-Milled Fractions. *Cereal Chem.* 82(4):390–393.

Bhourri, W., Derbel, S., Skandrani, I., Boubaker, J., Bouhlef, I., Sghaier, M.B., Kilani, S., Mariotte, A.M, Dijoux-Franca, M.G., Ghedira, K. et Chekir-Ghedira, J. (2010). Study of genotoxic, antigenotoxic and antioxidant activity of the digallic acid isolated from *Pistacia lentiscus* fruits. *Toxicology in vitro.* 24(2): 509-515.

Bhourri, W., Skandrani, I., Sghair, MB., Franca, MG., Ghedira, K. et Ghedira, LC. (2012). Digallic acid from *Pistacia lentiscus* fruits induces apoptosis and enhances antioxidant activities. *Phytotherapy Research*, 26 (3): 387-391.

Boileau,J.M.(2007). Le traitement de la goutte. *Québec pharmacie*, 57(11) :27-34.

Brette, J.P. (2006). *Plantes médicinales de kabylie*. Paris : Editions Ibis Press. 349.

Bruneton,J.(1999).Pharmacognosie phytochimie plante médicinales. *Technique et documentation*, 3 :286-347.

Cacace,J.E.et Mazza,G.(2001). Extraction à l'eau sulfatée des anthocyanines et d'autres composés phénoliques du casis. *Agriculture et Agroalimentaire Canada*, 12 :1-15.

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

Chang, Y-H.et Malawista,S.E.(1975-1976). Mechanism of Action of Colchicine. *Inflammation*, 1(2):143-153.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Chauffier,K.,London,J ., Beaudouin,C, et Fautrel B.(2009). Indications de l'anakinra. *Presse Med*, 38: 799–807.

Chen,K.,Fields,T., Mancuso,C.A., Bass,A.R, et Vasanth,L.(2010). Anakinra's Efficacy is Variable in Refractory Gout, *Report of Ten Cases*, 0049-0172.

Cheurfa, M. et Allem, R. (2015). Study of hypocholesterolemic activity of Algerian *Pistacia lentiscus* leaves extracts *in vivo*. *Brazilian journal of pharmacognozy*, 25 (1): 1-3.

Chia,E.W., Grainger,R. et Harper,J.L.(2008). Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicines. *British journal of pharmacology*, 153:1288-1295.

Congiu, R., Falconieri, D., Bruno, M, Alessandra, P and Silvia, P (2002). Extraction and isolation of *Pistacia lentiscus* L. essential oil by supercritical CO₂. *Flavour and Fragrance Journal*, 17(4), 239–244.

Cotten, A., Pascart, T. et Cortet, B. (2013).Affections microcristallines .In Cotten,A.Imagerie Musculosquelettique : pathologies générales. *Elsevier Masson* .23-58.

Cowan,M.M.,(1999).plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Review*, 12(4):564-571.

Cronstein,B.N., Molad,Y.,Reibman,J.,Balakhane,E., Levin, R.I. et Weissman, G.(1995). Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophols. *Jclin Invest*, 96(2): 994-1002.

Damiano, J.,Bardin,T.(2004). Liquide synovial normal et pathologique Synovial fluid. *EMC-Rhumatologie Orthopédie*, 1(2004) :2-16.

De Cassia Lemos Lima,R.,Ferran,F.C.,De Souza,M.R.,De Sa Pereira,B.M.,De Paula,C.A et Saude-Guimares,D.A.(2015). Effects of extracts of leaves from *Sparattosperma Leucanthum* an hyperuricemia and gouty arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*, 161:194-199.

Delbeth, N., Lauterio, T.J. et Wolf H, R. (2014). Machanism of action of colchicine in the treatment of Gout .*Clinical therapeutics*,36 (10):1465-1479.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

De Souza,M.R., De Paula,C.A., De Resende,M.L.P/, Grade-Guimaraes,.A.,De souza Filho,J.D.et Saude-Cuimeraes, D.A.(2012).Pharmacological basis for use of *lychnophora trichocarpha* in gouty arthritis : anti-hyperuricemic and anti-inflammatory effects of its extract,fraction and constituents. *journal of Ethnopharmacology*, 142: 845-850.

Dellai, A., Sowssi, H., Borgi, W., Bouraoui, A. et Chouchane, N. (2013). Antiinflammatory and anticerogenic activities of *Pistacia lentiscus L* leaves extracts. *Industrial crops and products*, 49: 879-882.

Deodhar, S.D, Sethi, R et Srimal, R.C.(1980).Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane).71:632-4.

Ding,A.H., Rorteu,R., Sanchez,E. et Nathan, C.F. (1990). Downregulation of tumor necrosis factor receptors on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *Published March*, 715-727.

Ea, H-K. (2011) a . De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Revue du Rhumatisme*,78:103-108.

Ea, H-K. (2011) b. Physiopathologie de l'inflammation goutteuse. *Arthropathies microcristallines*,40:836-843.

Ernst,M et Favel,M.(2009).Febuxostat : A selective xanthine-oxidase/xanthine dehydrogenase Inhibitor for the Management of Hyperuricimia in Adults With Gout. *Clinical Therapeutics*, 31:2503-2518.

Garrod, A.B.(1859).The Nature and treatment of Gout and rheumatic Gout-London: *Walton and Maberly*.601p.

Grant, w.S., Joseph, J.B., Vassilios, S. et Hobbs, M.(1990). Volatile Components of the Fruit of *Pistacia Lentiscus*. *Journal of Food Science*, 55 (5), 1325–1326

Grundwag, M. (1976). Embryology and fruit development in four species of *Pistacia L. (Anacardiaceae)*. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 73: 355-370.

Guilbert,J.N.(1820). *De la goutte et des maladies goutteuses*. Paris : *Baillière*.256P.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Hammiche, V. (2014). Traitement de la toux à travers la pharmacopée traditionnelle kabyle. *Phytotherapie* : 1-15.

Hart, F.D. et Boardman, P.L. (1963). Indomthacin: a new non-steroid anti-inflammatory agent. *Br Med J*, 2(5363): 965-970.

Havlik, J., de la Huebra, RG., Hejtmankova, K., Fernandez, J., Simonova, J., Melich, M. et Rada, V. (2010). Xanthine oxidase inhibitory properties of Czech medicinal plants. *J Ethnopharmacol*, 132: 461–465.

Hayder, N., Ben Ammar, A., Bbdelwahed, A., Kilani, S., Mahmoud, A., Ben chibani, J., Mariotte, A.M., Ghedira, K., Dijoux-Franca, M.G., et Chekir-Ghedira, L.(2005). Antibacterial and antimutagenic activity of extracts and essential oil from (Tunisian) *Pistacia lentiscus*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 87(4): 567–573.

Hensel, W. (2008). *350 plantes médicinales*. Delachaux Et Niestlé. 255.

Hollman, P.C.H. et Katan, M.B. (1997). Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomed & pharmacother*, 51: 305-310.

Hollman, P.C.H. (2004). Absorption, bioavailability, and metabolism of flavonoids. *Pharmaceutical biology*, 42: 74-83.

Hou, C.M., Lee, Y.C., Hung, H.F., Fu, H.W. et Jeng, K.C. (2012). Longan seed extract reduces hyperuricemia via modulating urate transporters and suppressing xanthine oxidase activity. *The American Journal of Chinese Medicine*, 40: 979–991.

Iserin, P. (1996). *Encyclopédie des plantes médicinales*. Londres : la rousse. 335.

Jackman, R.W., Rhoads, M.G., Cornwell, E et Kandarian, S.C. (2009) . Microtubule-Mediated NF-KB activation in the TNF- signaling pathway. *Experimental cell research*, 315:3242-3249.

Jamilloux, Y., Sène, P. et Henry, T. (2014). Les inflammasomes et les maladies humaines. *La Revue de médecine interne*: 730-741.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Janakat, S. et Al-Marie, H. (2002). Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*. *Journal of Ethnopharmacology*, 83 (2002): 135-138.

Janssens,H., Janssen,M., van de Lisdonk,E., van Riel,P,et van Weel,C.(2008). Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial.371: 1854–60.

Jeon,I.H., Kim, H.S., Kang, H.J., Lee,H.S., Jeong,S., Kim,S.J. et Jang,S.(2014). Anti-inflammatory and antipruritic effects of luteolin from *perilla* (*P.frutescens* L.) Leaves. *Molecules*, 19(6):6941-6951.

Jiang,Y., You, X-Y., Fu, K-L. et Yin, W-L. (2012). Effects of extract from *Mangifera indica* leaf on monosodium urate crystal-induced gouty arthritis in rats. *Evid Based Complement Altern Med*, 1-6.

Joosten, L.A., Netea, M.G. et Mylona ,E. (2010) .Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*,62:3237-48.

Kamatou, G.P.P., Vilgoen, A. et Steenkamp, P.(2009). Antioxidant, Antiinflammatory activities and HPLC analysis of South African *Salvia* species. *South Africa Food Chemistry*, 119:684-688.

Khanna, D., Sethi,G.,Seok,K.,Pandey,M.K., Kunnumakkara,A.B., Sung,B.,Aggarwal,A, et Aggarwal B.(2007). Natural products as a gold mine for arthritis treatment. *Current Opinion in Pharmacology*, 7:344–351.

Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H. et Duru, M.E. (2003). Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey. *Fitoterapia*, 74 (2003) : 164–167.

Landau, S., Muklada, H., Markovics, A. et Azaizeh, H. (2014). Traditional Uses of *Pistacia lentiscus* in Veterinary and Human Medicine. In: Yaniv, Z ; Dudai, N. *Medicinal and Aromatic Plants of the Middle-East*. Hungary : Springer. 163-177.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Lesch, M. et Nyhan, W.L. (1964). A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *The American Journal of Medicine*, 36(4): 561-770.

Lin, C.M., Chen, C.S., Chen, C.T., Liang, Y.C. et Lin, J.K. (2002). Molecular modeling of flavonoids that inhibit Xanthine oxidase. *Biochemical and biophysical Research communications*, 294:167-172.

Lioté F, Prudhommeaux F, et Schiltz, C. (1996). Inhibition and prevention of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation in vivo by transforming growth factor beta1. *Arthritis Rheum*, 39 : 1192-8.

Lioté, F. et Bardin, T. (2007). Traitement de la goutte. *Revue du Rhumatisme*, 74 :160-167.

Lioté, F. et Ea, H-K. (2007). Physiopathogénie de l'inflammation microcristalline. *Revue du Rhumatisme*, 74 :131-137.

Lioté, F. (2011). Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. *Revue du Rhumatisme* 78 :122-128.

Ljubuncic, P., Song, H., Cogan, U., Azaizeh, H. et Bomzon, A. (2005). The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease. *Journal of ethnopharmacologie*, 100 (1-2): 194-204.

Longo, L., Scardino, A. et Vasapollo, G. (2007). Identification and quantification of anthocyanins in the berries of *Pistacia lentiscus* L, *Phillyrea latifolia* L et *Rubica peregrina* L. *Innovation food science & emerging technologies*, 8(3): 360-364.

Manaharan, T., Chakravarthi, S., Radhakrishnan, A.K. et Palanisamy, U.D. (2014). *In vivo* toxicity evaluation of a standardized extract of *Syzygium aqueum* leaf. *Toxicology reports*, 718-725.

Margalit A., Duffin, K.L., Shaffer, A.F., Gregory, S.A. et Isakan, P.C. (1997). Altered arachidonic acid metabolism in urate crystal induced inflammation. *Inflammation*, 21(2):205-222.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Marner, F.J., Freyer, A. et Lex, J. (1991). Triterpénoides de mastic, la résine de *lentisque*. *Phytochimie*, 30(11) : 3709-3712.

Martinon, F., Burns, K. et Tschopp, J. (2002). The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL-1. *Molecular Cell*, 10:416-426.

Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A. et Tschopp, J. (2006). Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature plant*, 440: 237-241.

Mc Carty, D.J. et Hollander, J. (1962). Prove urate crystals cause gouty condition. *Science news letter*, 82(9).

Merriman, T.R. et Dalbeth, N. (2010). Bases génétiques de l'hyperurécémie et de la goutte. *Revue du Rhumatisme Monographie*, 77(4) :328-334.

Mueller-Harvey, I. (2001). Analysis of Hydrolysable tanins. *Animal Feed Science and Technology*, 91 :3-21.

Munné-Bosch, S. et Penuelas, J. (2003). Photo-and antioxidative protection during summer leaf senescence in *Pistacia lentiscus* L. Grown under Mediterranean Field Conditions. *Annals of botany*, 93 (3): 385-391.

Nicolas, J-F., Cousin, F. and Thivolet, J. (2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. *John Libbey Eurotext*, 2001, 55-58.

Noreen, Y., Ringbom, T., Perera, P., Danielson, H. et Bohlin, L. (1998). Development of a radiochemical cyclooxygenase-1 and -2 *in vitro* assay for identification of natural products as inhibitors of prostaglandin biosynthesis. *J. Nat. Prod*, 61: 2-7.

Oka, T., Hori, M., Ozaki, H. (2005). Microtubule disruption suppresses allergic response through the inhibition of calcium influx in the mast cell degranulation pathway. *J Immunol*, 174 (2005), pp. 4584–4589.

Papageorgiou, V.P., Bakola-Christianopoulou, M.N., Apazidou, K. K. et Psarros, E;E. (1997). Gas chromatography mass spectroscopic analysis of the acidic triterpenic fraction of mastic gum. *Journal of Chromatography*, 729, 263-273.

Pascual, E., Martinez, A et Ordonez, S. (2013). Gout : The mechanism of urate crystal nucleation and growth. A hypothesis based in facts. *Revue du Rhumatisme*, 80 (3) : 193-199.

Peng, Y.T., Lee, C.H., Wang, C.C., Salter, D.M. et Lee, H.S. (2012). Pycnogenol attenuates the inflammatory and nitrosative stress on joint inflammation induced by urate crystals. *Free radical biology & medicine*, 52: 765-774.

Pétrilli,V et Martinon,F.(2007). The inflammasome, auto-inflammatory diseases, and gout. *Revue du Rhumatisme*,74(12): 1240–1246.

Popa-Nita, O., Marois, L., Paré ,G, et Naccache, P.H. (2009).Crystal-Induced Neutrophil Activation. *Arthritis & rheumatism*, 183(3):2104-14.

Punzi,L, et Olivieo,F.(2007).Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines. *Revue du Rhumatisme*, 74 : 138-146.

Rasool,M. et Varalakshmi,P.(2006).Suppressive effect of *Withania Somnifera* root powder on experimental gouty artgritis :An *in vivo* and *in vitro* study. *Chemico-Biological interaction*,164: 174-180.

Remila, S., Atmani-Kilani, D., Delemasure, S., Connat, J.L., Azib, L., Richard, T. et Atmani, D. (2015). Antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory and anticancer activities of *Pistacia lentiscus* (*Anacardiaceae*) leaf and fruit extracts. *European Journal of Integrative Medicine* : 1-13

Roberge,C.J., Gaudy,M., Gilbert,C.,Malawista,S.E., De Médicis,R, Lussier,A., Poubelle, P.E. et Naccache, P.H.(1996) b. Paradoxical effects of Colchicine on the activation of humain neutrophils by chemotactic factors and inflammatory microcrystals. *Journal of leukocyte Biology*, 59:864-871.

Rodriguez-Pérez, C., Quirantes-Pinéa, P., Amessis-Ouchemoukhc, N., Madanic, K., Segura-Carretero, A. et 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 (2013): 167– 174.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Saadoun, N.S. (2005). Types stomatiques du genre Pistacia: *Pistacia atlantica* Desf. ssp. *Atlantica* et *Pistacia lentiscus* L. *Options Méditerranéennes, Série A*, (63) : 369-371.

Saag, K.G. et Choi, H. (2006). Epidemiology, risk factors, and Lifestyle modifications for gout. *Arthritis Research and Therapy*, 8:1-7.

Sabina, E.P. et Rasool, M. (2008). An *in vivo* and *in vitro* potential of Indian ayurvedic herbal formulation Triphala on experimental gouty arthritis in mice. *Vascular pharmacology*, 48(1):14-20.

Sabina, E.P., Rasool, M., Mathew, L., Ezilrani, P. et Indu, H. (2010). 6-Shogaol inhibits monosodium urate crystal-induced inflammation. An *in vivo* study. *Food and Chemical Toxicology*, 48:229-235.

Sabina, E.P., Nagar, S. et Rasool, M. (2011). A role of piperine on monosodium urate crystal-induced inflammation an experimental model of gouty arthritis. *Inflammation*, 34:184-192.

Sabina, E.P., Indu, H. et Rasool, M. (2012). Efficacy of baswellic acid on lysosomal acid hydrolases, lipid peroxidation and anti-oxidant status in gouty arthritic mice. *Asian Pacific journal of Tropical Biomedicine*, 2(2):128-133.

Sayarlioglu, H., Dogan, E., Erkok, R., Ozbek, H., Bayran, I., Sayarlioglu, M., Sekeroglu, R. et Bozkurt, H. (2006). The effect of Colchicine on the peritoneal Membrane. *Renal Failure*, 28:69-75.

Scalbert, A., Morand, C., Manach, C. et Rémésy, C. (2002). Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 56(6). 276-282.

Schlienger, J.L. (2011). Hyperuricémie et goutte. In : *Nutrition clinique pratique*. Elsevier Masson. 201-204.

Schroder, K. et Tschopp, J. (2010). The Inflammasomes. *Cell*, 140:821-832.

Schuna, A.A., Megeff, C. (2000). New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Scott, J.T. (1987). Gout. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 1(3) :525-546.
- Seegmiller, J.E., Rodney Howell, R. et Malawista, S.E. (1962). The inflammatory reaction to sodium urate. *Clinical Science*, 180(6). 469-475.
- Seegmiller, J.E., Rosenbloom, F.M. et Kelly, W.N. (1967). Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science*, 155:1682-1684.
- Selvan, C., Sanjay, M. et Jachar, M. (2004). A cyclooxygenase (Cox) inhibitory biflavonoid from the seeds of *Somercarpus anacardium*. *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2-3):209-212.
- Shi, Y., Evans, J.E, et Rock, K.L. (2003). Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* , 425 : 516-21.
- Shishodia, S., Sethi, G., Konopleva, M., Andreeff, M. et Aggarwal, B. (2006). A synthetic triterpenoid, CDDO-Me, inhibits I κ B kinase and enhances apoptosis induced by TNF and chemotherapeutic agents through down-regulation of expression of nuclear factor κ B-regulated gene products in human leukemic cells. 12(6):1828-38.
- Trabelsi, H., Olfa, A.C., Faouzi, S., Pierre, V., Justin, R., Nathalie, B., Sadok, B. et Paul, M. (2012). Total lipid content, fatty acids and 4-desmethylsterols accumulation in developing fruit of *Pistacia lentiscus L.* growing wild in Tunisia. *Food Chemistry*.!Epub.
- Van den berg, K.J., Van der horst, J., Boon, J.J. et Sudmeijer, O.O. (1998). Cis-1,4-poly- α -myrcene; the structure of the polymeric fraction of mastic resin (*Pistacia lentiscus L.*) elucidated. *Tetrahedron letters*, 39: 2645-2648.
- Verdú, M. et García-Fayos, P. (2000). The effect of deceptive fruits on predispersal seed predation by birds in *Pistacia lentiscus*. *Plant Ecology*, 00: 1-4.
- Vivot, E., De Dios Munoz, J., Del Carmen Cruanes, M., Cruanes, M.J., Tapia, A., Hirshchman, G.S., Martinez, E., Di Sapino, O., Gattuso, M. et Zacchinos. (2001). Inhibitory activity of xanthine-oxidase and superoxide scavenger properties of *Inga Verna subsp. affinis*. Its morphological and micrographic characteristics. *Journal of Ethnopharmacology*. 76:65-71.
- Wallace, S.L. (1974). Colchicine. *The Reverend Sydney Smith and Rheumatism*, 3(4).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Wang,H., Nair,M.C.,Strasburg, G.M., Booren,A.M., Gray,I. et D.L.(2000). *Phytomedicine*,7(1):15-19.

Wang,X., Wang,C.P.,Hu,Q.H.,Lv, Y.Z,Zang, X., Yang,Z.O et Kong,L.D.(2010). The dual actions of Sanmiao wan as a hypouricemic agent : Down-regulation of hepatic XOD and renal mURAT1 in hyperurcemic mice. *Journal of ethnopharmacology*,128:107-115.

Wei, H., Hu, C., Xie, J., Yang,C., Zhao,Y., Guo, Y., Mei, Z., Chen, L. et Lan Z. (2014) b. Dolirioside A attenuates monosodium urate crystals-induced inflammation by targeting NLRP3 inflammasome.*European Journal of Pharmacology*, 740:321-328.

Wu,N.,Zu,Y.,Fu,Y.,Kang,Y.,Zhoo,J.,Li,X.,Li,J.,Wink,M. et Efferth,T.(2010). Antioxidant Ativities and xanthine oxidase inhibitory effects of Extracts and Main Polyphenolic compounds obtained from *Geranium sibiricum L.* *Journal of agricultural and food chemistry*, 58:4737-4743.

Yaaqobi, A., El Hafid, L. et Haloui, B. (2009). Etude biologique de *Pistacia Atlantica Desf* de la région orientale du Maroc. *Biomatec Echo*, 3 (6) : 39-49.

Yanik,D.R.,Evans,B.J.,Florey,O.,Masson,T.C.,Landis,R.C. et Haskard,D.O. (2004). Macrophage release of transforming growth factor beta 1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis rheum*, 50(7):2273-80.

Yao,X., Ding,Z., Xia,Y.,Wei,Z.,Luo,Y.,feleder,Carlos. Et Dai,(2012).Inhibition of monosodium Urate crystal-induced inflammation by scopoletin and underlying mechanisms. *International immunopharmacology*, 14:454-462.

Zhao, X., Zhu, J., Mo, S., Pan,Y. et Kong L (2006) Effects of cassia oil on serum and hepatic uric acid levels in oxonate-induced mice and xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activities in mouse liver. *J Ethnopharmacol* 103: 357–365.

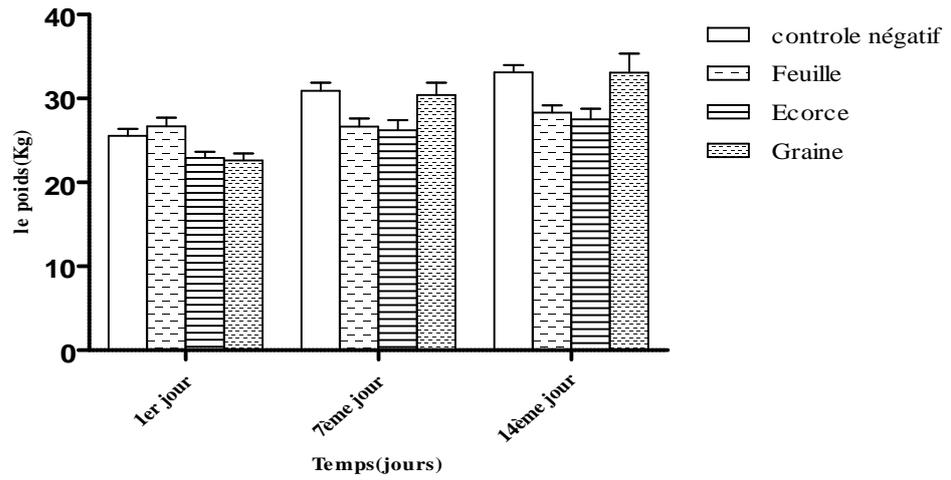
Zhu,J.X., Wang,Y., Kong,L.D, Yang, C. et Zhang,X. (2004). Effects of biota orientalis extract and its flavonoid constituents, quercetin and rutin on serum uric acid levels in oxanate-induced mice and xanthine dehydrogenase and xanthine oxydase activities in mousse liver. *Journal of Ethnopharmacology*, 93:133-140.

Annexe 1 : Taux de mortalité après administration d'une dose unique de différents extraits éthanoliques de *Pistacia lentiscus* dans le test de confirmation de la toxicité aigüe.

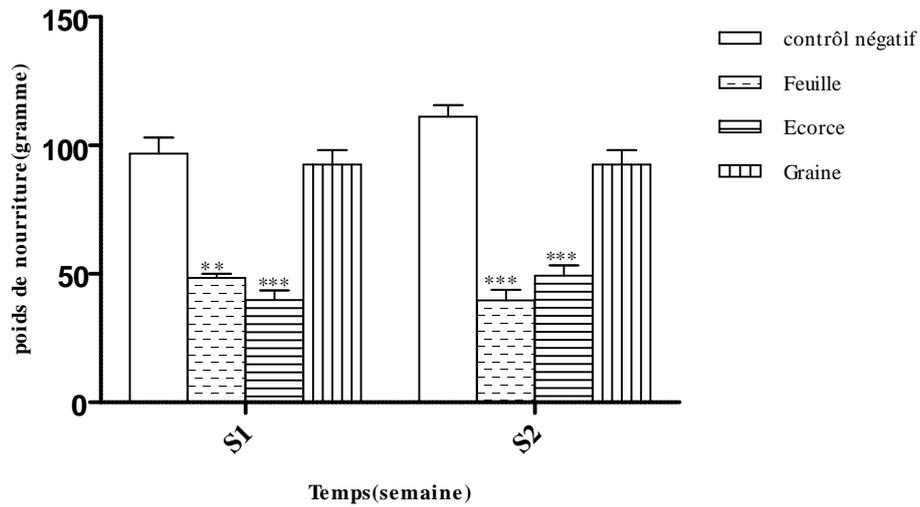
Dose de différents extraits	Mortalité	Latence de mortalité
CMC 0,8 % (Control négatif)	0/6	0
Extrait éthanolique de feuille de <i>P.lentiscus</i> (2g/kg)	0/6	0
Extrait éthanolique de graine de <i>P.lentiscus</i> (2g/kg)	0/6	0
Extrait éthanolique de l'écorce des racines de <i>P.lentiscus</i> (2g/kg)	0/6	0

Annexe 2 : Comportement des animaux et signes de toxicité

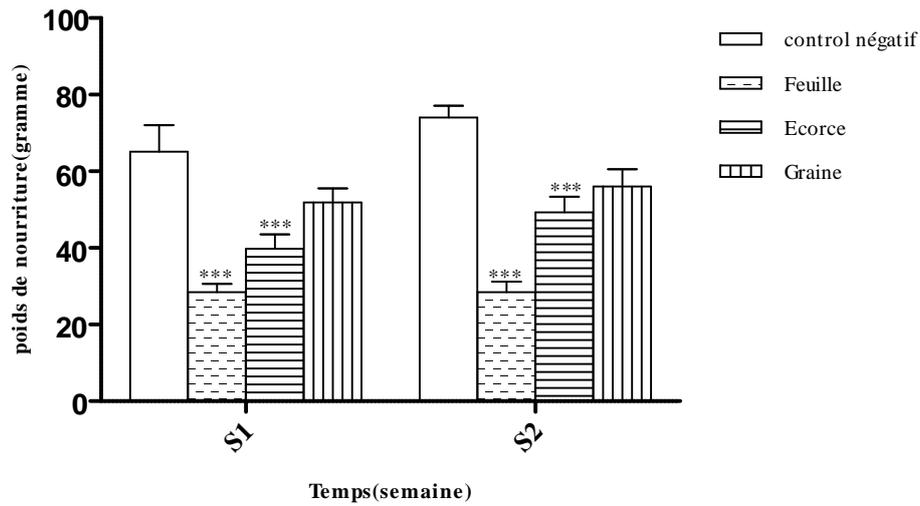
Symptômes	Lot témoin		Lots traités	
	6H	Chaque jour	6H	Chaque jour
Peau et fourrure	Normal	Normal	Normal	Normal
yeux	Normal	Normal	Normal	Normal
Muqueuse	Normal	Normal	Normal	Normal
Comportement anormaux	/	/	/	/
Salivation	Normal	Normal	Normal	Normal
Somnolence	/	/	/	/
Diarrhée	/	/	/	/
Coma	/	/	/	/
Tremblement	/	/	/	/
Convulsions	/	/	/	/



Annexe 3 : Variation du poids corporel des souris durant le test de la toxicité aigüe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. *p 0,05, ** 0,01, *** 0,001.



Annexe 4 : Evaluation de la quantité de la nourriture consommé durant le test de la toxicité aigüe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. *p 0,05, ** 0,01, *** 0,001.



Annexe 5 : Evaluation de la quantité d'eau consommé durant le test de la toxicité aigüe. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. *p 0,05, ** 0,01, *** 0,001.

Annexe 6 : Mesure des poids d'organes.

Poids de l'organe	Contrôle négatif	Extrait de l'écorce des racines	Extrait de feuille	Extrait de graines
Foie	1,67 \pm 0,07	1,63 \pm 0,14	1,81 \pm 0,38*	1,94 \pm 0,14*
Rate	0,16 \pm 0,08	0,19 \pm 0,03	0,23 \pm 0,09*	0,16 \pm 0,015
Rein Droit	0,20 \pm 0,03	0,17 \pm 0,01	0,17 \pm 0,02	0,21 \pm 0,03
Rein Gauche	0,20 \pm 0,03	0,17 \pm 0,01	0,18 \pm 0,02	0,22 \pm 0,03

Résumé :

L'efficacité des extraits éthanoliques et aqueux de feuilles, graines et écorce des racines de *Pistacia lentiscus* a été évalué sur l'inflammation, induite par l'injection intradermique des cristaux d'urate monosodique (MSU) (4mg/patte droite de souris). Le traitement locale de l'œdème par l'extrait éthanolique aux doses, 100, 200 et 400 mg/kg et aqueux à 50, 100 et 200 mg/kg des graines de *P.lentiscus* a induit une diminution significative de l'inflammation ($P<0,001$, 80%), comparable aux molécules de référence, notamment l'indométacine (3mg/kg) et la colchicine (1mg/kg). Tandis que l'extrait éthanolique et aqueux des feuilles de la plante étudiée, aux même doses, a montré une diminution modérée de l'œdème (50%). De plus, l'extrait éthanolique de l'écorce des racines de *P.lentiscus* a indiqué un effet anti-inflammatoire significatif, à 400 mg/kg et à 50 et 100 mg/kg ($P<0,001$, 70%), concernant l'extrait aqueux de la même partie de plante. Aussi, les différents extraits éthanoliques de *P.lentiscus* (feuilles, écorce des racines et graines) ont démontré l'absence d'effet toxique à 2g/kg. De ce fait, *P.lentiscus* pourrait être considérée comme utile dans le traitement de l'arthrite goutteuse.

Mots clés : arthrite goutteuse, UMS, toxicité, *Pistacia lentiscus*, inflammation

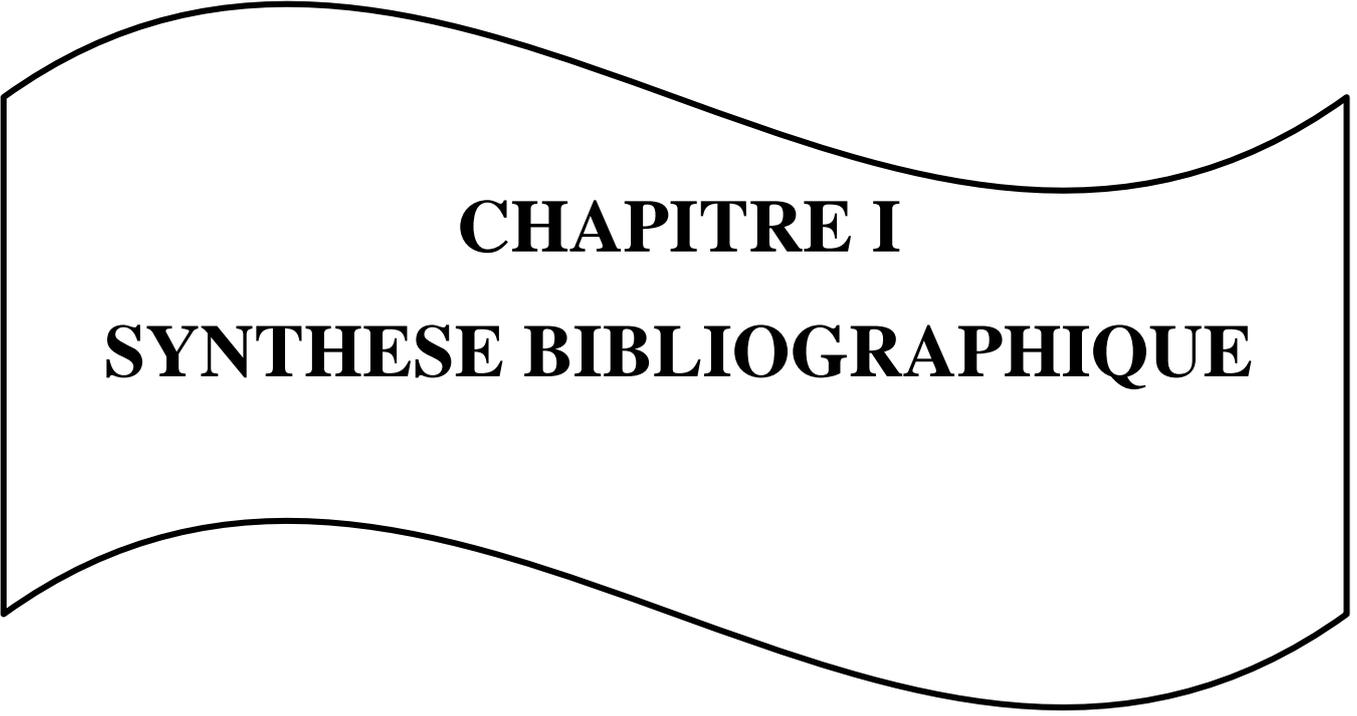
Abstract :

The efficacy of leaf, seeds and root barks ethanolic and aqueous extracts of *Pistacia lentiscus* was evaluated on inflammation, induced by intradermal injection of monosodium urate crystals (4mg) in the right paw of the mice. Seeds ethanolic (100, 200 and 400 mg/kg) and aqueous extracts (50, 100 and 200 mg/kg) of *P.lentiscus* induced a significant decrease ($P<0.001$, 80%) of edema, comparable to reference molecules, namely indomethacin (3mg/ kg) and colchicine (1mg/kg). While ethanol and water extracts of leaves with the same doses showed a moderate decrease in edema (50%). Moreover, ethanolic extract of the root barks of *P.lentiscus* indicated a significant anti-inflammatory effect at 400 m/kg and the aqueous extract of the same part of the plant has decreased edema significantly at 50 and 100 mg/kg ($P <0.001$, 70%). Further, the various ethanol extracts from *P.lentiscus* (leaves, bark, roots and seeds) don't show any sign of toxicity at 2g/kg. Therefore, *P.lentiscus* could be considered useful in the treatment of gouty arthritis.

Keywords: gouty arthritis, MSU, toxicity, *Pistacia letiscus*, inflammation



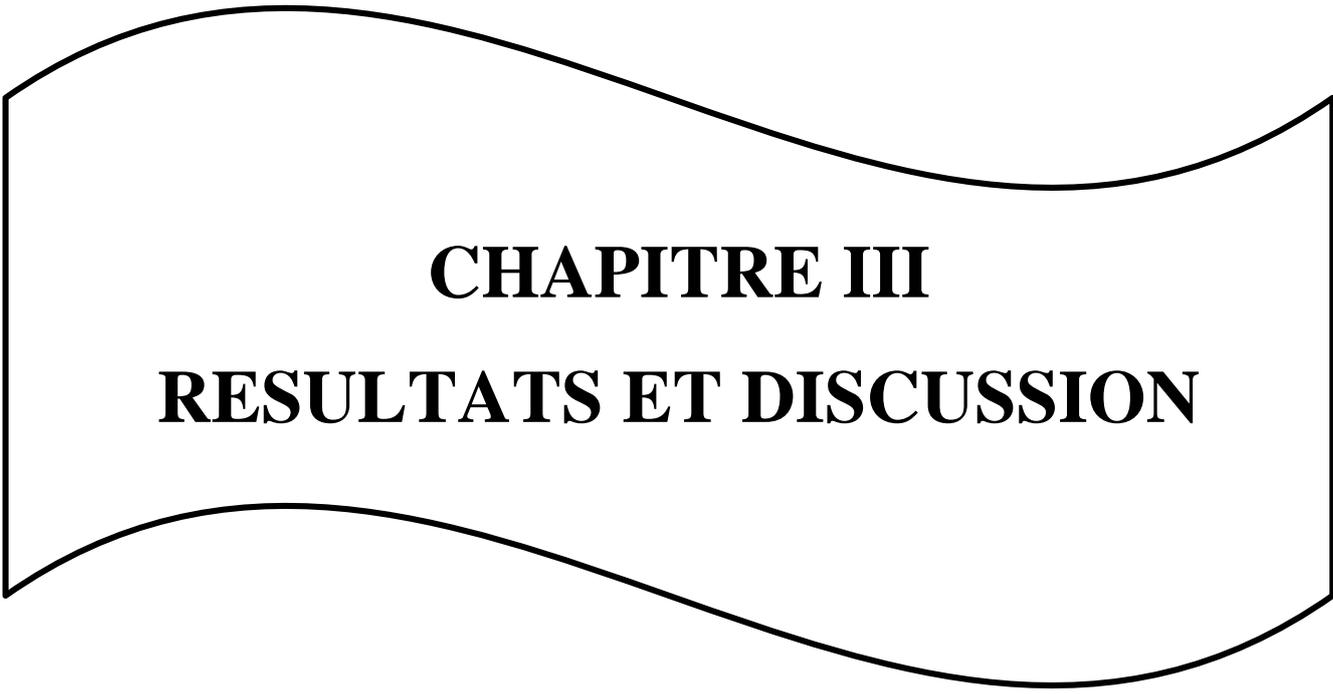
INTRODUCTION



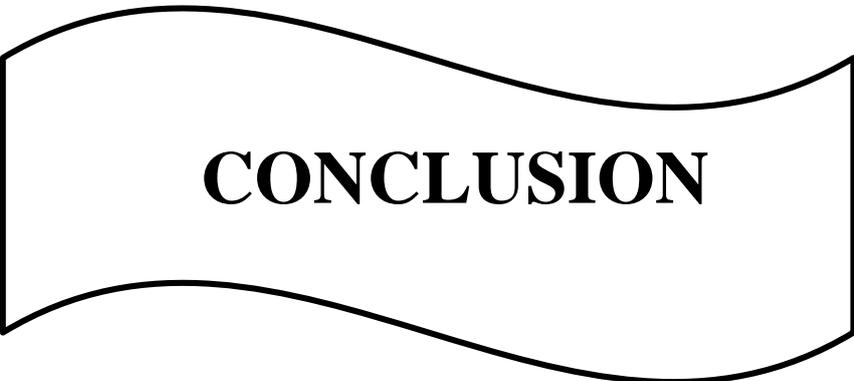
CHAPITRE I
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE



CHAPITRE II
MATERIEL ET METHODES



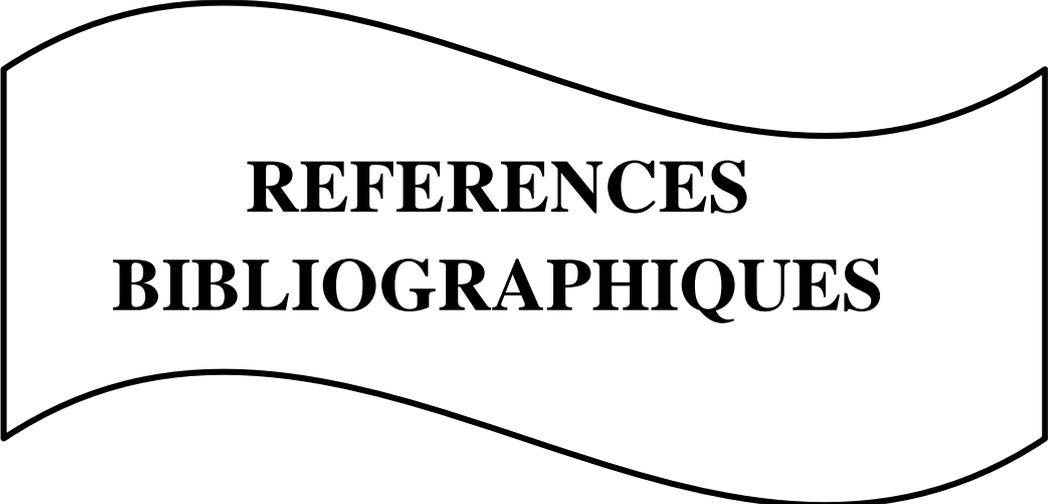
CHAPITRE III
RESULTATS ET DISCUSSION



CONCLUSION



ANNEXES



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES