

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique

Université Abderrahmane MIRA –Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico-Chimique

Mémoire de Fin de cycle

En vue de l'obtention d'un diplôme de Master

Option : Génétique appliquée

Thème

Evaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique d'écorce de *Fraxinus angustifolia* (Oleaceae)

Présenté par :

M^{elle} Tayeb Cherif Aldjia

Membre de Jury :

Promotrice : M^{elle} Sebaihi .S

Co-promotrice : M^{me} Debbache.N.

Président : M^{me} Rahmani .M

Examineurs : M^{elle} Tahiri.O

M^{elle} Laib.Y

2011/2012

Remerciements

Je remercie Dieu, le tout puissant de m'avoir accordé santé et courage pour accomplir ce modeste travail.

Mes remerciements vont pour :

M^{re} Sebaihi, ma promotrice pour avoir dirigé ce travail, pour son aide et ses conseils.

M^{re} Debbache, pour ces conseils et son orientation.

M^{re} Rahmani pour m'avoir fait honneur en présidant ce jury

M^{re} Tahiri et M^{re} Laib pour avoir accepté d'évaluer ce travail

Toute l'équipe qui a travaillé sur l'activité anti-inflammatoire ; Nawal, Radia, Lila, Hamid et Mhand.

Je tiens aussi à remercier toutes personnes ayant contribué de près et de loin à la réalisation de ce modeste travail, en particulier ma sœur Malika.

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail à mes parents, sans qui je n'y serai pas arriver, qu'ils puissent trouver en ce travail toute ma gratitude.

A mon frère Sofiane, ma sœur Malika et sa petite famille, mon petit neveu Amar pour leur soutien tout au long de ce travail.

A toute ma famille, tantes et oncles, et leur familles, a tous mes cousins et cousines.

A toutes mes amies, Kahina, Kahou, Nouara, Bahou

A mes copines de chambre, Lynda et Yasmine

A toute la promotion Master génétique.

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....1

Partie théorique

Chapitre I : Stress oxydant et réactions inflammatoires.....2

I.1. Stress oxydant.....2

I.1.1. Définition.....2

I.1.2. Les radicaux libres.....3

I.1.3. Les cibles des radicaux libres.....3

I.2. La réaction inflammatoire.....5

I.2.1. Définition.....5

I.2.2. Les médiateurs de l'inflammation.....6

I.2.3. Les cellules de l'inflammation.....8

I.2.4. Les étapes de la réaction inflammatoire.....9

Chapitre II : Les anti-inflammatoires.....12

II.1. Définition.....12

II.2. les différents types d'anti-inflammatoires.....12

II.2.1. Les anti-inflammatoires synthétiques.....12

II.2.1.1. les anti-inflammatoire non stéroïdiens.....12

II.2.1.2. les anti-inflammatoires stéroïdiens.....17

II.2.2. Les anti-inflammatoires naturels.....19

II.2.2.1. Quelques plantes à activité anti-inflammatoires.....	19
II.2.2.2 Les composés phénoliques	20
II.3. Quelques techniques de test anti- inflammatoires <i>in vivo</i>	24

Partie pratique

Matériels et méthodes	25
1. Matériel végétal.....	25
2. Préparation de l'extrait.....	28
3. Animaux.....	29
4. Test de toxicité.....	29
5. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	29
6. Analyse statistique.....	32
Résultats et Discussion.....	33
1. Extraction des composés phénoliques.....	33
2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	34
3. Test de toxicité	38
Conclusion.....	40
Références bibliographiques.....	41

Annexes

Liste des figures

Figure 1 : Origine des différents radicaux libres oxygénés

Figure 2 : Les facteurs influençant la réaction inflammatoire

Figure 3 : Cascade du métabolisme de l'acide arachidonique

Figure 4 : Effet des AINS sur les isoformes de cyclooxygénase

Figure 5 : Modes d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

Figure 6 : Photographie du Frêne

Figure 7 : Photographie correspondants aux différents constituants du frêne ; fleur, fruit, écorce et feuilles

Figure 8 : Photographie de l'administration de l'extrait à l'aide d'une sonde gastrique

Figure 9 : Photographie de l'injection de la carragénine dans la patte de la souris

Figure10 : Photographie représentant la mesure de la patte avec le micromètre.

Figure 11 : Graphe représentant les % d'augmentation de l'œdème

Figure 12 : Histogramme représentant les % d'inhibition de l'œdème

Liste des tableaux

Tableau N° I : Quelques plantes à activité anti-inflammatoire

Tableau N° II : Quelques méthodes de tests anti-inflammatoires *in vivo*

Tableau N° III : Evolution du diamètre de la patte en fonction des heures

Liste des abréviations

ROS : Reactif oxygene species / espèces réactives de l'oxygène (ERO)

LPO : Lipoperoxydation

ADN : Acide disoxyribonucléique

IgE : Immunoglobuline de classe E

PAF : Facteurs d'activation des plaquettes

TNF: Tumor Necrosis Factor

PLA2: Phospholypase A2

COX : Cyclooxygénases

LOX : Lipooxygénases

PGD2 : Prostaglandine D 2

PGE2 : Prostaglandine E 2

PG2 : Prostaglandines 2

PGH2 : Prostaglandine H 2

PN : Polynucléaires

PNN : Polynucléaires neutrophiles

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

IL: Interleukines

Th: Lymphocytes T helper

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

NF-kB: Nuclear factor kappa B

A.I.S : Anti-inflammatoires stéroïdiens

iNOS : Nitric oxyde synthase

LPS : Lipopolysaccharides

GRE : Glucocorticoïdes respons element

AP-1 : Apocortines-1

MAPK : Mitogene protein kinase

Av inj : Avant injection

Ap : Après injection

Introduction

Les rayonnements solaires, la pollution (industrialisation) et la cigarette sont des agressions quotidiennes qui peuvent provoquer un stress oxydant produisant la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS), ces dernières peuvent mener à des dommages cellulaires, désordres métaboliques, processus de sénescence, et désordres inflammatoires (**Ksouri et al., 2008**).

La médecine moderne a essayé d'y remédier en fabriquant des médicaments conventionnels synthétiques qui s'avèrent avoir une certaine efficacité (**Hermann et al., 1992; Muller et al., 1992**). Cependant, ces traitements à base de produits chimiques se sont avéré générés des effets secondaires sur le métabolisme, et présentent des inconvénients tels que la nécessité d'un traitement à long termes pour certaines maladies chronique (**Conforti et al., 2007**).

Ainsi, les recherches se sont orientées vers les produits d'origines naturelles telles que les plantes médicinales pour remplacer ces traitements chimiques (**Conforti et al., 2007**).

Les végétaux constituent une source importante de métabolites actifs avec un important potentiel thérapeutique, très riches en termes de structure et propriétés biologiques. De récentes études ont même associé la prévention contre les maladies cardiovasculaires et le cancer à la consommation de fruits, légumes et extrais de plantes riches en produits antioxydants (**Abdelwahed et al., 2006**). Ainsi, les recherches de ces dernières années se sont intensifiées sur l'étude de la flore médicinale, particulièrement celle présentant des effets bénéfiques sur les désordres sérieux telles que l'inflammation, les cancers, le diabète (**Magaji et al., 2008**).

Notre travail s'est intéressé à l'étude de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique d'écorces de *F.angustifolia*, une variété du frêne présente en abondance en Méditerrané ; utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de divers maladies telle que les désordres inflammatoires (**Conforti et al., 2008**).

I.1. Stress oxydant :

I.1.1. Définition du stress oxydant :

C'est un ensemble de mécanismes par lesquels l'oxygène ou des formes dérivées de l'oxygène provoquent des perturbations au niveau d'une cellule, d'un organe ou d'un organisme. (**Goudable et foret, 1997 ; Preneau et Jehan, 2002**)

C'est un état de déséquilibre entre la production d'espèces réactives et les défenses de l'organisme. Un état de stress oxydant existe lorsqu'au moins une des trois conditions suivantes est présente:

- Excès des espèces réactives d'O₂, N₂ ou Cl₂
- Défenses insuffisantes (endogènes et exogènes)
- Mécanismes de réparation insuffisants

(**Chen et al., 2007**)

Il est courant qu'au cours d'un état de stress oxydant, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme O₂ – H₂O₂ et OH, sont sans interruption produits à l'intérieur du corps humain comme une conséquence d'exposition importante à des produits chimiques exogène dans notre environnement ambiant ou à des processus métaboliques endogènes impliquant les enzymes redox et transfert bioénergétique d'électron (**Chen et al., 2011 ; Sreelatha et Padma, 2009**).

Cependant, la surproduction de ROS, ou le déséquilibre entre les systèmes producteurs d'espèces radicalaires oxydantes et les systèmes de défense antioxydants peuvent entraver la croissance de ROS qui aboutit à des dommages oxydants sur divers biomolécules

(**Bonnefont-Rousselot et al., 2002 ; Atmani et al., 2011**)

Quand ces espèces sont produites en quantité anormalement importante, elles peuvent exercer des effets délétères sur les lipides, les protéines et le matériel génétique provoquant ainsi plusieurs pathologies (**Fukagawa et al., 1999; Beaudoux et al., 2006**) telles que des désordres neurodégénératifs, cancer, les maladies cardiovasculaires, athérosclérose, cataractes, et inflammation (**Conforti et al., 2008**).

I.1.2. Les radicaux libres

Ils sont produits au cours de nombreuses réactions engagées dans les mécanismes physiologiques (respiration mitochondriale), dans les mécanismes pathologiques (Inflammation, infection, toute pathologie dégénérative et vieillissement accéléré) et au cours de la pollution (par les métaux lourds, les xénobiotiques, ozone, les rayonnements ionisants...) (Curtay *et al.*, 2000).

Dans toutes les cellules aérobies, les radicaux libres sont essentiellement des radicaux oxygénés. Leur hyperréactivité les engage dans des réactions de dénaturation des constituants cellulaires de type peroxydation, avec les glucides, les lipides, les protéines et l'ADN, formant des produits très instables (Curtay *et al.*, 2000 ; Afonso *et al.*, 2007)

À l'état naturel, l'oxygène, qui comporte naturellement deux électrons célibataires sur la couche périphérique, est très instable avec une très forte tendance à « oxyder » les composés qu'il rencontre en leur arrachant un électron pour l'apparier à l'un de ses électrons célibataires. Ces composés deviennent à leur tour instable, initiant une véritable chaîne de peroxydation. D'autres éléments physiques ou chimiques peuvent également déstabiliser les électrons des molécules biologiques. Ainsi, la lumière (surtout certains rayonnements ultra-violets), les radiations ionisantes (rayons X), la fumée de tabac et de nombreux composés chimiques peuvent générer des radicaux libres (Leverve, 2009).

ROS sont très réactives causent des dommages sur les espèces chimiques.

En plus des sources exogènes de radicaux libres, comme les radiations ionisantes, tabac, pesticides, polluant, et quelques médicaments, qui produisent sur les cellules des produits métaboliques (Tawaha *et al.*, 2007). ROS peut réagir avec les molécules biologiques, telles que l'ADN, protéines, ou lipides, produisant des mutations et des dommages membranaires, menant aux dommages de cellules et de tissu (Ksouri *et al.*, 2008).

I.1.3. Les cibles des radicaux libres :

1) **Acide nucléique** : L'ADN contient des groupes réactifs dans ses bases qui sont fortement susceptible de l'attaque de radical libre, ce qui conduit à la mort cellulaire et à des mutations carcinogènes ou toxicité (Sreelatha *et Padma*, 2009)

Cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH• peuvent être générées, qui sont les bases oxydées, les sites abasiques (liaison entre la base et le désoxyribose), les adduits intra-caténaux (par peroxydation des lipides), les cassures de

brins et les pontages ADN-protéines (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription et les histones) (**Favier, 2003**).

2) Protéines : altération de structure par oxydation des acides aminés ou rupture des ponts entre protéines (dénaturation), modification de la charge électrique, modification de conformation ou de l'activité biologique (perte de la fonction catalytique ou structurale), augmentation de protéolyse, fragmentation et oxydation (**Lemarchand, 2008**). Cette oxydation peut dérégler les signaux cellulaires de prolifération ou de défense, comme elle peut inhiber des enzymes et générer des dépôts responsables d'amyloidose et de fibrose (**Favier, 2003**).

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH) comme beaucoup d'enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées (**Favier, 2003**).

3) Lipides : La peroxydation de lipide est un processus complexe se produisant en cellules aérobies entre molécule d'oxygène et acides gras polyinsaturés provoquant le dysfonctionnement des membranes et dépôt de lipides oxydés dans les vaisseaux ou tissus âgés (**Rasool et al., 2011**).

Il est bien établi que les bioenzymes soient beaucoup susceptibles à LPO, qui est considéré comme le point de départ de beaucoup de processus dégénératifs et toxiques (**Ilavarasan et al., 2005**).

4) Glucides : le radical OH peut couper les molécules de sucres et laisser apparaître des liaisons entre sucres et protéines provoquant un épaissement de la membranaire, induisant des maladies (**Pasquier, 1995**).

ROS stimulent l'inflammation par stimulation de dégagement de cytokines telles que l'interleukine1 et les facteurs de nécrose tumorale et interféron qui stimulent le recrutement des macrophages et neutrophiles (**Conforti et al., 2008**).

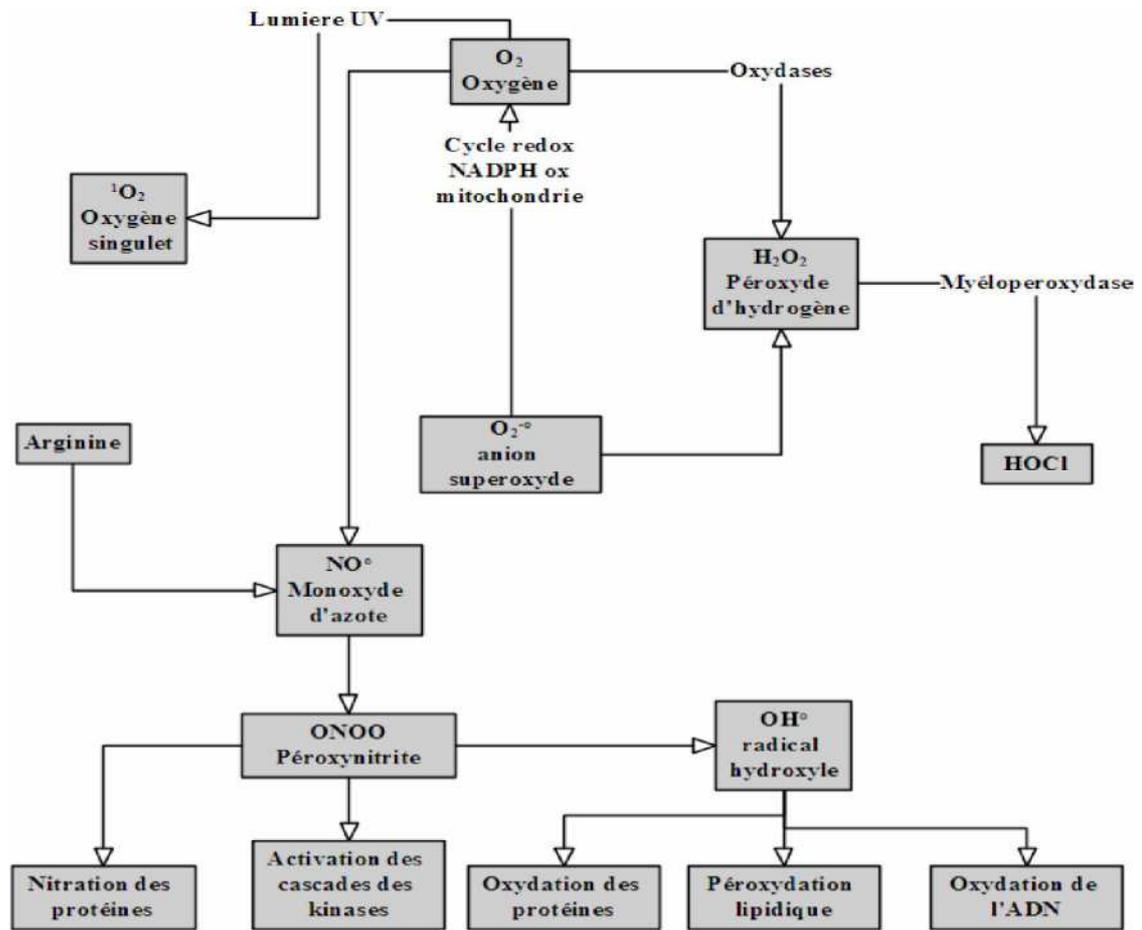


Figure N° 1 : Origine des différents radicaux libres oxygénés (Amzal, 2010).

I.2. La réaction inflammatoire

I.2.1. Définition de l'inflammation :

C'est un mécanisme immunologique de défense de l'organisme en réponse à des dommages mécaniques, brûlures, infections microbiennes, produits chimiques toxiques, allergènes et tout autre stimulus nocif (Masresha et al; 2012). Elle est considérée en tant que le mécanisme physiologique primaire de défense qui aide le corps à se protéger de ces agressions, en assurant la cicatrisation, la défense et la stérilisation des tissus lésés (Asehnoune et Edouard, 2006 ; Achinto et Muniruddin, 2009).

C'est un processus biologique fortement réglé par le système immunitaire qui permet la neutralisation des stimuli nuisibles et le lancement du processus curatif (Masresha et al., 2012).

En fonction de la virulence de l'élément étranger, l'inflammation peut se dérouler dans des limites raisonnables et l'agresseur est éliminé. Mais des fois, elle peut être

importante et prolongée avec pour conséquence, un risque d'altération plus ou moins définitive du tissu concerné (**Souaga et al., 1996**).

Le mécanisme de l'inflammation se manifeste par le dégagement des espèces réactives de l'oxygène à partir des neutrophiles et macrophages activés. Ces espèces soutiennent le processus inflammatoire et, par conséquent, sa neutralisation en dégageant des cytokines tels qu'interleukine-1, facteur de nécrose tumoral- α et interféron- γ qui stimulent le recrutement additionnel des neutrophiles et macrophages (**Conforti et al., 2008**). Elle se traduit dans sa forme classique par rougeur, gonflement, chaleur et hyperalgie (douleur) (**Li et al., 2011**).

I.2.2. Cellules de l'inflammation:

1) Les polynucléaires neutrophiles :

Les PN sont l'une des premières barrières de défense contre l'agent pathogène dans l'organisme. Ce sont des cellules mobiles recrutées très rapidement du sang circulant vers un foyer infectieux ou inflammatoire (**Asehnoune et al., 2006**).

La migration des PNN est associée à la douleur inflammatoire en libérant des cytokines, des espèces réactives de l'oxygène et des molécules chimiotactiques (**Guillot et al., 2011**).

Leur fonction principale est la phagocytose de l'agent pathogène et digestion à l'aide d'enzymes lysosomales (**Scott et al., 2004**). Ils interviennent dans l'homéostasie tissulaire ainsi que dans la régulation des réponses immunitaires et le remodelage tissulaire au cours de la cicatrisation et régurgitation ; capacité à libérer dans la matrice extracellulaire des produits de phagocytose (**Asehnoune et al., 2006 ; Raynaud, 2008**).

2) Monocytes-macrophages : gros leucocyte issu de la différenciation des monocytes, dotés d'un pouvoir phagocytaire important. Ils sont recrutés par certaines cytokines pro-inflammatoires après une lésion (**Foret, 2006 ; Guillot et al., 2011**).

Rôles dans l'élimination d'agent étrangers à l'organisme, elles sont nécessaires pour la présentation de l'antigène et conduire à la formation des anticorps et lymphocytes spéciales. Ils présentent aussi un rôle dans le recrutement des PNN suite à la libération de cytokines (**Bryan et al., 2005**). Le fonctionnement des macrophages repose sur la présence des molécules de CMH et des cytokines CD (**Bryan et al., 2005 ; Raynaud, 2008**).

3) Mastocytes : sont des cellules conjonctives présentes sous l'épithélium et le long des vaisseaux sanguins. L'entrée d'un agent pathogène provoque la libération d'histamines et héparines pour déclencher le processus inflammatoire (**Foret, 2006**).

Ces produits issus de la dégranulation des mastocytes jouent un rôle important dans l'activation des nocicepteurs, la vasodilatation ainsi que dans les réactions d'hypersensibilité (**Guillot et al., 2011**).

4) Polynucléaires basophiles: sont présents dans le sang circulant, leur contenu enzymatique est comparable à celui des mastocytes. Ils jouent un rôle important dans les phénomènes vasomoteurs associés aux réactions inflammatoires grâce à la libération du contenu enzymatique de leurs granules cytoplasmiques; histamine et héparine (**Raynaud, 2008**).

5) Polynucléaires éosinophiles : complètent l'action des neutrophiles. Leurs différentes fonctions se résument à la phagocytose et la libération de protéines enzymatiques jouant un rôle dans la dégranulation des PN basophiles. En excès, ces enzymes peuvent former des pathologies à l'origine de dégranulation répétées de nombreux polynucléaires éosinophiles (**Raynaud, 2008**).

6) Les plaquettes vont jouer un rôle fondamental dans l'hémostase par leur agrégation, la protéolyse de la matrice extracellulaire au niveau du site inflammatoire par dégranulation de leurs enzymes lysosomales, la libération de dérivés de l'acide arachidonique (Prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes) (**Raynaud, 2008**).

7) Les lymphocytes T (LT) : contribuent également à la sensibilisation des nocicepteurs périphériques. Th1 favorisent la douleur en libérant des cytokines pro-inflammatoires (IL-2 et interféron) tandis que les cellules Th2 l'inhibent en libérant des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-13) (**Guillot et al., 2011**).

I.2.3. Médiateurs de l'inflammation :

a) Histamine (b-Imidazolethylamine): synthétisé à partir des mastocytes et basophiles à partir de l'appareil de Golgi suite à la décarboxylation de l'histidine (acide aminé), qui sera ensuite stocké avec l'héparine ou des protéines à l'intérieur des granules sécrétoires. Sa libération est déclenché par la fixation de l'antigène sur l'IgE des mastocytes et basophiles, il sera ensuite dissocié et libéré dans l'espace extracellulaire suite à l'entrés des ions Na^+ . Cette contraction conduit à la vasodilatation des muscles lisses des tubes respiratoire et digestif (**White, 1999 ; Male, 2005**).

Le rôle de l'histamine consiste donc en la stimulation de la perméabilité vasculaire, contraction des muscles lisses, mucus respiratoire et sécrétion d'acide gastrique (**Male, 2005**).

b) Sérotonine: 5-HT (5-hydroxytryptamine) C'est une amine biogène, neuromédiateur sécrété par le système nerveux central et système gastro-intestinal. Elle est synthétisée par les mastocytes et plaquettes sanguines à partir d'hydroxylation et décarboxylation du tryptophane (**Foret, 2006**). Elle joue un rôle dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire et contraction des muscles lisses (**Male, 2005**).

c) Bradykinines : Polypeptides formés à partir du kininogène plasmatique grâce à l'action d'enzymes (les kallibréines). Ils sont synthétisés par les tissus et les fluides du corps pendant l'inflammation (**Rousselet et al., 2005 ; Foret, 2006**).

Trois (3) kinines sont identifiés chez l'homme : bradykinine, Kalinine (lys bradykinine), et met-lys-bradykinine. La plus importante est la bradykinine. Leur rôle consiste en l'augmentation de vasodilatation, contraction des muscles lisses, augmentation de la perméabilité vasculaire et douleur (**White, 1999 ; Foret, 2006**).

d) Leukotrienes : sont produits par la plupart des types cellulaires qui participent dans la réaction inflammatoire comprenant les mastocytes, basophiles, éosinophiles, neutrophiles, et monocytes (**White, 1999**).

Ce sont des eicosanoïde à 3,4 ou 5 doubles liaisons, qui sont issus respectivement des acides dihomog- γ -linoléique, acide arachidonique, et acide dihomoeicosapentanoïque. Ils sont synthétisés selon la voie de lipooxygénase à partir des phospholipides membranaires par action de phospholipase A2, phospholipase C et de diacylglycerol lipase (**White, 1999; Male, 2005 ; Foret, 2006**).

Leurs rôles : contraction des muscles lisses, augmente la perméabilité vasculaire, attire les leucocytes, agrégation des plaquettes, chimiotactisme des neutrophiles (**Male, 2005 ; Foret, 2006**).

e) Facteurs d'activation des plaquettes PAF :

Produit par la plupart des cellules impliqué dans la réaction inflammatoire ; mastocytes, macrophages, neutrophiles, et éosinophiles. Sa synthèse nécessite l'intervention de phosphorylase C et acetyltransférase (**White, 1999**).

Les activités biologiques de PAF incluent l'activation de plaquette et des neutrophiles, contraction du muscle lisse, accumulation des éosinophiles à la surface endothéliale, afin de libérer les protéines de base, menant aux dommages épithéliaux de cellules (**White, 1999 ; Male, 2005**).

f) Chimiokines : sont des molécules synthétisées par les mastocytes, leucocytes, tissus et endothélium, ils sont impliqués dans la transduction de signal entre cellules et le système immunitaire (**Male, 2005**).

Ce sont des cytokines qui fonctionnent principalement en tant que molécules chemoattractant pour des macrophages, neutrophiles, lymphocytesT, granulocytes et leucocytes de la circulation mais peuvent produire d'autres effets inflammatoires tels que la libération de l'histamine par les basophiles et mastocytes, ainsi que l'activation des éosinophiles (**White, 1999**). Elle regroupe les lymphokines, interféron, facteurs de nécrose tumorale (TNF)...etc (**Male, 2005**).

g) Prostaglandines : constituent avec les thromboxanes les médiateurs de douleur et d'œdème causés par l'inflammation, ils sont induits à partir du métabolisme de l'acide arachidonique par les cyclooxygénases. L'acide arachidonique des phospholipides est libéré après activation de PLA2 par les produits libérés par des mastocytes et les macrophages, ce qui va stimuler l'activité de COX et de LOX (**Garrido et al., 2004**).

Comme la lipooxygénase, la cyclooxygénase catalyse la formation des intermédiaires instables PG2 et PGH2 qui vont être convertis enzymatiquement ou nonenzymatiquement par une isomérase/peroxydase spécifique ou une enzyme synthétase pour donner les précurseurs de prostaglandine ; PGD2, PGE2 (**White, 1999**).

COX se présente sous deux isofomes, COX-1 et COX-2 .COX-1 est constitutivement exprimé, il maintient le flux plasmatique rénal et permet la filtration glomérulaire tandis que COX-2 est induit dans le tissu enflammé (**Martin et Desmeules, 2001 ; Matu et al., 2003**).

L'action des prostaglandines inclue la modulation de la contraction du muscle lisse, la perméabilité vasculaire, vasodilatation, sensation de douleur et de prurit, ainsi que l'agrégation et la dégranulation des plaquettes (**White, 1999; Male, 2005**).

I.2.4. Les étapes de la réaction inflammatoire :

1. Phase vasculaire (vasculo-exsudative)

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë: rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur (**Béné et al., 2005**). Elle comporte trois phénomènes : une congestion active (vasodilatation pour augmenter la perméabilité capillaire dans la zone atteinte) engendrant rougeur et chaleur, un œdème inflammatoire (vasodilatation et augmentation de la perméabilité de la paroi des petits

vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques), une diapédèse leucocytaire (migration des leucocytes vers le foyer lésionnel) ainsi que l'excitabilité des terminaisons nerveuses qui est à l'origine de la douleur. Elle se manifeste par libération d'histamines, sérotonines et kinines (**Béné et al., 2005 ; Rousselet et al., 2005**).

La réaction inflammatoire débute par la dégradation des phospholipides membranaires pour produire l'acide arachidonique, ce qui conduit à la synthèse des prostaglandines à partir de deux (2) voies, celle de cyclooxygénase et celle de lipoxygénase (voie leucotriène) (**Garrido et al., 2007**).

2. Phase cellulaire: migration des monocytes et macrophages qui sécrètent l'interleukine-1 et TNF- α qui sont des cytokines inflammatoires. Ces derniers attirent les neutrophiles et mastocytes vers le foyer inflammatoire (**Garrido et al., 2007**).

Les PNN vont se rassembler sous l'endothélium, phagocytose du pathogène (détersion interne), digestion par les enzymes lysosomales, ou liquéfaction du matériel nécrosé (détersion externe) se manifestant par un pus qui sera éliminé par la peau, conduit bronchique, urinaire et intestinal. Ceci conduit à la sécrétion de protéases, radicaux libres, élastase et collagénase et nettoyage du foyer lésionnel (**Rousselet et al., 2005**).

Cependant, ces agents peuvent persister et il y'aura intervention des monocytes-macrophages, ce qui constitue le passage de la réaction inflammatoire vers la forme immunitaire (**Béné et al., 2005**).

3. Phase de réparation et cicatrisation : Après la détersion, le site inflammatoire est le siège d'une diminution des réponses vasculaire et cellulaire. Ce qui induit que La réparation tissulaire peut prendre deux formes qui sont, soit la régénération ou la cicatrisation. La restitution intégrale du tissu est observée dans un tissu capable de régénération cellulaire (**Bonnefont-Rousselot et al., 2002**).

Les macrophages vont jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigène et de réparation grâce à des molécules comme les cytokines et d'autres médiateurs, les cellules endothéliales vont détruire l'endothélium à l'aide de plusieurs molécules telles que la collagénase (**Béné et al., 2005**). Ce processus implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extra-cellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires (**Rousselet et al., 2005**).

Si la destruction est très importante, les macrophages vont participer à l'angiogenèse, puis remplacés par les fibroblastes. Ces derniers vont produire les laminines, fibronectines et collagène qui est l'élément clef de la reconstruction. Les vaisseaux reconstruits vont faire que la réaction inflammatoire s'arrête (Béné et al., 2005).

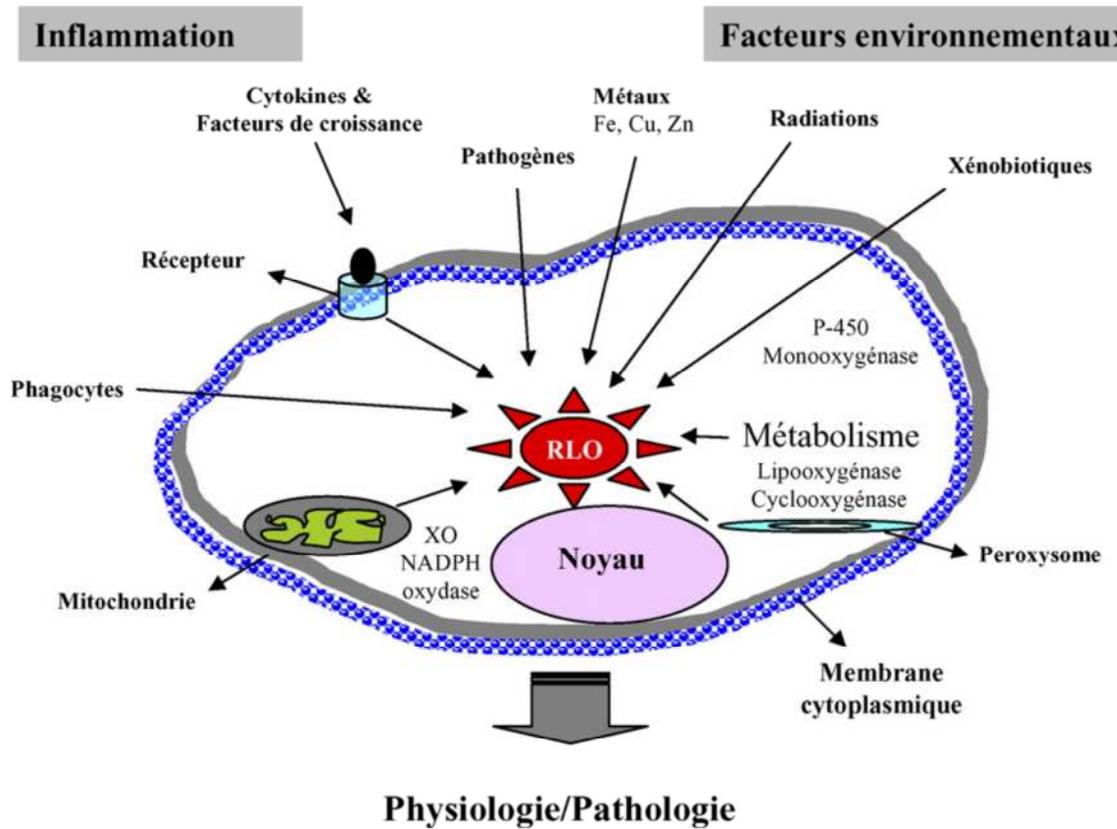


Figure N° 2 : Les facteurs influençant la réaction inflammatoire (Afonso et al., 2007)

II. Activité anti-inflammatoire

II.1. Définition des anti-inflammatoires

Les anti- inflammatoires constituent la classe thérapeutique la plus prescrite au monde. Ils permettent de réduire ou de supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire sans préjuger de l'étiologie ni du mécanisme de celle- ci (**Nardi et al., 2003**).

L'importance des espèces réactives de l'oxygène dans la génération de stress oxydants et des pathologies parfois graves tels que les maladies inflammatoires ont conduit le métabolisme à fabriquer une défense efficace contre ces espèces, ainsi les neutraliser et protéger le corps d'autres agressions générés par l'attaque de ces dernières. Un nombre important de médicaments synthétiques ou naturels ont été étudiés pour y remédier (**Salvemini et al., 2001 ; Nardi et al., 2003**).

II.2. Les différents types d'anti-inflammatoires

II.2.1 Les anti-inflammatoires synthétiques

II.2.1.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

1) Définition : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de l'automédication prescrits, en particulier dans les cas où la douleur est associée à un état inflammatoire (**Blain et al., 1999 ; Dayer et al., 2006**).

Le choix thérapeutique entre les différents AINS se base, comme pour tout médicament, sur un rapport mettant en balance deux critères : l'efficacité analgésique et l'incidence des effets secondaires, qui dépendent essentiellement du mécanisme d'action de ces molécules (**Langlade et al; 1997**). Leur utilisation est due à leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques ou antalgiques, ce qui explique leur large utilisation à visée symptomatique (**Blain1 et al., 1999 ; Jouzeau et al., 2004**).

Cependant, ces drogues ont été souvent associées à des effets secondaires défavorables graves, tels que le saignement gastro-intestinal et ulcères peptiques souvent dues à leur utilisation clinique à long terme (**Li et al., 2011 ; Su et al., 2011**). Il est estimé que 30 à 40 % des patients sous traitement prolongé par AINS auront ces effets indésirables (**Blain et al., 1999**).

Ils peuvent être administré par voie orale puis sont absorbés par le système digestif, entrent dans la circulation sanguine, et sont métabolisés par le foie ou les reins. Ils peuvent également être injectés par voie intramusculaire (**Ziltener et al., 2009**).

2) Propriétés pharmacodynamique et pharmacocinétique

Quelques soit leur voie d'administration, tous les AINS ont une action antipyrétique, antalgique, anti- inflammatoire et anti- agrégante. Leur vitesse d'absorption dépend de leur posologie, de leur forme galénique (pour l'aspirine, les formes hydrosolubles et tamponnées sont plus rapidement absorbées) et elle est plus rapide à jeun. Administrés par voie générale, les AINS atteignent des concentrations intra- articulaires suffisantes pour qu'il ne soit pas nécessaire de les administrer localement. La voie percutanée a une bonne diffusion dans les tissus mous et les petites articulations, une fraction minime du produit passe dans la circulation générale (**Nardi et al., 2003**).

3) Mécanisme d'action des AINS

La dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase permet la production des prostaglandines et du thromboxane A2 (**Souaga et al., 1996**).

Cependant, la production exagérée des prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale permet l'homéostasie tissulaire (**Blain et al., 1999**).

Les AINS s'opposent donc à la production des prostaglandines et du thromboxane A2 en inhibant les enzymes cyclooxygénases, responsables de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (**Ziltener et al., 2009**).

Ils inhibent ainsi la biotransformation en prostaglandine H2 (PGH2) de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires, ce qui rend impossible la transformation de PGH2 en prostanoides par les isomérases spécifiques à la cellule (thromboxane B2 dans la plaquette sanguine, PGE2 dans les monocytes, prostacycline dans l'endothélium) (**Blain et al., 1999**). Les AINS agissent également sur la composante cellulaire de l'inflammation en bloquant la mobilité de cellules notamment les macrophages (**Souaga et al., 1996**). La migration, agrégation et la fonction des macrophages et neutrophiles sont aussi inhibés (**Ziltener et al., 2009**).

Il existe deux types de cyclooxygénases: COX- 1 et COX- 2.

- COX- 1, qui présente la forme constitutive, présent dans la plupart des tissus, induit la production de prostaglandines (PG) physiologiques.

L'inhibition de la COX- 1 par les AINS est à l'origine des effets secondaires ; anti-agrégation, toxicité gastrique et rénale...

- COX- 2, qui est la forme induite, elle est à l'origine de la synthèse des médiateurs de l'inflammation.

L'inhibition de la COX- 2 est ainsi à l'origine des effets anti- inflammatoires (**Ziltener et al., 2009**).

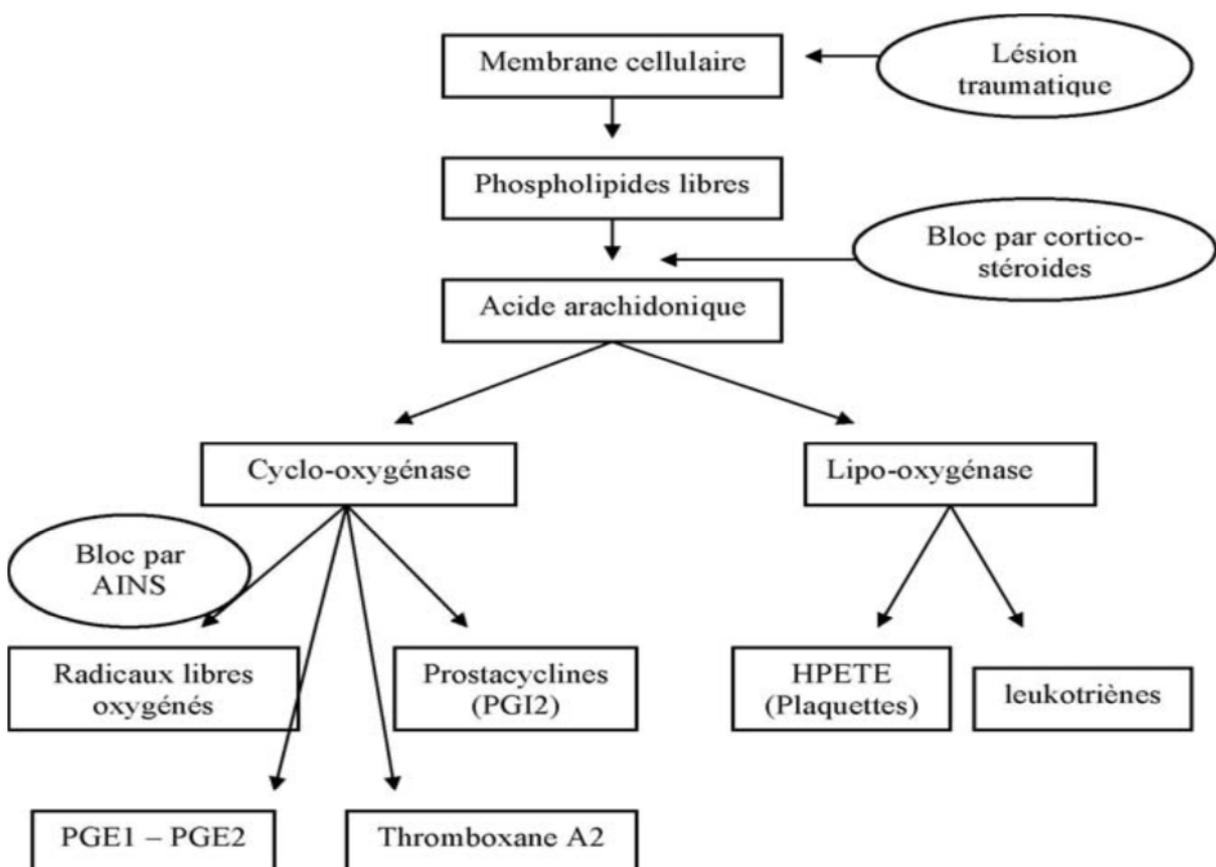


Figure N° 3 : Cascade du métabolisme de l'acide arachidonique (**Ziltener et al., 2009**).

Il a été considéré que l'activité analgésique des AINS était basée sur une inhibition de cyclooxygénase et donc sur une inhibition de la synthèse des prostaglandines, en particulier des PGS dont la PGE2. Les prostaglandines sensibilisent les nocicepteurs périphériques aux actions des substances allogènes comme la bradykinine, libérées lors d'agression tissulaire. Dès lors l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS

conduit à une diminution, voire à une suppression des phénomènes d'hyperalgésie observés lors d'atteinte tissulaire (**Langlade et al., 1997**).

4) Classification des AINS

La demi-vie d'élimination permet de classer les AINS en produit d'action brève (0,25 à 6,8 heures : aspirine, ketoprofène, indométhacine...) et produit d'action longue (13 à 68 heures, sulindac, diflunisal, naproxen, piroxicam...) (**Bannwarth et al., 1999**).

Une nouvelle classification des AINS, fondée sur leur sélectivité pour les COXs plutôt que sur leur structure chimique, a été proposée (**Ziltener et al., 2009**).

-les inhibiteurs non sélectifs des COX : correspondant à la majorité des AINS classiques, inhibent les deux isoformes de COX et réduisant ainsi l'inflammation, mais réduisent la protection gastrique (ulcère et un saignement digestif) et interfèrent avec la fonction rénale lorsque ils sont utilisés à long terme (**Ziltener et al., 2009**).

Ils empêchent aussi la translocation nucléaire de NF-kB (**Fiorucci et al., 2001**).

-les inhibiteurs sélectifs de COX-1 correspondant à l'aspirine à faible posologie, leur effet exclusif repose sur l'agrégation plaquettaire (**Bannwarth et al., 1999 ; Blain et al., 1999**).

-les inhibiteurs préférentiels de COX-2 : La tolérance digestive est améliorée par rapport aux anti-inflammatoires classiques. Cependant, le risque d'effet indésirable digestif grave reste probable.

Exemples : salicylate, meloxicam, nimesulide, etodolac...

Ils ont une faible ulcération chez l'animal et une absence d'activité antiagrégant (**Blain et al., 1999**).

-les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : ont été développés pour remédier aux désordres gastriques, ce qui est due à l'absence de fonction acide carboxylique. Leur structure volumineuse comprenant 2 grands cycles aromatiques reliés à un hétérocycle central leur confère une liposolubilité supérieure aux AINS classiques (**Bannwarth et al., 1999**).

Ils ont l'avantage de conserver leurs propriétés antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires sans entraîner d'ulcérations digestives à court terme chez l'animal ou l'homme. Les AINS anti-COX-2 sélectifs ont ainsi la même efficacité que les AINS classiques mais avec moins d'effets secondaires.

Exemples: (celecoxib, flusolide, rofecoxib) (**Blain et al., 1999 ; Jouzzau et al., 2004**).

Cependant, ces médicaments présentent des effets secondaires tels que des dommages gastro-intestinaux, tension artérielle et hypersensibilité systémiques accrues (Araico et al., 2007).

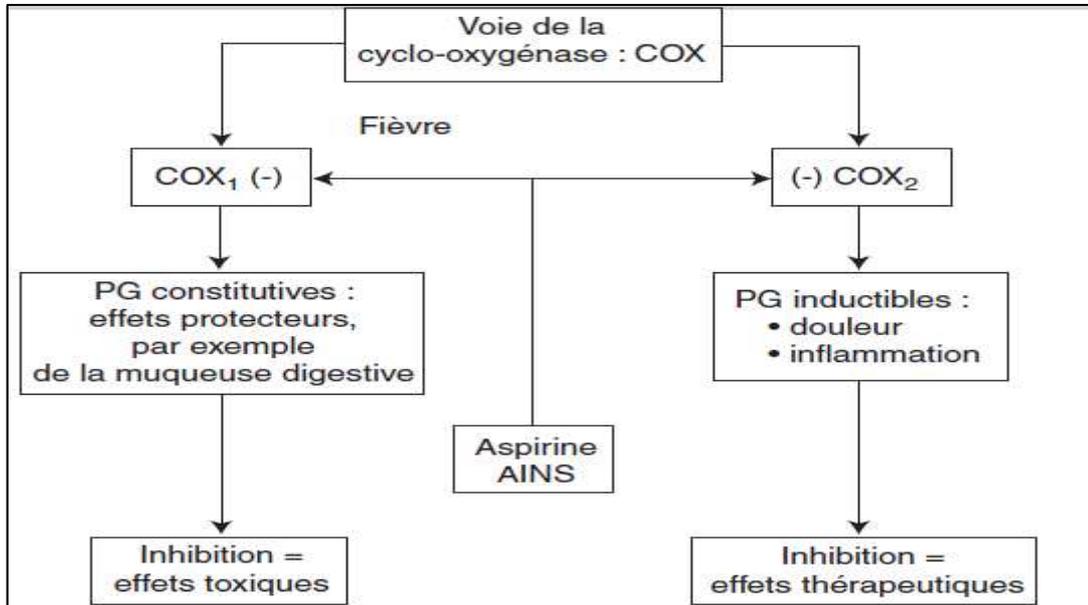


Figure N° 4. Effet des AINS sur les isoformes de cyclooxygénase (Tumour, 2008)

5) Inconvénients des AINS

Ils sont responsables de 21 –25% des événements défavorables qui incluent les réactions d'hypersensibilité immunologique et non immunologiques. L'utilisation clinique à long terme des AINS est liée aux effets secondaires significatifs, tels que gastro-intestinal lésion, saignement et ulcères peptiques tension artérielle et hypersensibilité systémiques accrues (Jenoure, 2004 ; Araico et al., 2007 ; Su et al., 2011).

II.2.1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (A.I.S) ou corticoïdes

1) Définition : les glucocorticoïdes sont des hormones circulantes indispensables à la vie, élaboré par la zone fasciculée de la corticosurrénale, elles sont impliquées dans le métabolisme glucidoprotéique, exercent des effets anti-inflammatoires en inhibant l'entrée de l'eau dans la cellule, conduisant à la synthèse de molécules anti-inflammatoire, et une activité minéralocorticoïde réduite (Foret, 2006).

L'efficacité des GC résulte de leur capacité d'action sur la majeure partie des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire et sur la synthèse de plusieurs médiateurs de l'inflammation par interaction avec les récepteurs glucocorticoïdes présent dans le cytoplasme. Cette activité anti-inflammatoire est exercée par la suppression de l'expression d'iNOS (nitric oxyde synthase) produit par les macrophages lors d'une stimulation par LPS, ainsi que la suppression des NO produit par les macrophages après leur activation (**Devillier et al., 1996**).

Les GC augmentent le nombre de neutrophiles circulants en provoquant leurs démargination, mais diminuent le nombre d'éosinophiles, basophiles, monocytes et lymphocytes (**Park et al., 2004**).

2) Mécanisme d'action

Les GC exercent leurs effet en se fixant sur le récepteur de type II des GC qui est un récepteur cytoplasmique formant un complexe multimoléculaire avec des protéines chaperons qui stabilisent le récepteur dans une conformation facilitant la fixation des GC et empêchant la migration du récepteur libre vers le noyau ou sa dimerisation (**Souaga et al ; 1996**).

Le complexe formé migre dans le noyau, se dimerise et se fixe à l'ADN en amont du complexe d'initiation de la transcription et va moduler l'activité des sites promoteurs de gènes cibles ; la fixation sur des sites GRE (GC respons element) va induire l'activation ou la répression de la transcription (**Souaga et al ; 1996**).

La stimulation de la synthèse des protéines anti-inflammatoires en augmentant la synthèse de lipocortine 1(annexine 1) qui exerce un effet inhibiteur sur la phospholypase A2 induisant une diminution de la synthèse de l'ensemble des médiateurs phospholipidiques de l'inflammation. La phospholypase A2 représente une étape clé de la synthèse de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines, thromboxane A2 et des leucotriènes, et de la synthèse d'un précurseur de PAF (**Nardi et al., 2003**).

Les GC contribuent aussi à l'inhibition de plusieurs cytokines comme celles impliqué dans la stimulation d'IgE, différenciation des mastocytes et autres (**Devillier et al., 1996**).

Un autre mécanisme, par lequel GC inhibent la transcription, par interaction du complexe GC-GCRII avec d'autres facteurs de transcription tels que AP-1 et NF- κ B en

inhibant la transcription et empêchant AP-1 fixé sur l'ADN d'interagir avec le complexe d'initiation de la transcription, ou bien en entrant en compétition avec AP-1 pour un cofacteur indispensable à l'activation de la transcription (Devillier *et al.*, 1996).

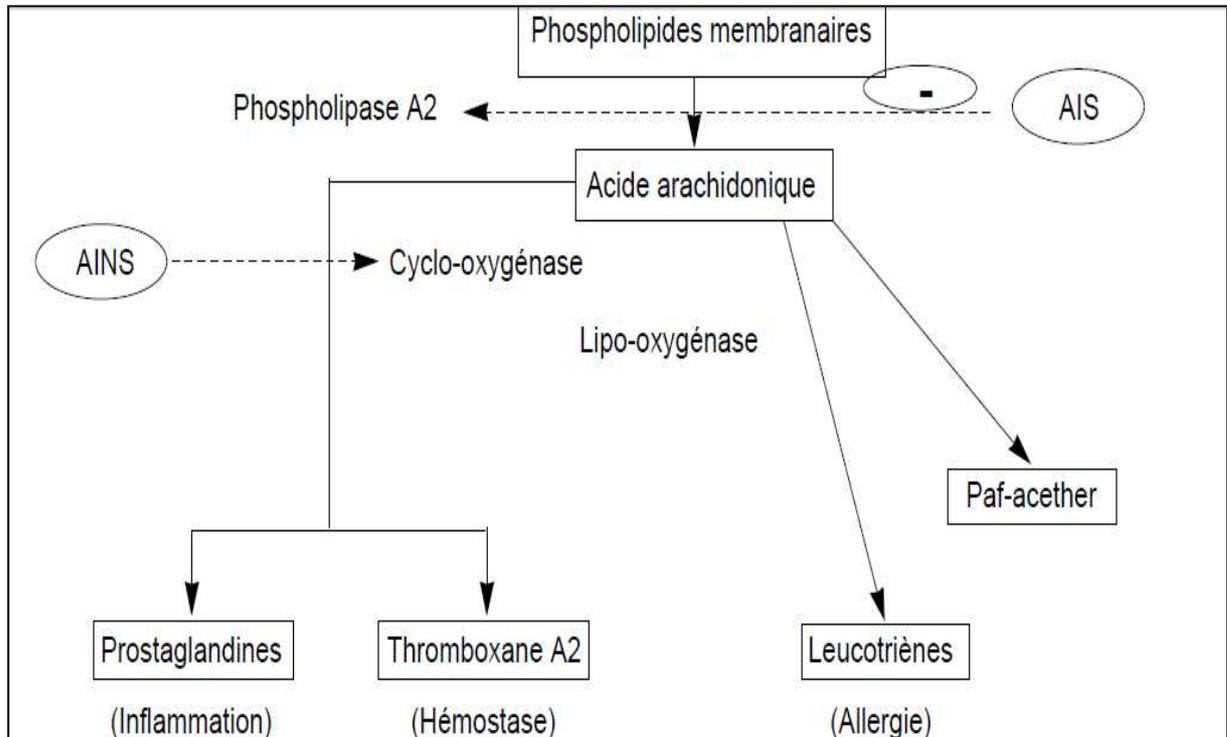


Figure N° 5 : Modes d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (Souaga *et al.* ; 1996).

II.2. Les anti-inflammatoires naturels

II.2.1. Quelques plantes à activité anti-inflammatoires

Tableau N° I : Quelques plantes à activité anti-inflammatoire.

Plantes	Parties utilisées	Activités traditionnelles	Référence
<i>Sideritis ozturkii</i> (Lamiaceae)	Parties aériennes	Propriétés anti-inflammatoire et gastroprotective	Kupeli et <i>al.</i> , 2007
<i>Rosa canina</i> (Rosaceae)	Fruit	anti-inflammatoires, contre la fièvre, désordres intestinaux et autres...	Orhan et <i>al.</i> , 2007
<i>Buddleja globosa</i> (Buddlejaceae)	Feuilles	Activités analgésique antioxydant, anti-inflammatoire	Backhouse et <i>al.</i> , 2008
<i>Nauclea latifolia</i> (Rubiaceae)	feuilles et racines	douleurs abdominales, pathologies gastro-intestinales, infections et fièvre	Amouzoun et <i>al.</i> , 2008
<i>Uncaria tomentosa</i> (Rubiaceae)	Ecorce	Maladies gastriques, cancer, infection et inflammation	Aguilar et <i>al.</i> , 2002
<i>Croton celtidifolius</i>	Ecorce	Ulcère, leucémie, rhumatisme et inflammation	Nardi et <i>al.</i> , 2003
<i>Mallotus peltatus</i> (Euphorbiaceae)	Feuilles	Infections et inflammations	Chattopadhyay et <i>al.</i> , 2002.

II.2.2. Les composés phénoliques

1. Définition

Les composés phénoliques ou polyphénols sont des métabolites secondaires caractérisés par la présence d'un cycle aromatique portant des groupements hydroxyles libres ou engagés avec un glucide. Ils sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollens, fruits, graines et bois) (**Boizot et al; 2006**).

Ils regroupent un vaste ensemble de plus de 8000 molécules, présentant toutes un point commun : la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles libres ou engagées dans une autre fonction : éther, ester, hétéroside (OH) (**Hennebelle et al; 2004, Edeas et al ; 2007**).

Ce sont des phytomicronutriments et généralement des pigments responsables des teintes automnales des feuilles et des couleurs des fleurs et fruits (jaune, orange, rouge) (**D'Archivio et al; 2007**). Ils ont une propriété physico-chimique fondamentale, et deux autres propriétés communes qui sont à la base de leur activité:

-leur activité réductrice, qui explique leurs propriétés antioxydant.

-leur affinité pour les ions et plusieurs protéines telles que les enzymes, les protéines de transport et les récepteurs (**Dangles, 2006**).

Le rôle des polyphénols est dû à leurs propriétés d'extracteurs efficaces des radicaux libres et de dresseurs de la peroxydation lipidique, Ils peuvent chélater les métaux de transition, tels que le fer et les ions de cuivre et empêcher de ce fait le cycle redox de ces derniers (**Rice-Evans et Miler, 1996 ; Kuo et al., 1998**).

Ils ont aussi un rôle dans la protection de la plantes contre les espèces réactives de l'oxygène, produites lors de la photosynthèse et de la consommation par les herbivores, dans la prévention des maladies dégénératives comme le cancer et les maladies cardiovasculaires émergents (**Manach et al., 2003**).

Des effets biologiques spécifiques tels que l'inhibition ou réduction de l'efficacité de différentes enzymes comme les cyclooxygénases, telomerase, lipoxygénase, et l'interaction avec des voies de transduction de signal et récepteurs de cellules (**D'Archivio et al., 2007**).

Les effets de santé des polyphénols dépendent de la quantité consommée et de leur disponibilité biologique. Ils sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la croissance cellulaire, la rhizogenèse, la germination des graines ou la maturation des fruits (**Boizot et al., 2006 ; Manach et al., 2003**).

2. Classification: Les polyphénols peuvent être divisés en plusieurs classes selon le nombre d'anneaux de phénol qu'ils contiennent et éléments structuraux qui lient ces anneaux. Ils regroupent les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins issus de la polymérisation des flavonoïdes et des lignines (**Edeas, 2007**).

1-les flavonoïdes : Les flavonoïdes sont les polyphénols les plus distribués des plantes impliqués dans plusieurs mécanismes biologiquement importants tels que la pigmentation, La fixation de l'azote et la défense contre les produits chimiques (**Dangles et al., 1999**).

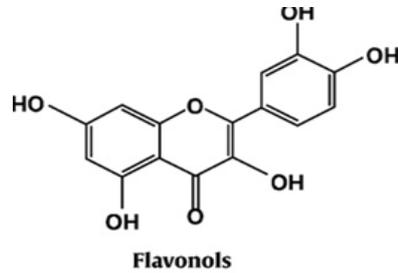
Ils sont de faible poids moléculaire, présent chez toutes les plantes vasculaires. La structure de base se compose de 15 atomes de carbone ($C_6-C_3-C_6$), disposé dans trois anneaux marqués A, B et C. Ces substances sont connues pour posséder les activités anti-inflammatoires, antioxydants, antiallergique, hépatoprotective, anti-thrombique, antiviral et anti-carcinogène (**Sala et al., 2002**).

Leurs mécanismes antioxydants incluent l'inhibition des enzymes impliquées dans la formation des espèces réactives de l'oxygène (oxydase de xanthine, protéine kinase C, lipooxygénase, cyclooxygénase, oxydase, etc...) Ou la chélation des oligoéléments (fer ou cuivre libre) ou le piégeage des radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles ($OH\cdot$), anions superoxydes (O_2^-) et radicaux peroxy lipidiques, selon la réaction suivante :
Flavonoïde (OH) + $R\cdot \rightarrow$ flavonoïde ($O\cdot$) + RH (**Salaa et al., 2002 ; Ghedira, 2005**).

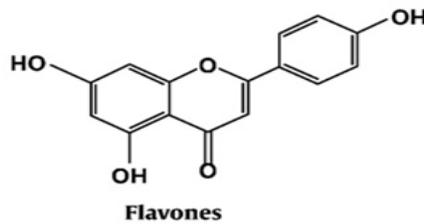
Les flavonoïdes peuvent aussi inhiber COX-2 et iNOS (oxyde nitrique synthétase), ainsi que d'autres médiateurs du processus inflammatoire tels que les molécules d'adhésion par inhibition de l'expression de facteurs de transcription tel que NF- κ B (nuclear factor kappa B) et AP-1 par inhibition des protéines kinases impliquées dans la transduction de signal (**Mosquera et al ; 2011**).

Ils sont divisés en 6 sous-classes en fonction du type d'hétérocycle impliqué: flavonols, flavones, isoflavones, flavanones, anthocyanidines, et flavanols (catéchine et proanthocyanidins).

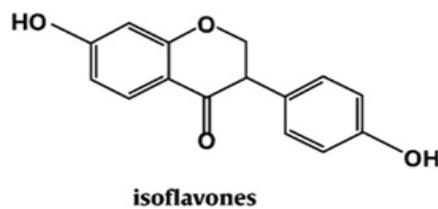
Flavonols : ont une double liaison entre C₂ et C₃ avec un groupement hydroxyle en position C₃, ils ont le rôle d'inhiber l'activité des protéines kinases de la voie de signalisation.



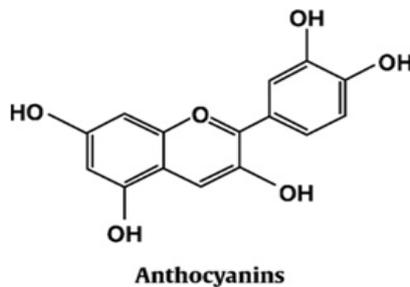
Flavones:



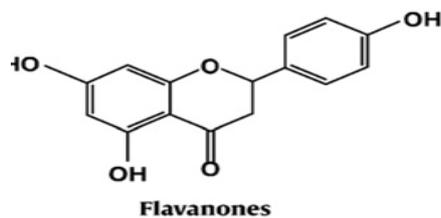
Isoflavones: ont des similitudes structurales aux œstrogènes, c.-à-d. groupes d'hydroxyle en C₇ et C₄, ils ont le rôle d'empêcher les voies de signalisation diverses.



Anthocyanidins : responsables de la plupart des couleurs rouges, bleues, et pourpres des fruits, des légumes, des fleurs, et d'autres tissus végétaux. Leur cible est la voie de signalisation MAPK en bloquant la transactivation de NF-κB et AP-1 (**Kang et al., 2011**).



Flavanones sont caractérisés par la présence d'une chaîne saturée de trois-carbone et un atome oxygène en C₄.



(Kang *et al.*, 2011).

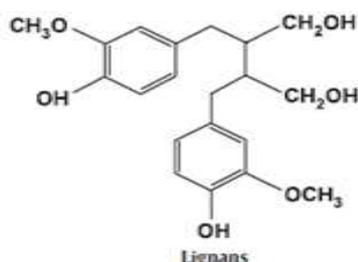
Flavanols contiennent une chaîne saturée de 3 carbones, avec un groupement hydroxyle en C₃. Contrairement aux autres flavonoïdes, ces derniers ne sont pas glycosylés

(D'Archivio *et al.*, 2007).

Les non-flavonoïdes : acides phénoliques, stilbènes, lignanes, coumarines et tanins :

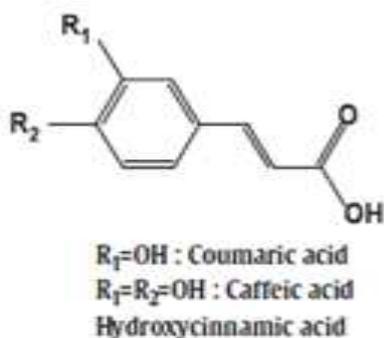
2. Stilbenes: sont structurellement caractérisés par la présence d'un noyau 1,2-diphényléthylène avec les hydroxyles substitués sur les anneaux aromatiques, et existent sous forme de monomères ou d'oligomères (Han *et al.*, 2007).

3. Lignans sont produits par la dimérisation oxydante de deux unités de phénylpropane, elles sont la plupart du temps, présentes en nature sous la forme libre, tandis que leurs dérivés glycoside sont seulement une forme mineure (D'Archivio *et al.*, 2007).



4. Les tannins : sont un groupe de polyphénols hydrosolubles ayant les poids moléculaires de 500 à 3.000 qui sont subdivisés en tanins condensés ou hydrolysables, et forment un complexe avec alcaloïdes, polysaccharides et protéines (Han *et al.*, 2007).

5. Acides phénoliques : les coumarines qui ont plusieurs activités telles que l'inhibition de cyclooxygénase, bactériostatique, et anti inflammatoire (Stefanova *et al.*, 1995).



3. Mécanisme d'action

Le métabolisme des polyphénols se produit par l'intermédiaire d'une voie commune. Les aglycones peuvent être absorbés du petit intestin. Cependant, la plupart des polyphénols sont présents en nourriture sous forme de esters, glycosides, ou polymères qui ne peuvent pas être absorbés dans leur forme indigène. Ces substances doivent être hydrolysées par des enzymes intestinaux ou par la flore microbienne du côlon avant qu'elles puissent être absorbées.

Pendant l'absorption, des polyphénols sont conjugués dans le petit intestin et plus tard dans le foie. Ce processus inclut principalement la méthylation, la sulfatation, et la glucuronidation (Manach *et al.*, 2003).

II.3. Quelques techniques de test anti-inflammatoires *in vivo*

Tableau N° II : Quelques méthodes de tests anti-inflammatoires *in vivo*

Agent phlogistique	Œdème	Références
acid arachidonique	Application local à la surface de l'oreille	(Garrido <i>et al.</i> , 2004 ; Backhouse <i>et al.</i> , 2008)
Carragénine	Injection intra-articulaire dans la patte postérieure	(Winter <i>et al.</i> , 1962).
huile de croton	Application locale dans l'oreille	(Yaping <i>et al.</i> , 2003 ; Ismaili <i>et al.</i> , 2004)
adjuvant de Freud	Injection intra-articulaire dans patte postérieure	(Garrido <i>et al.</i> , 2004)
Albumine de l'œuf	Injection intra-articulaire dans patte postérieure	Karthikeyan <i>et Deepa</i> , 2011 ; Yu <i>et al.</i> , 2012)

Matériel et méthodes

1) **Matériel végétal** : la plante étudiée a été choisie sur la base de son utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à caractère inflammatoire.

Fraxinus angustifolia appelé communément frêne oxyphyllé, frêne à feuilles aiguës, frêne à folioles aiguës est un arbre, rarement arbustes à feuilles caduques atteignant 15-20 m de haut et 10-12 m de large, présent en régions méditerranéennes ; dans le sud de l'Europe, l'ouest de l'Asie (jusqu'à l'ouest de l'Iran) et dans le nord de l'Afrique (nord de l'Algérie et du Maroc) à des altitudes de 500-2000m (**Bock, 2012**).

Une plante utilisée dans les parcs, résiste au vent. Préfère un endroit moyennement sec à frais et un sol riche en substances nutritives, sableux à argileux (**Lappen ; 2005**).

➤ **Classification :**

Règne : **végétal**

Embranchement : **spermaphytes**

Sous-embranchement : **angiosperme**

Classe : **dicotylédones**

Ordre : **Oleales**

Famille : **Oleaceae**

Sous-famille : **Oleoideae**

Genre : **Fraxinus**

Espèce : ***Fraxinus angustifolia***

Nom vernaculaire :

Nom arabe : dardar

Nom kabyle : aslene



Figure N° 6 : Photographie du Frêne
(anonyme 1)

F.angustifolia possède 3 sous espèces qui différent par le nombre de foliole et la forme du fruit:

ssp. *angustifolia* (Méditerranée);

ssp. *oxycarpa* (centre-est de l'Europe et sud);

ssp. *syriaca* (Boiss.) (Turkei et est de l'Iran) (Bock, 2012).

➤ **Description des constituants**

Ecorce : grise à profondes rides, clairement cannelée.

Feuilles: caduques, opposées, 20-30 cm de long, pennées, vert foncé brillant, violettes à rouge bordeaux en automne, étroites de 5 à 13 folioles.

Système racinaire, pivotant à racines secondaires verticales et racines principales latérales.

Bourgeon : noire à brunâtre.

Fruits : samares contenant une seule graine

Les fleurs : sont minuscules sans sépales ni pétales.

Sexualité : hermaphrodite (Lappen, 2005).



Figure N° 7 : Photographie correspondant aux différents constituants du frêne ; fleur, fruit, écorce et feuilles (anonyme 2)

➤ **Composition chimique**

La composition de l'espèce *F. angustifolia* en coumarins, secoiridoids, phenylethanoids, lignans, flavonoïdes et phénols simples :

- **caumarins:** Esculetin, Esculin, Cichoriin, Scopoletin, Isoscopoletin, Fraxetin, Fraxin, Fraxinol.
- **Secoiridoids :** Oleoside-7,11-dimethylester, Oleuropein, Ligstroside, 10 Hydroxyligstroside, 10-Hydroxyoleuropein, 36Angustifolioside A, Angustifolioside B, Neuzhenide, Angustifolioside C, Fraxicarboside A , Fraxicarboside B, Fraxicarboside C , Gl-3, Gl-5 , Oleobutyl, Ligstrobutyl, Ligstral.
- **flavonoïdes:** Rutin, Astragalin, Nicotiflorin.
- **Lignanes :** Pinoresinol, Pinoresinol-4-O- β -D-glucopyranoside, 8-Hydroxypinoresinol-4-O- β -D-glucopyranoside, Fraxiresinol-8-O- β -D-glucopyranoside.

Les secoiridoids : se produisent principalement sous forme de glucosides et d'esters des alcools hydroxyphenylethyl. Les lignans, les flavonoïdes et les composés phénoliques simples sont également présents, mais à une distribution limitée.

Les coumarins : sont trouvés sous une forme libre ou comme glucosides dans toutes les espèces étudiées de *Fraxinus*. (**Kostova et Iossifova, 2006**).

➤ **Intérêt biologique**

Les espèces de *Fraxinus* ont été employées dans la médecine traditionnelle dans différentes régions du monde pour leur effet diurétique et purgative aussi bien que pour le traitement de la constipation, de l'hydropisie, de l'arthrite, de la douleur rhumatismale, de la cystite et de démangeant du cuir chevelu (**Kostova et Iossifova, 2006**).

Le Frêne est également utilisé comme anti-inflammatoire naturel pour le confort et le bien-être articulaire ainsi qu'en cas de problèmes de rétention d'eau car il stimule les fonctions d'élimination de l'organisme. (**Kostova et Iossifova, 2006**).

2) Préparation de l'extrait

- **Récolte** : La récolte de l'écorce de *F.angustifolia* la plante a été réalisée en septembre 2011, dans le forêt d'Azru n Bechar à l'Est de Bejaia au niveau de la commune d'Amizour, par temps sec et une matinée bien ensoleillée, lorsque la rosée s'est évaporée. Les plantes cueillies dans de bonnes conditions climatiques au moment de leur pleine maturité ont une teneur très élevée en composants actifs. Cette récolte est faite dans un endroit naturel, dépourvues de pollution pour éviter la contamination et l'influence sur les propriétés biochimiques et génétiques de la plante.
- **Séchage** : a été effectué à l'aire libre, à l'abri du soleil et à température ambiante
- **Broyage** : à l'aide d'un broyeur électrique pour récupérer une poudre fine.
- **Tamissage** : la poudre a été tamisée par un tamis d'un diamètre de 63µm pour récupérer une poudre plus fine, la poudre est alors stockée dans des flacons en verre fermés.
- **Extraction** : a été effectuée selon la méthode de Chiang et ses collaborateurs en (1994) ; 200g de poudre ont été macérés dans 800 ml d'éthanol (95%), agitation de 24h à l'abri de la lumière.

Décantation dans une éprouvette pendant 24h pour récupérer deux phases, le précipité et le surnagent. Le surnagent est ensuite récupéré, puis centrifugé.

Récupération du surnagent, le sécher à l'aire libre pour obtenir un résidu sec.

Le taux d'extraction : calculé selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'extraction} = ((P_1 - P_0) / P_T) \times 100$$

P_1 : poids de boîte de pétri après évaporation

P_0 : poids de la boîte de pétri à vide

P_T : poids total de la poudre

3) Animaux utilisés

Des souris Albinos des deux sexes, avec un poids corporel de 25 à 35g et une moyenne d'âge d'1 mois, obtenus de l'institut Pasteur d'Alger

L'expérimentation a été réalisée au niveau du laboratoire d'expérimentation animale (animalerie) de l'université de Bejaia

- **Conditions d'élevage**

Les souris ont été mises dans un milieu d'élevage sous une température ambiante de 23 à 25°C, et nourries par des aliments fabriqués à base de céréales, ainsi que par l'eau, tout en respectant un rythme d'éclairage et d'obscurité de 12/12h pour respecter l'alternance jour et nuit. Elles ont été laissées une semaine dans les conditions du laboratoire pour s'adapter au milieu.

4) **Test de toxicité :**

Pour vérifier la toxicité des extraits d'écorces de *F.angustifolia*, le test a été réalisé sur 6 souris pesant entre 30 et 35g, une solution mère de 60 mg /3 ml a été préparée avec de l'eau physiologique, les souris ont été laissées à jeun pendant 16h précédant l'expérimentation (**Kupeli et al, 2007**).

Une quantité de 200mg/kg a été administré pour chaque souris par voie intra-gastrique. Les souris ont ensuite été surveillées pendant 48 heures pour détecter les signes de toxicité (**Kupeli et al, 2007**).

5) **Evaluation de l'activité anti-inflammatoire**

La méthode de la carragénine induisant un œdème au niveau de la patte a été utilisé pour évaluer l'activité anti-inflammatoire, le diamètre de la patte a été mesuré à l'aide du micromètre avant et après l'injection de la carragénine pour évaluer l'augmentation et la réduction du diamètre (**Winter et al., 1963**).

Les souris ont été réparties en 3 groupes (lots) de 6 souris chaque un. Chaque jour, une souris de chaque groupe a été traitée et cela pendant 6 jours. Les souris sont laissées à jeun 16 h avant l'expérimentation avec un accès libre à l'eau, et cela pour faciliter l'absorption des solutions (**Ndiaye et al ; 2006**).

La patte droite de chaque souris a été mesurée avant le traitement par la carragénine à l'aide du micromètre.

Les souris ont été traitées par voie orale (intra-gastrique) avec une sonde gastrique :

Le groupe témoin (control négatif) : ont reçu de l'eau physiologique (NaCl 0.9%) à une dose de 10 ml/kg

Le groupe standard (control positif) : ont reçu le Diclofénac comme anti-inflammatoire de référence (anti-inflammatoire non stéroïdien) à une dose de 10ml/Kg (50mg/kg)

La poudre du Diclofénac a été dissoute dans de l'eau physiologique (0.9%) avec un rapport de 5mg/10ml (Amouzoun et al ; 2008).

Le groupe traité par l'extrait : l'extrait éthanolique de l'écorce de *F.angustifolia* a été préparé avec de l'eau physiologique (NaCl 0.9%), à raison de 200 mg/kg. Une solution de 10 ml/kg a été gavée pour chaque souris (Kupeli et al, 2007).



Figure N° 8 : Photographie de l'administration de l'extrait à l'aide d'une sonde gastrique. (Original)

1 heure après le gavage de différentes solutions, 0.1 ml d'une suspension de carragenine 0.5% (dissoute dans une solution salée à 0.9 %) a été injecté par voie sous cutanée au niveau de l'aponévrose plantaire de la patte arrière droite des souris.



Figure N° 9: Photographie de l'injection de la carragénine dans la patte de la souris. (Original)

L'œdème a été mesuré une (1) heure après injection de la carragénine et chaque heure depuis pendant 6h à l'aide d'un micromètre, qui permet de mesurer le diamètre de la patte de la souris.



Figure N° 10: Photographie représentant la mesure de la patte avec un micromètre. (Original)

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème a été calculé pour chaque heure selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'œdème} = ((D_n - D_0) / D_0) \times 100$$

D_1 : diamètre de la patte de chaque heure après injection de la carragénine.

D_0 : diamètre de la patte avant l'injection de la carragénine (Yam et al., 2009).

Le pourcentage d'inhibition est quant à lui, il a été calculé en fonction du témoin selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [(\% \text{ d'œdème (témoin)} - \% \text{ d'œdème (extrait)}) / \% \text{ d'œdème (témoin)}] \times 100$$

(Ndiaye et al., 2006).

6) **Etude statistique** : les résultats ont été comparés entre les différents lots en utilisant le logiciel Statistica (ANOVA) par le test Post Hoc avec $P < 0.05$, en calculant l'erreur type et l'écartype pour chaque lot en fonction des heures, puis par l'analyse de la variance $P < 0.05$ pour comparer les trois lots en fonction du temps (heures).

Résultat et discussion

1. Extraction des composés phénolique

Considérant la diversité et les propriétés structurales complexes de ces composés, il est impossible de mettre au point des méthodes exhaustives pour leur extraction (Vercauteren et al., 1998). Ainsi, les conditions de l'extraction, à savoir le type du solvant, la taille des particules, l'état du matériel végétal (sec ou frais) et les conditions thermiques de l'extraction peuvent influencer significativement le taux et la nature des composés extraits (Naczk et Shahidi, 2006 ; Lim et Murtijaya, 2007).

Avant de procéder à l'extraction, nous avons d'abord séché le matériel végétal à l'air libre et à l'abri de la lumière comme préconisé par Rijke et al., 2006, afin d'éviter la dégradation de certains composés phénoliques sous l'effet des hydrolases qui peuvent exister dans le matériel végétal frais. Par la suite, la matière sèche retenue est réduite en poudre fine (63 μ g), pour augmenter la surface de contact avec le solvant et améliorer le rendement de l'extraction.

L'utilisation de l'éthanol comme solvant d'extraction de départ présente plusieurs avantages : Sa polarité fait qu'il est utilisé comme solvant par excellence pour l'extraction des composés phénoliques ; 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 extrait en ces composés (Bruneton, 1999 ; Mueller-Harvey, 2001)

Le rendement de notre extrait étant de 5.6% concorde avec d'autres travaux ayant utilisé l'extrait éthanolique, comme ça était le cas pour l'extrait de racines de *Cnestis ferruginea* avec un taux d'extraction de 12.17% (Ishola et al., 2011).

2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique de *F.angustifolia* a été évaluée par la méthode de carragénine induisant un œdème de la patte chez les souris, le diamètre de la patte mesuré par le micromètre a donné les résultats illustrés dans ce tableau, montrant l'augmentation du diamètre de la patte en fonction du temps.

Tableau N°III : Evolution du diamètre de la patte en fonction des heures

Diamètre	av inj	1h ap	2h ap	3h ap	4h ap	5h ap	6h ap
TEMOIN	2,31± 0,07	3,11± 0,09	3,28± 0,14	3,48± 0,13	3,70± 0,12	3,58± 0,09	3,56± 0,11
STANDARD	2,41± 0,03	2,88± 0,08	2,74± 0,05	2,64± 0,03	2,91± 0,15	2,92± 0,13	2,91± 0,14
EXTRAIT	2,37± 0,07	2,99± 0,10	3,00± 0,12	3,02± 0,13	3,06± 0,12	3,19± 0,12	3,21± 0,15

Le diamètre de la patte augmente considérablement en fonction du temps après injection d'un agent phlogistique (la carragénine) qui est le plus utilisé pour examiner l'activité anti-inflammatoire car il n'est pas antigénique (**Magaji et al., 2008**).

On remarque que l'augmentation est importante chez le lot témoin alors qu'elle est significativement diminuée chez les lots traités par l'extrait et le standard.

Afin de mettre en évidence l'effet anti-inflammatoire de notre extrait, on a calculé les % d'augmentation de l'œdème en fonction du temps (heures), les résultats sont reportés sur le graphe suivant :

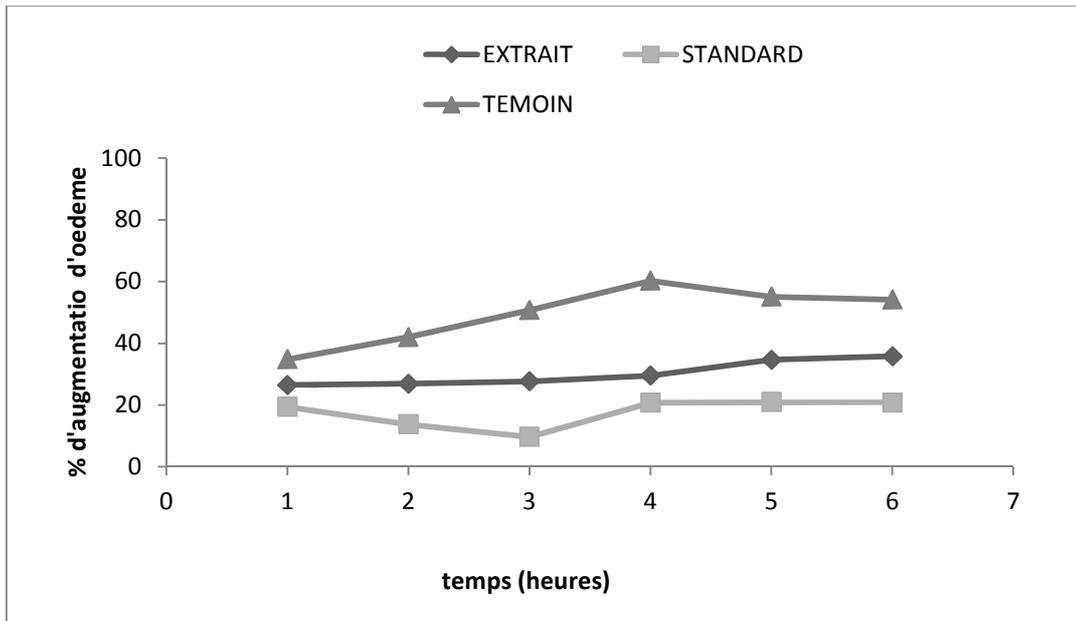


Figure N° 10 : Graphe représentant les % d'augmentation de l'œdème.

On remarque que l'augmentation de l'œdème est plus importante chez le témoin qui atteint son maximum à la 4^{ème} heure (60 %) suivie d'une phase de régression, d'autre part elle est plus importante au niveau de l'extrait par rapport au standard, de (30%) et (20%) respectivement.

Pour comparer les résultats trouvés pour le standard et l'extrait par rapport au témoin, on a calculé le % d'inhibition de l'œdème, les résultats sont représentés sur la figure ci-dessous :

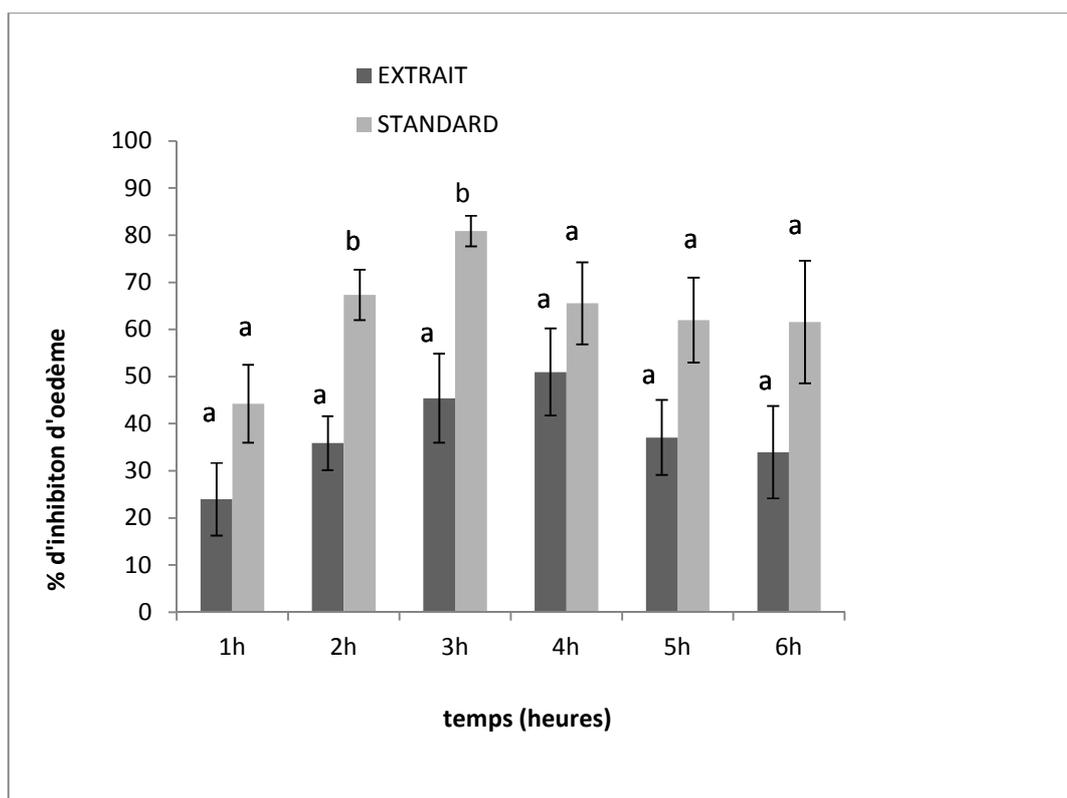


Figure N°11 : Histogramme représentant les % d'inhibition de l'œdème.

La figure montre que l'inhibition de l'œdème est plus importante chez le standard (Diclofenac) avec un pourcentage de 80%, par rapport à l'extrait (50%), et ceci peut s'expliquer par le fait que le Diclofenac est une molécule pure contrairement à l'extrait utilisé qui est un extrait brut.

L'analyse statistique est significative ($p \leq 0.05$) à la 2^{ème} et 3^{ème} heure entre le standard et l'extrait, ce qui s'explique par la différence dans la composition chimique et le mode d'action des deux échantillons.

L'inhibition du standard (Diclofenac) atteint son maximum à la 3^{ème} heure et cela concorde avec les travaux de Magaji *et al.*, 2008, et Bektas *et al.*, 2012, qui ont eu un pourcentage d'inhibition de 80.87% à la même dose.

Ceci peut aussi être comparé aux travaux d'Ananthi *et al.*, 2009, qui ont testé le Diclofenac par la méthode de carragénine induisant l'œdème de la patte montrant un pourcentage d'inhibition de 68.59% à une dose de 25mg/kg, ainsi qu'aux travaux de William Carey *et al.*, 2010, qui ont utilisés le Diclofenac comme médicament de référence à une dose de 20 mg/kg réduisant l'inflammation de 71.45% à la 3^{ème} heure.

Les travaux de Vadivu et Lakshmi (2008) ont testé le Diclofenac à la dose de 50 mg/kg qui a montré un pourcentage d'inhibition de 75%.

L'extrait quant à lui, il atteint son pic à la 4^{ème} heure avec un pourcentage d'inhibition de 50, 96% à une concentration de 200 mg/kg.

Le choix de l'écorce de *Fraxinus angustifolia* pour cette étude porte sur son utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement des maladies à caractères inflammatoires (**Kostova et Iossifova, 2007**).

Ceci concorde avec d'autres travaux sur le genre *Fraxinus* comme *F. ornus*, *F.japonica*, et *F. excelsior* qui ont été prouvés comme plantes à caractère anti-inflammatoires (**Kostova et Iossifova, 2007**).

D'autres travaux ayants utilisés la dose de 200mg/kg, ont montré des pourcentages d'inhibition assez proches de 50% calculé pour notre extrait, telles que les travaux de Arunachalam et al., 2002, sur l'extrait éthanolique d'*Alstonia macrophylla* (53.80%), ceux de Ishola et al., 2011, sur *Cnestis ferruginea* (Connaraceae) (48.89%), ainsi que ceux de *Culcasia scandens* (Araceae) (50.82%)

L'œdème induit par la carragénine est le model le plus utilisé pour évaluer l'activité anti-inflammatoire, c'est un évènement qui fait intervenir trois phases distinctes, parfois regroupées en 2 phases incluant les kinines dans la 1^{ère} phase :

-une première phase qui fait intervenir l'histamine et la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) qui favorisent la vasodilatation, la transsudation plasmatique et l'œdème formé suite à l'extravasation du fluide et protéines du plasma (entre 0h à 1.5h) (**Gao et al., 2009**).

- une seconde phase qui fait appel aux kinines (bradykinines) comme médiateurs augmentent la perméabilité vasculaire (2.5h après injection).

- une troisième phase (3 à 6 heures après injection de carragénine) liée à la libération des protéases, lysosomes et prostaglandine associée à la migration leucocytaire dans la zone enflammée (**Sanogo et al., 2006 ; Marzouk et al., 2011**). La réponse vasculaire maximale, étroitement liée à la migration de leucocyte au secteur enflammé, atteint également son niveau maximum dans cette phase (**Prakash Babu et al., 2009 ; Li et al., 2011**). L'augmentation de la perméabilité vasculaire conduit à la libération de fluide riche en protéines plasmatiques incluant les Ig, facteurs de coagulation, et les protéines du tissu

lésé. Elle est le résultat de contraction et séparation des cellules endothéliales à la surface membranaire, perméable aux protéines et fluides plasmatiques (Okoli et al., 2006). Les cyclooxygénases interviennent dans la formation de prostaglandines à partir du métabolisme de l'acide arachidonique (Souaga et al., 1996 ; Araico et al., 2007 ; Li et al., 2011).

Les médicaments anti-inflammatoires interviennent en général en s'opposant à l'effet de ces médiateurs chimiques : histamine, sérotonine, kinines et prostaglandines (Sanogo et al ; 2006). Les principaux sites d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont la phospholipase A2 (PLA2), les cyclooxygénases (COX) et la 5-lipoxygénase (5-LO) (Le Borgne et al., 2000). Cependant, l'œdème induit par la carragénine est connue pour être sensible aux inhibiteurs de COX mais pas à ceux de 5-LO (Mequanint et al., 2010).

Les traitements par les inhibiteurs de COX-1 sont capables de réduire la première et la deuxième phase de l'œdème, ceux de COX-2 sont plutôt efficaces dans la 3^{ème} phase (Nanthakumar et al., 2010).

Les principaux effets thérapeutiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens dérivent de leur capacité à empêcher la synthèse des prostaglandines en intervenant sur le métabolisme des cyclooxygénases-2 (Zhang et al., 2005 ; Magaji et al., 2008).

L'extrait éthanolique de l'écorce de *F.angustifolia* testé, agit à la 4^{ème} heure, ce qui peut être expliqué par son action en s'opposant à la libération des prostaglandines en agissant sur COX-2, ou bien, sur la migration des leucocytes vers le site enflammé (3^{ème} phase). Cette activité anti-inflammatoire est en partie due à la composition de l'extrait en polyphénols, caumarins et autres composés à effet anti-inflammatoires.

L'esculetin qui est un dérivé des caumarins est le composant prédominant dans le genre *Fraxinus*, il possède un potentiel antioxydant par la réduction de la libération des neutrophiles (Peng et al., 2010).

F.angustifolia, du fait de sa composition riche en esculetin et Esculin qui sont des inhibiteurs de la perméabilité capillaire chez les souris peuvent agir sur l'inflammation, les caumarins peuvent aussi intervenir sur l'activité anti-inflammatoire par leur action sur les voies du complément (Kostova et Iossifova, 2007).

Les flavonoïdes sont aussi capables d'inhiber les deux voies du métabolisme de l'acide arachidonique (Tunaliier et al., 2006) et peuvent ainsi inhiber COX-2 et iNOS (oxyde nitrique synthétase), ainsi que d'autres médiateurs du processus inflammatoire tels que les molécules d'adhésion, par inhibition de l'expression de facteurs de transcription tel

que NF-KB (nuclear factor kappa B) et AP-1 par inhibition des protéines kinases impliquées dans la transduction de signal (**Gonzalez Mosquera et al., 2011**).

Les travaux de Mohamed Saleem et al., 2011, ont suggéré que la présence de glycosides dans la composition d'un extrait peut contribuer à l'inhibition des médiateurs inflammatoires. L'extrait, du fait de sa composition en secoiridoids, peut donc contribuer à l'activité anti-inflammatoire.

Les composés polyphénoliques sont aussi capables de piéger les radicaux libres, empêchant la formation des prostaglandines qui provoquent l'inflammation (**Mohamed Saleem et al., 2011**).

3. Test de toxicité : La toxicité de *F.angustifolia*

La toxicité a été testée sur 8 souris qui ont été traitées par 200 mg/kg de l'extrait éthanolique de l'écorce de *F.angustifolia* par voie orale, les souris ont été surveillées pendant 48 heures pour évaluer la mortalité et d'éventuelles manifestations pathologiques.

Aucune mortalité n'a été remarquée pendant toute la période de surveillance, aucun trouble n'a été identifié.

Cela confirme son innocuité d'après son utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses maladies sans risque de mortalité, ni de toxicité.

Conclusion et perspectives

Notre étude et nos recherches bibliographiques nous ont permis de mieux connaître *Fraxinus angustifolia*, sa composition chimiques et ses éventuelles activités biologiques.

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique d'écorces de *F.agustifolia* évalué par la méthodes de carragénine induisant l'œdème de patte chez les souris nous a permis de déduire son efficacité à réduire l'inflammation en agissant sur la 3^{ème} phase, en particulier sur les COX-2, et la migration leucocytaire. Ces résultats concordent avec d'autres travaux sur les plantes médicinales, quant à la corrélation entre la constitution chimique de la plante, riche en composés phénoliques et l'activité anti-inflammatoire et ont permis de confirmer l'utilisation de la plante en médecine traditionnelle

Cette étude a permis de déduire un pourcentage d'inhibition de 50% pour l'extrait par rapport à 80% pour l'anti-inflammatoire de référence, en l'occurrence le Diclofénac et ceci prouve que *Fraxinus angustifolia* possède une activité anti-inflammatoire, mais moins efficace que celle du médicament qui est considéré comme molécule pure.

Les tests de toxicité n'ont révélé aucun signe de mortalité, ni d'innocuité après 48 heures de surveillance, ce qui prouve qu'elle n'est pas nocif à la dose utilisée (200 mg/kg).

Ces études doivent être confirmées par d'autres travaux in vitro et in vivo, en utilisant d'autres techniques pour permettre d'optimiser les recherches réalisées jusqu'ici.

Références bibliographiques :

A :

- **Abdelwahed , A ; Bouhleb , I ; Skandrani , I ; Valenti , K; Kadri , M; Guiraud, P ; Steiman , R ; Mariotte , A-M; Ghedira , K; Laporte, F; Dijoux-Franca , M-G; 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.
- **Achinto, S; Muniruddin, A. (2009).** The analgesic and anti-inflammatory activities of the extract of *Albizia lebbek* in animal model. *Pak. J. Pharm. Sci*,22, 74-77.
- **Aguilar, J.L; Rojas, P; Marcelo, A; Plaza , A; Bauer, R; Reininger , E; Klaas, C.A; Merfort, I.(2002).** Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 81, 271- 276.
- **Amouzoun, L.A.L; Agbonon, A; Eklou-Gadegbeku, K ; Aklikokou, K ; Gbeassor, M. (2008).** Activités antipyrétique et anti-inflammatoire d'extraits hydro-alcooliques des racines et feuilles de *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae) chez le rat Wistar. *Phytotherapie* ,6: 228–231.
- **Amzal. (2010).** Étude de l'activité antioxydant des saponines du tourteau de l'arganier. Thèse de Doctorat.
- **Afonso,V; Champy, R; Mitrovic, D; Collin, P; Lomri, A.(2007).** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, 74, 636–643.
- **Ananthi, S; Raghavendran, H.R.B; Sunil, A.G; Gayathri, V; Ramakrishnan, G; Vasanthi, H.R. (2010).** In vitro antioxidant and in vivo anti-inflammatory potential of crude polysaccharide from *Turbinaria ornata* (Marine Brown Alga). *Food and Chemical Toxicology*, 48, 187–192.
- **Araico, A; Terencio, M.C; Alcaraz , M.J; Domínguez , J.N; León , C; Ferrándiz, M.L.(2007).** Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activity of Me-UCH9, a dual cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitor. *Life Sciences* 80, 2108–2117.
- **Arunachalam, G; Chattopadhyay, D; Chatterjee, S; Mandal, A. B; Sur, T. K; Mandal, S.C. (2002).** Evaluation of anti-inflammatory activity of *Alstonia macrophylla* Wall ex A. DC. Leaf extract. *Phytomedicine*, 9, 632–635.

- **Asehnoune, K ; Édouard, A.(2006).** Réponse inflammatoire et polytraumatisme : mise au point. *Réanimation*, 15 ,568–575.
- **Atmani, D; Ruiz-Larrea, M.B ; Ruiz-Sanz, J.I ; Lizcano, L.J ; Bakkali, F; Atmani, D. (2011).** Antioxidant potential, cytotoxic activity and phenolic content of *Clematis flammula* leaf extracts. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(4), 589-598.

B:

- **Backhouse, N; Rosales , L; Apablaza, C; Goity, L; Erazo , S; Negrete , R; Theodoluz , C; Rodriguez , J; Delporte, C.(2008).** Analgesic, anti-inflammatory and antioxidant properties of *Buddleja globosa*, Buddlejaceae. *Journal of Ethnopharmacology* 116 , 263–269
- **Bannwarth, B ; Berenbaum, F.(1999).** Nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens : donneurs de NO et inhibiteurs sélectifs de COX-2. *Rev Med Interne*; 20 :3 , 341-5
- **Beaudeau, J-L; Delattre, J; Therond, P; Bonnefont-Rousselot, D; Legrand, A ; Peynet, J. (2006).** Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 21, 144-150.
- **Bektas, N; Arslan, R; Goger, F; Kirimer, N; Ozturk, Y. (2012).** Investigation for anti-inflammatory and anti-thrombotic activities of methanolextract of Capparisovata buds and fruits. *Journal of Ethnopharmacology*.
- **Bhujbal, S.S; Chitlange, S.S; Suralkar, A.A; Shinde, D.B; M.J. Patil. (2008).** Anti-inflammatory activity of an isolated flavonoid fraction from *Celosia argentea* Linn. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2(3), 052-054.
- **Blain, H ; Boileau, C ; Lopicque, F ; Nedelec, E ; Loeuille, D ; Guillaume, C. (2002).** Limitation of the *in vitro* whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use. *Br J Clin Pharmacol*; 53:255-65.
- **Bock, B. (2012).** *Fraxinus angustifolia* subsp. *Oxycarpa*. *Tela Botanica*.
- **Boizot, N ; Charpentier, J-P. (2006).** Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. INRA.
- **Bonnefont-Rousselot, D ; Peynet, J ; Beaudeau, J-L ; Théron, P ; Legrand, A ; Delattre, J. (2002).** Stress oxydant, fonctions vasculaires et athérosclérose Oxidative stress, vascular function and atherosclerosis. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16, 260–267.

- **Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales. Technique et documentation. *Lavoisier*, 3 : 286-347.

C :

- **Chen, R.Z ; Cui, L ; Guo, Y.J ; Rong, Y.M ; Lu, X.H ; Sun, M.Y ; Zhang, L ; Tian, J.K. (2011).** In vivo study of four preparative extracts of *Clematis terniflora* DC. For antinociceptive activity and anti-inflammatory activity in rat model of carrageenan-induced chronic non-bacterial prostatitis. *Journal of Ethnopharmacology* 134 (2011) 1018–1023
- **Conforti , F; Sosa, S ; Marrelli , M; Menichini , F; Statti , G.A; Uzunov, D ; Tubaro , A; Menichini, F ; Loggia, R.D. (2008).** *In vivo* anti-inflammatory and *in vitro* antioxidant activities of Mediterranean dietary plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 116, 144–151
- **Corbeau, P.(2008).** Syndrome inflammatoire. LIPCOM, support de cours : Immunopathologie - Réaction inflammatoire / Item ECN 112
- **Curtay, J-P; Robin, J-M. (2000).** Intérêt des complexes Antioxydants. Nutritrapiques infos.

D :

- **Dangles, O; Dufour, C. (2006).** Flavonoid-protein interactions. In: Andersen, O; Markham, K. (Eds.), *Flavonoids: chemistry, biochemistry & applications*. *CRC Press*, Boca Raton, FL. 443–469.
- **Dayer J.M. (1994),** Cytokines et anti-cytokines dans les rhumatismes inflammatoires. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic* ; 61: 173S-180S.
- **D'Archivio, M ; Filesi, C ; Di Benedetto, R ; Gargiulo, R; Giovannini, C; Masella, R. (2007).** Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanità*, 43:4, 348-361
- **Devillier, Ph ; Millart, H ; Advenier, C. (1996).** Action anti-inflammatoire des glucocorticoides. *Revue française d'Allergologie*, 36 : 8, 937-941.

E :

- **Edeas, M. (2007).** Les polyphenols et les polyphenols de the. *Phytothérapie*, 5, 264–270.

F :

- **Favier, A. (2003),** Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *l'actualité chimique*.108-115.
- **Fiorucci, S; Mencarelli,A, Palazzetti, B ; Distrutti, E ; McKnight, W. (2002).** Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A4 increases gastric resistance to aspirin-induced damage. *Gastroenterology*. 123:1598-606.
- **Foret, R. (2006).**Dico de Bio, de boeck, 2^eéd. ISBN 978-2-8041-5248-2.
- **Fukagawa, N.K. (1999).** Aging: is oxidative stress a marker or is it a causal, *Society for Experimental Biology and Medicine*, 222: 293-298.

G:

- **Gao, Y ; Li, G ; Li, C ; Zhu, X ; Li, M ; Fu, C ; Li, B. (2009).** Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of sophocarpine. *Journal of Ethnopharmacology*.125 , 324–329
- **Garrido, G ; González , D ; Lemus, Y ; Garcia , D ; Lodeiro , L ; Quintero , G ; Delporte , C ; Núñez-Sellés, A ; Delgado, R . (2004) .**In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Mangifera indica* L. extract (VIMANG®). *Pharmacological Research*, 50, 143–149.
- **Gonzalez Mosquera, D.M; Ortega, Y.H; Kilonda, A; Dehaen, W; Pieters, L; Apers, S.(2011).** Evaluation of the in vivo anti-inflammatory activity of a flavonoid glycoside from *Boldoa purpurascens*. *Phytochemistry Letters*, 4, 231–234.
- **Goudable, J; Favier, A. (1997).** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nur Clin Métabol*, 11, 115-20.
- **Guillot, X ; Semerano, L; Decker, P; Falgarone, G ; Boissier, M-C. (2011).** Douleur et immunité. *Revue du rhumatisme*, 78, 503–511.

H :

- **Han, X; Shen, T; Lou, H. (2007).** Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *Int. J. Mol. Sci*, 8, 950-988.

- **Hennebelle, T ; Sahpaz, S ; Bailleul, F. (2004).** Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 1, 3-6.
- **Hermann, D. (1992):** Free medical reactions in aging and disease drug. *New perspectives* 5, 461- 466.

I :

- **Ilavarasan, R; Mallika, M; Venkataraman, S. (2005).** Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Cassia fistula linn* bark extracts. *Afr. J. Trad. CAM* , 2 (1), 70 – 85.
- **Ishola, I.O; Akindele, A.J; Adeyemi, O.O.(2011).** Analgesic and anti-inflammatory activities of *Cnestis ferruginea* Vahl ex DC (Connaraceae) methanolic root extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 135, 55–62.

J :

- **Jenoure, P-J. (2004).** Évaluation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien topique dans le traitement de la douleur et de l'inflammation. *Presse Med*, 33, 3S10-3S13.
- **Jouzeau, J-Y ; Daouphars, M ; Benani, A ; Netter , P. (2004).** Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenterol Clin Biol*, 28, C7-C17.

K :

- **Karawya, M.S; Ammar, N.M; Hifnawy, M.S; Al-Okbi, S.Y; Mohamed, D.A; El Anssary, A.A. (2010).** Phytochemical study and evaluation of the anti-inflammatory activity of some medicinal plants growing in Egypt, *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences* ,18:4, 139-150.
- **Karthikeyan, M; Deepa, M.K. (2011).** Anti-inflammatory activity of *Premna corymbosa* (Burm.f.) Rottl. & Willd. leaves extracts in Wistar albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* , 510-513
- **Khabbal, Y ; Ait El Kadi, M ; Alaoui, K ; faouzi, Mg.A ; Cherrah, Y. (2006).** Activité anti-inflammatoire de *Zygophyllum gaetulum*. *Phytothérapie*, 5, 277-229.
- **Kostova, I; Iossifova, T. (2007).** Chemical components of *Fraxinus* species. *Fitoterapia* 78, 85–106.

- **Ksouri, R ; Megdiche, W ; Falleh, H ; Trabelsi, N ; Boulaaba, M ; Smaoui, A ; Abdely, C. (2008)**, Influence of biological, environmental and technical factors on phenolic content and antioxidant activities of Tunisian halophytes. *C. R. Biologies* 331, 865–873.
- **Kupeli, E; Pinar Shahin, F; Cals, I; Yesilada, E; Ezer, N.(2007)**. Phenolic compounds of *Sideritis ozturkii* and their in vivo anti-inflammatory and antinociceptive activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 112, 356–360
- **Kuo SM, Leavitt PS, Lin CP (1998)**. Dietary flavonoids interact with trace element metals and affect metallothionein level in human intestinal cells. *Biol Trace Elem Res* 62: 135–153.

L:

- **Langlade, A ; Bonnet, F. (1997)**. Efficacite Comparee des Anti-Inflammatoires Non Steroïdiens. *Mapar*.
- **Lausanne (2010)**. Finkel, T ; Holbrook, N.J. (2000). *NATURE*, 408, 239-247.
- **Le Borgne, M ; Duflos, M ; Le Baut, G ; Nicholls, P.J ; Hartmann, R.W. (2000)**. Dérivés indoliques à activités anti-inflammatoire ou antitumorale. Masson, Paris, 2000
Ann Pharm Fr, 58, 316-320
- **Lemarchand, P. (2008)**. Radicaux libres.PCEM2.
- **Leverve, X. (2009)**. Stress oxydant et antioxydants. INSERM U884.
- **Li , Y-F ; Xian , Y-C; Ip , S-P; Su , Z-R; Su , J-Y; He , J-J ; Xie , Q-F ; Lai , X-P ; Lin, Z-X (2011)**. Anti-inflammatory activity of patchouli alcohol isolated from *Pogostemonis Herba* in animal models. *Fitoterapia*. 82, 1295–1301.
- **Lim, Y. Y; Murtijaya. J. (2007)**. Antioxidant properties of *Phyllanthus amarus* extracts as affected by different drying methods. *LWT*, 40: 1664-1669
- **Liu-Bryan, R ; Lioté, F. (2005)**. Signalisation cellulaire et cristaux d'urate de sodium et de pyrophosphate de calcium Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate crystals, Inflammation and cellular signaling. *Revue du Rhumatisme*, 72, 612–620.

M :

- **Magaji, M. G; Anuka, J. A; Abdu-Aguye, I; Yaro, A. H; Hussaini, I. M.(2008)**. Preliminary studies on anti-inflammatory and analgesic activities of *Securinega virosa*

(Euphorbiaceae) in experimental animal models. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol.

- **Male, D. (2005).** Immunologie: aide-memoire illustré. De Boeck. 3^{ème} Ed. ISBN DBU2-8041-4715-0, ISBN MOSBY 0-7234-3336-4.
- **Manach, C.; Morand, C; Gil-Izquierdo, A; Bouteloup-Demange, C; Remesy, C. (2003).** Bioavailability in humans of the flavanones hesperidin and narirutin after the ingestion of two doses of orange juice. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57, 235-242.
- **Martin, P.Y ; Desmeules, J. (2001).** Risques rénaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens COX 2 sélectifs. *Doul et Analg*, 3, 163-167
- **Marzouk, B; Marzouk, Z ; Haloui, E ; Turki, M ; Bouraoui, A ; Aouni, M; Fenina, N. (2011).** Anti-inflammatory evaluation of immature fruit and seed aqueous extracts from several populations of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad. *African Journal of Biotechnology*, 10(20), 4217-4225.
- **Masresha, B; Makonnen, E; Debella, A. (2012).** In-vivo anti-inflammatory activities of *Ocimum suave* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*.
- **Matu, E.N ; van Staden, J. (2003).** Antibacterial and anti-inflammatory activities of some plants used for medicinal purposes in Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 35–41
- **Mequanint, W; Makonnen, E; Urga, K. (2011).** In vivo anti-inflammatory activities of leaf extracts of *Ocimum lamiifolium* in mice model. *Journal of Ethnopharmacology* 134, 32–36
- **Mohamed Saleem, T.K; Azeem, A.K ; Dilip, C ; Sankar, C ; Prasanth, N.V; Duraisami, R.(2011).** Anti-inflammatory activity of the leaf extracts of *Gendarussa vulgaris* Nees. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 147-149.
- **Mueller-Harvey, I. (2001).** Analysis of Hydrolysable tannins. *Animal Feed Science and Technology*, 91: 3-21.
- **Müller, K. (1992).** Freie radiale : Bedeutung in Pathophysiologie and therapie. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 132, 1473- 1482.

N:

- **Nacz, M; Grant, S; Zadernowski, R; Barre, E. (2006).** Protein precipitating capacity of phenolics of wild blueberry leaves and fruits. *Food Chemistry*. 96, 640–647.

- **Nanthakumar, R; Muthumani, P; Giriya, K. (2010).** Anti-inflammatory and antibacterial activity study of some novel quinazolinones. *Arabian Journal of Chemistry*.
- **Nardi, G. M; Felippi, R; DalBó, S; Siqueira-Junior, J. M; Arruda, D. C; Delle Monache, F; Timbola, A. K; Pizzolatti, M. G; Ckless, K; Ribeiro-do-Valle, R. M.(2003).** Anti-inflammatory and antioxidant effects of *Croton celtidifolius* bark. *Phytomedicine*, 10, 176–184.
- **Ndiaye, M; Sy, G; Dièye, A.M, Touré, M.T; Faye, B. (2006).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*Annona reticulata* (Annonaceae) sur l'oedème aigu de la patte de rat induit par la carragénine. *Pharm. Méd. Trad. Afr.* 2006, Vol. XIV, pp. 179-186

O:

- **Okoli, C.O; Akah, P.A. (2004).** Mechanisms of the anti-inflammatory activity of the leaf extracts of *Culcasia scandens* P. Beauv (Araceae). *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 79, 473–481.
- **Okoli ,C.O; Akah, P.A; Nwafor, S.V; Anisiobi, A.I; Ibegbunam, I.N; Erojikwe, O.(2007).** Anti-inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia africana* C.D. Adams. *Journal of Ethnopharmacology*. 109, 219–225.
- **Orhan, D.D; Hartevioglu, A; Kupeli , E; Yesilada, E. (2007).** *In vivo* anti-inflammatory and antinociceptive activity of the crude extract and fractions from *Rosa canina* L. fruits. *Journal of Ethnopharmacology*, 112, 394–400.

P:

- **Park, K.S; Chang, I.M. (2004).** Anti-inflammatory activity of aucubin by inhibition of tumor necrosis factor-alpha production in RAW 264.7 cells. *Planta Medica*, 70, 778–779.
- **Pasquier, C. (1995).** stress oxydatif et inflammation. *Revue française des laboratoires*.276, 87-82.
- **Peng, W-H; Tien, Y-C; Huang, C-Y ; Huang, T-H ; Liao, J-C; Kuo, C-L; Lin, Y-C. (2010).** *Fraxinus rhynchophylla* ethanol extract attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats via down-regulating the expressions of uPA, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1. *Journal of Ethnopharmacology*. 127, 606–613

- **Prakash Babu, N; Pandikumar, P; Ignacimuthu, S. (2009).** Anti-inflammatory activity of *Albizia lebbeck* Benth., an ethnomedicinal plant, in acute and chronic animal models of inflammation. *Journal of Ethnopharmacology* 125, 356–360.
- **Preneau, S; Jehane, E. (2008).** Reaction inflammatoire, aspect cliniques, aspects biologiques et conduit à tenir. support de court, université de Poitier.

R :

- **Rasool, S.N; Jaheerunnisa, S; Jayaveera, K.N; Suresh Kumar, C. (2011).** *In vitro* callus induction and *in vivo* antioxidant activity of *Passiflora foetida* L. leaves. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 4 , 1-10.
- **Raynaud, P. (2008).** Anatomie pathologique et inflammation : Conception d'ensemble. Support de cours : Anatomie pathologique.
- **Rice-Evans C.A; Miler, N.J. (1996).** Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food. *Biochem Soc Trans* 24: 790–795
- **Rousselet, M.C ; Vignaud, J.M ; Hofman, P ; Chatelet, F.P. (2005).** Inflammation et pathologie inflammatoire. Copyright AFECAP.

S :

- **Saha, A; Ahmed, M. (2009).** The analgesic and anti-Inflammatory activities of the extract of *Albizia lebbeck* in animal model. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 22(1), 74-77.
- **Sala, A ; Carmen Recio, M ; Schinellab, G.R ; Manez, S ; Giner, R.M ; Cerda-Nicola, M ; Rios, J-L. (2003).** Assessment of the anti-inflammatory activity and free radical scavenger activity of tiliroside. *European Journal of Pharmacology*, 461 ,53–61
- **Salvemini, D; Wang, Z.Q; Wyatt, P.S; Bourdon, D.M; Marino, M.H; Manning, P.T. (1996).** Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. *Br J Pharmacol*;118: 829–39.
- **Sanogo, R ; Maiga, A ; Diallo, D. (2006).** Activités analgesique et anti-inflammatoire des extraits de *maytenus senegalensis*, *stereospermum kuntrianum* et *tricrilia emetica* utilisées dans le traitement traditionnel des dysmenorrhées au Mali. *Pharm. Méd. Trad. Afr.*, XIV, 123-136

- **Scott, A; Khan, K.M; Roberts, C R; Cook, J L; Duronio, V. (2004).** What do we mean by the term “inflammation”? A contemporary basic science update for sports medicine. *Br J Sports Med*, 38,372–380.
- **Souaga, K ; Crezoit, G. E ; Kouame, P.A ; AmantchI, D ; Gadegbeku, S ; Angoh, Y. (1996).** Approche étiologique des accidents hémorragiques dans les suites d’extractions dentaires. A propos de 60 cas. *Rev.Col. Odonto-stomatol. Maxillofac. Afr.* 3, 1, 50-55.
- **Sreelatha, S; Padma, P. R. (2009).** Antioxidant Activity and Total Phenolic Content of *Moringa oleifera* Leaves in Two Stages of Maturity. *Plant Foods Hum Nutr*, 64, 303–311.
- **Stefanova, Z; Neychev, H; Ivanovska, I; Kostova, I.J. (1995).** *Ethnopharmacol*,46-101
- **Su, S; Wang, T; Duan, J-A ; Zhou, W ; Hua, Y-Q ; Tang, Y-P ; Yu, L ; Qian, D-W. (2011).** Anti-inflammatory and analgesic activity of different extracts of *Commiphora myrrha*. *Journal of Ethnopharmacology*, 134, 251–258.

T:

- **Tawaha K., Alali F.Q., Gharaibeh M., Mohammad M. et T. El-Elimat. (2007).** Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species. *Food Chemistry*, 104, 1372–1378.
- **Tunalier, Z ; Kosar, M ; Kupeli, E ; Calis, I; Can Baser, K.H. (2007) .** Antioxidant, anti-inflammatory, anti-nociceptive activities and composition of *Lythrum salicaria* L. extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 110, 539–547.

V:

- **Vadivu, R; Lakshmi, K.S. (2008).** In vitro and In vivo anti-inflammatory activity of leaves of *Symplocos cochinchinensis* (Lour) Moore ssp laurina. *A Journal of the Bangladesh Pharmacological Society (BDPS) Bangladesh J Pharmacol*, 3, 121-124.
- **Vercauteren. J.; Cheze, C.; Triaud. J. (1998).** Polyphénols 96, 18th international conference on polyphenols. *INRA*, p: 32-33. White, M. (1999). Mediators of inflammation and the inflammatory process. *MD Washington, D.C.*

W:

- **White, M. (1999).** Mediators of inflammation and the inflammatory process. *J Allergy Clin Immunol*, 103, 3, 2.
- **Winter C. A; Risley E.A. ; Nuss G.W. (1963).** Carragenine-induced edema in ind-paw of rat as an assay for anti-inflammatory drug. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 141, 369-373.
- **William Carey, M; Venkat Rao, N; Ravi Kumar, B; Krishna Mohan, G. (2010).** Anti-inflammatory and analgesic activities of methanolic extract of *Kigelia pinnata* DC flower. *Journal of Ethnopharmacology*, 130, 179–182.
- Anonyme 1: www.talent.paperblog.fr .Fraxinus angustifolia Vahl. 2006.
- Anonyme 2: www.talent.paperblog.fr. 23 janvier 2011.

Y:

- **Yam, M.F; Ang, L.F; Ameer, O.Z; Salman, I.M; Abdul Aziz, H ; Zaini Asmawi, M.(2009).** Anti-inflammatory and Analgesic Effects of *Elephantopus tomentosus* Ethanolic Extract. *J Acupunct Meridian Stud* 2009;2(4):280–287.
- **Yaping, Z; Wenlia, Y; Weile, H; Ying, Y. (2003).** Anti-inflammatory and anticoagulant activities of lycopene in mice. *Nutrition Research*, 23, 1591–1595

Z:

- **Zhang, Y; Vareed, S.K ; Nair, M.G. (2005).** Human tumor cell growth inhibition by non-toxic anthocyanidins, the pigments in fruits and vegetables. *Life Sciences*, 76, 1465–1472.

Annexes

Annexe 1 : Mesure des diamètres de patte des souris pendant les 6 jours d'expérimentation

- 1^{er} jours d'expérimentation

Diamètre	Av inj	Ap 1h	Ap 2h	Ap 3h	Ap 4h	Ap 5h	Ap 6h
Témoin	2,35		2,87	3,75	3,66	3,6	3,46
Standard	2,4		2,64	2,53	2,6	2,86	2,95
Extrait	2,56		2,78	2,81	2,83	3,37	3,8

- 2^{ème} jour d'expérimentation

Diamètre	Av inj	Ap 1h	Ap 2h	Ap 3h	Ap 4h	Ap 5h	Ap 6h
Témoin	2,05	2,75	2,95	2,96	3,2	3,18	3,1
Standard	2,33	2,76	2,81	2,66	3,08	3,08	3,09
Extrait	2,36	2,93	2,98	3,04	3,15	3,12	3,02

- 3^{ème} jour d'expérimentation

Diamètre	Av inj	Ap 1h	Ap 2h	Ap 3h	Ap 4h	Ap 5h	Ap 6h
Témoin	2,42	3,38	3,74	3,95	4,25	3,93	3,52
Standard	2,46	3,27	2,84	2,68	3,37	3,35	3,4
Extrait	2,55	3,35	3,54	3,48	3,45	3,45	3,44

- 4^{ème} jour d'expérimentation

Diamètre	Av inj	Ap 1h	Ap 2h	Ap 3h	Ap 4h	Ap 5h	Ap 6h
Témoin	1,89	3,11	3,28	3,42	3,68	3,46	3,46
Standard	2,42	2,84	2,86	2,75	3,28	3,10	3,02
Extrait	2,09	2,62	2,68	2,58	2,6	2,67	2,72

- 5^{ème} jour d'expérimentation

Diamètre	Av inj	Ap 1h	Ap 2h	Ap 3h	Ap 4h	Ap 5h	Ap 6h
Témoin	2,3	2,88	2,9	3,1	3,85	3,65	4,05
Standard	2,5	2,69	2,58	2,63	2,54	2,53	2,56
Témoin	2,36	3,26	3,61	3,61	3,64	3,65	3,65
Extrait	2,36	2,93	2,98	3,04	3,15	3,12	3,02

- 6^{ème} jour d'expérimentation

Diamètre	Av inj	Ap 1h	Ap 2h	Ap 3h	Ap 4h	Ap 5h	Ap 6h
Témoin	2,27	3,13	3,06	3,16	3,20	3,38	3,27
Standard	2,35	2,83	2,71	2,61	2,59	2,57	2,45
Extrait	2,36	3,29	3,58	3,55	3,60	3,58	3,66

Annexe 2 : matériels utilisés au laboratoire

- Balance électrique pour la pesé des souris.
- Balance analytique de précision.
- Seringue de 1 ml pour l'injection de la carragénine.
- Seringue de 5 ml utilisé pour le gavage.
- Sonde gastrique.
- Etuve.
- Centrifugeuse.
- Tamis de 63µm.
- Broyeur électrique.
- Micromètre (instrument de mesure du diamètre de la patte).

Résumé

Les végétaux constituent une source importante de métabolites actifs avec un important potentiel thérapeutique, *Fraxinus angustifolia* appelé communément frêne, est une plante utilisée dans la médecine traditionnelle pour le traitement de divers pathologies notamment celles à caractère inflammatoire.

Le travail réalisé s'est intéressé à l'étude de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique d'écorces de *F.angustifolia* par la méthode de la carragénine induisant l'œdème de patte chez les souris. Les résultats obtenus ont montré que notre extrait exprime un pourcentage d'inhibition de l'œdème assez remarquable, observé à la 4^{ème} heure après injection de la carragénine, ce qui peut déduire que l'extrait agit au niveau de la 3^{ème} phase de l'inflammation, donc sur l'inhibition de la COX-2 par les composés actifs de cette plante.

Mots clé : inflammation, anti-inflammatoire, carragénine, œdème.

Abstract:

Vegetable are an important source of active metabolite, with an important therapeutic capacity, *Fraxinus angustifolia* named usually frene, is a plant used in traditional medicine for treatment of several diseases especially with inflammatory character.

The work interest for study of anti-inflammatory activity of ethanolic extract of bark of *Fraxinus angustifolia*, through the carragenine induces hind paw edema in mice. The results shown that extract express an inhibition of edema percentage 4th hour after carragenine injection, which can deduce that the extract act at the 3rd phase of inflammation process, then on the Cox-2 inhibition, by the active component of this plant.

Key word: inflammation, anti-inflammatory, carragenine, edema.