

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 20 أوت 1955 سكيكدة
Université 20 Aout 1955- Skikda



Faculté des Science
Département des Science de la Nature et de la Vie
Mémoire Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master
Filière : Sciences Biologiques
Option : Ecotoxicologie Animale

Intitulé :

**Exploration de l'activité anti-inflammation et
de l'activité analgésique de l'extrait du gattilier
chez les rats Wistar**

Présenté Par :

- El kenz El afraa
- Eulmi Nacereddine Malek
- Belkahla Meroua

Membre de Jury :

Dr. Basli Abd El Kader	Président (MCA)	Université 20 Août 1955 – Skikda
Pr Slimani Souheila	Directeur de mémoire (Pr)	Université 20 Août 1955 – Skikda
Dr Nadji Safia	Examineur (MCB)	Université 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2023/2024

Remerciements

*Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et les plus profonds tous d'abord **ALLAH** le toit puissant de nous avoir accordé santé, courage, volonté, et surtout la patience pour accomplir ce modeste travail.*

*En premier lieu nous tenons à remercier infiniment notre encadreur **Pr. Slimani Souheila** pour son encadrement, sa disponibilité, ses conseils, sa gentillesse et ses orientations enrichissantes de ce travail.*

*A nos maitres et membres du jury Nous remercions le président du jury **DR. Basli Abd El - Kader**, et aussi l'examinatrice du jury **DR. Nadji Safia** pour accepter d'examiner ce travail et pour qui nous avons également beaucoup d'estime et de respect.*

*Un merci très spécial au doctorante **Bouacha Anissa** pour leur aide sur le plan pratique au laboratoire, pour son soutien, ses conseils sa gentillesse.*

On tient à exprimer nos remerciements à tous les enseignants qui nous ont accompagnés durant tout le cursus universitaire.

A toute la promotion de master « Eco-Toxicologie animale », année 2023-2024.

Enfin, nous tenons à remercier gracieusement toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.





Dédicace

Tout d'abord, je remercie le Dieu, notre créateur de m'avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce modeste travail.

Je dédie ce travail

A celui que dieu a cordonné de respect et de respect..., à celui qui m'a appris à donner sans attente, à celui dont je porte le nom avec fierté,

Mon très cher père

Et à mon ange dans la au sens de l'amour et au sens de la tendresse

Ma chère maman

A Ma chère sœur Mariem, symbole d'amour et de tendresse, son mari Haroun et ses enfants Miral, Sadjed et Ousseid,

Pour mon réconfort dans la vie, mes frères Oussama et Abd El Hafid pour leur dévouement et leurs compréhensions.

A mon fiancé Yahia, vous avez été un soutien dans mon cheminement, merci pour votre soutien, merci pour votre amour

A ceux qui m'ont soutenu de tout amour quand j'étais faible. Aux amis, le premier pas et le dernier pas, partenaires du long chemin à ceux qui étaient des nuages de pluie dans les années de soudure, mes chères amies

A mes très chères binômes Malek et Maroua.

A tout ma promotion Eco-Toxicologie animale 2019-2024.

Et en conclusion, une dédicace à celui qui n'accepte jamais et n'acceptera jamais autre chose que d'être aux premiers rangs, à moi-même.



El Afraa....





Dédicace

*À Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU de m'avoir donné la force,
la volanté et le courage de mener à bien ce modeste travail*

*Je tiens à décider ce travail accompagné d'un profond amour à celle qui m'a
arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour incessible, à la mère des
sentiments fragiles qui ma bénie par ces prières... Ma mère.*

*À mon support dans ma vie, qui m'appris ma supporté et ma dirigé verra la
gloire... Mon père À mes cher sœurs et frère.*

À mes très chère binômes Afraa et Malak.

Meroua.....



Dédicace

*Tout d'abord louange à Allah qui m'avoir donné la volonté, la santé,
et le courage pour réaliser ce travail.*

*A mes très **chères parents**, amour de ma vie Kamel et Halima qui m'ont tout
données au fil du temps tous les encouragent, les sacrifies et leur soutien moral,*

Si je suis la aujourd'hui et c'est bien grâce à eux.

A mes adorables sœurs Besmala et Israa, pour leur encouragements permanent

Et leur soutien moral.

*A mes frères Islem et Ishaq, qui ont toujours été à mes côté je le souhaite
beaucoup des réussites.*

*A mes très chère binôme Afra et Meroua, que j'ai l'honneur de travailler avec
eux et je les remercie pour les moments formidables qu'on a partagés ensemble.*

*A la belle doctorant **Chahinez Anissa** merci de m'avoir soutenu durant la
réalisation de ce travail.*

A toute ma famille, et à toutes les personnes que j'aime.

A tout ma promo éco-toxicologie animale 2019-2024.



Malak...



Résumé

Le Gattilier « *Vitex agnus castus* », est largement utilisé en médecine traditionnelle en Algérie et dans la zone Méditerranéenne pour ses propriétés thérapeutiques. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'activité anti inflammatoire et l'activité analgésique du gattilier et de confirmer son usage traditionnel par administration orale. Pour cela, un modèle d'inflammation aigüe et un test d'analgésie ont été utilisés pour tester l'activité anti-inflammatoire et l'activité analgésique de la solution préparée. Le test de la patte induit par le formol a montré que le gattilier macéré dans le méthanol donne une réduction très significative de l'œdème de la patte, aussi bien avec l'administration orale. Cet effet antiinflammatoire obtenu est bien meilleur que celui donné par l'anti-inflammatoire de référence (Diclofénac) qui a présenté des perturbations des paramètres hématologiques. Le test de la plaque a montré que l'extrait hydro éthanolique a un effet analgésique fort.

Mots clés : Gattilier ; rat ; inflammation ; analgésie ; FNS

الملخص:

تستخدم الشجرة العفيفة *Vitex agnus castus* على نطاق واسع في الطب التقليدي في الجزائر ومنطقة البحر الأبيض المتوسط لخصائصها العلاجية. كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للالتهابات والنشاط المسكن لنبات العفة وتأكيده استخدامه التقليدي عن طريق تناوله عن طريق الفم. لهذا، تم استخدام نموذج الالتهاب الحاد واختبار التسكين لاختبار النشاط المضاد للالتهابات والنشاط المسكن للمحلول المجهز. أظهر اختبار المخلب المستحث بالفورمالين أن التوت المنقوع في الميثانول يعطي انخفاضا كبيرا جدا في ودمة المخلب، سواء عند تناوله عن طريق الفم. هذا التأثير المضاد للالتهابات الذي تم الحصول عليه أفضل بكثير من ذلك الذي قدمه مضاد للالتهاب المرجعي (ديكلوفيناك). و الذي أظهر اضطرابات في مؤشرات الدم. أظهر اختبار البلاك ان المستخلص الهيدروميثانولي له تأثير مسكن قوي .

الكلمات المفتاحية: الشجرة العفيفة ; فار،; اشتعال ; تسكين ; FNS

Abstract:

The Chaste Tree "*Vitex agnus castus*", is widely used in traditional medicine in Algeria and in the Mediterranean area for its therapeutic properties. The objective of this study was to evaluate the anti-inflammatory activity and analgesic activity of the chaste tree of chasteberry and to confirm its traditional use by oral administration and. For this, an acute inflammation model and an analgesia test were used to test the anti-inflammatory activity and analgesic activity of the prepared solution. The formalin-induced paw test showed that chasteberry macerated in methanol gives a very significant reduction in paw edema, both with oral administration. This anti-inflammatory effect obtained is much better than that given by the reference anti-inflammatory (Diclofenac) which presented disturbances in hematological parameters. The plaque test showed that the hydroethanolic extract has a strong analgesic effect.

Keyword: chaste tree; rat; inflammation; analgesia; FNS

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des Figure

Liste des Tableaux

Liste des annexes

Liste Des Abréviations

Sommaire

<i>Introduction</i> :.....	1
Chapitre 01: Etude Bibliographique	2
Parti 01 : inflammation	3
1. Définition Inflammation	3
2. Causes d'inflammation	4
2.1. agents exogènes.....	4
2.2. Agents endogènes.....	4
3. Types d'inflammation	4
3.1. Inflammation aiguë.....	5
3.2. Inflammation chronique.....	6
4. Mécanismes de l'inflammation.....	6
5. Signes de l'inflammation.....	10
Partie 02 : douleur	10
1. Définition de la douleur	10
2. Classification de la douleur	11
2.1. Selon le mécanisme de l'origine de la douleur.....	11
2.2 .Selon la durée d'évolution	12
3. Méthodes d'évaluation de la douleur	13
4. Echelles d'auto-évaluation de la douleur nociceptive aiguë.....	13
5. Echelles d'hétéroévaluation de la douleur nociceptive aiguë	14
Partie 03 : Gattilier : <i>Vitex agnus castus</i>	15
1. Généralités sur la plante	15
2. <i>Vitex agnus-castus</i>	16
3. Description botanique du gattilier	16
4. Classification botanique	17
5. Répartition géographique	17
6. Composition phytochimique du gattilier	17
6.1 Les terpènes	17

6.2. Les Tanins	18
6.3. Les composés phénoliques	18
7. Propriétés et effets du gattilier	19
7.1. Régulateur hormonal	19
7.2. Effets antioxydants	19
7.3. Améliore la fonction hépatique	19
Chapitre 02: Matériels et Méthodes	20
<i>Matériel</i>	21
1. Matériel biologique	21
1.1. Animaux d'étude	21
1.2. Condition d'élevage	21
2. Matériel végétal	22
3. Matériel chimique	23
<i>Protocole expérimentale</i>	23
1. Activité anti-inflammatoire du gattilier Vitex agnus castus	23
1.1. Prélèvement sanguin	24
2. Activité analgésique	24
2.1. Test de plaque chauffante	25
Chapitre 03: Résultats et Discussion	26
1. Evaluation de l'effet anti-inflammatoire du gattilier	27
2. Effet de l'extrait de Vitex agnus castus sur les paramètres hématologiques	29
2.1. Variation du nombre des globules rouges (GR)	29
2.2. Variation des taux de l'hématocrite (HT)	30
2.3. Variation des taux de l'hémoglobine (HB)	30
2.4. Variation du nombre des globules Blancs (GB)	31
2.5. Variation du nombre des lymphocytes	31
2.6. Variation dans le nombre des monocytes	32
2.7. Variation de taux des plaquettes	33
3. Effet analgésique du gattilier	34
Conclusion et perspectives	36
Références Bibliographique	37
Annexes	42

Liste des Figures

Figure 1:La réponse inflammatoire.....	3
Figure 2:Causes et réaction anti-inflammatoire	4
Figure 3:Principales étapes de l'inflammation aigue.....	5
Figure 4:Activation plaquettaire au cours de la phase vasculaire.....	7
Figure 5:Formation du transsudat et d'exsudat.....	8
Figure 6:Recrutement de leucocytes aux sites d'infection.....	8
Figure 7:Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguin.....	9
Figure 8: La résolution naturelle de l'inflammation	10
Figure 9: <i>Vitex agnus castus</i>	15
Figure 10:Feuilles, Fleurs et Fruits.....	16
Figure 11:Rat Wistar albinos.....	21
Figure 12:Condition d'élevage des rats.....	22
Figure 13:photo presente les différentes étapes de l'extraction du Gattilier.....	23
Figure 14: Variation des moyennes de volume de la patte chez les rats Wistar.....	27
Figure 15:Variations de nombre des globules rouges des rats traités par l'extrait de vitex agnus castus et le Diclofenac.....	30
Figure 16:Variations de Taux de l'hématocrite des rats traités par l'extrait de vitex agnus castus et le Diclofenac.....	30
Figure 17:Variation des taux de l'hémoglobine des rats traités par l'extrait de vitex agnus castus et le Diclofenac.....	31
Figure 18: Variation du nombre des GB chez les rats traités par l'extrait de <i>Vitex castus agnus</i> et le Diclofenac.....	31
Figure 19: Variations de nombre des lymphocytes des rats traités par l'extrait de vitex agnus castus et le Diclofenac.....	32
Figure 20: Variation de nombre de Monocytes chez les rats traités.....	32
Figure 21: Variation de nombre des plaquettes chez les rats traités.....	33
Figure 22: Variation de la sensibilisation des pattes des rats.....	34

Liste des Tableaux

Tableau 1: Classification botanique de <i>Vitex agnus cactus</i>	17
Tableau 2: Position systématique des rats	21
Tableau 3 : Protocole expérimentale de l'activité anti-inflammatoire	23
Tableau 4: Protocole expérimentale de l'activité analgésique.....	24
Tableau 5: Variation des moyennes des volumes de la patte chez les rats Wistar traités par l'extrait du <i>Vitex agnus castus</i>	27
Tableau 6: Variation des paramètres sanguins après 24 du traitement.	29
Tableau 7 : Variation de sensibilisation des pattes chez les rats Wistar traité par l'extrait de <i>Vitex agnus castus</i> (la douleur).....	34

Liste des annexes

Annexe 1: Mécanismes et signes de l'inflammation.	43
Annexe 2: principaux roles des médiateurs et leurs origines cellulaires	44
Annexe 3: Les médiateurs de l'inflammation	45
Annexe 4 :Classification mécanistique des douleurs.....	46

Liste Des Abréviations

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AIS : anti-inflammatoires stéroïdes.

IL : Interleukines.

PRR: Pattern Recognition Receptors.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha.

PGE2 : Prostaglandine E2.

PGI2 : Prost cycline I2.

FNS : Formule numérique sanguin.

T : Témoin négatif.

F : Témoin positif (Déclofinac 100mg.)

g : Dose 1 (100mg).

G : Dose 2 (200mg).

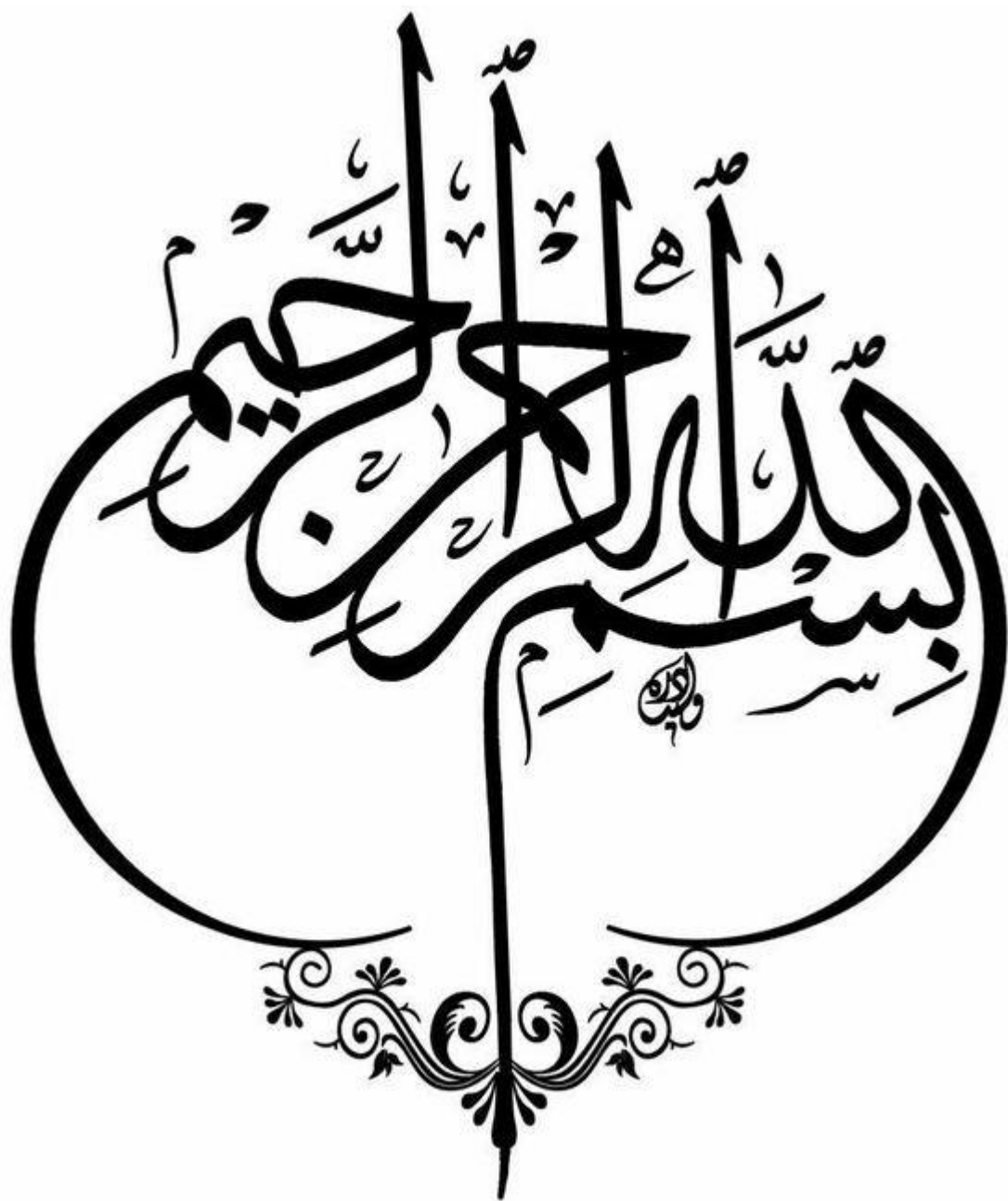
HT : Hématocrite.

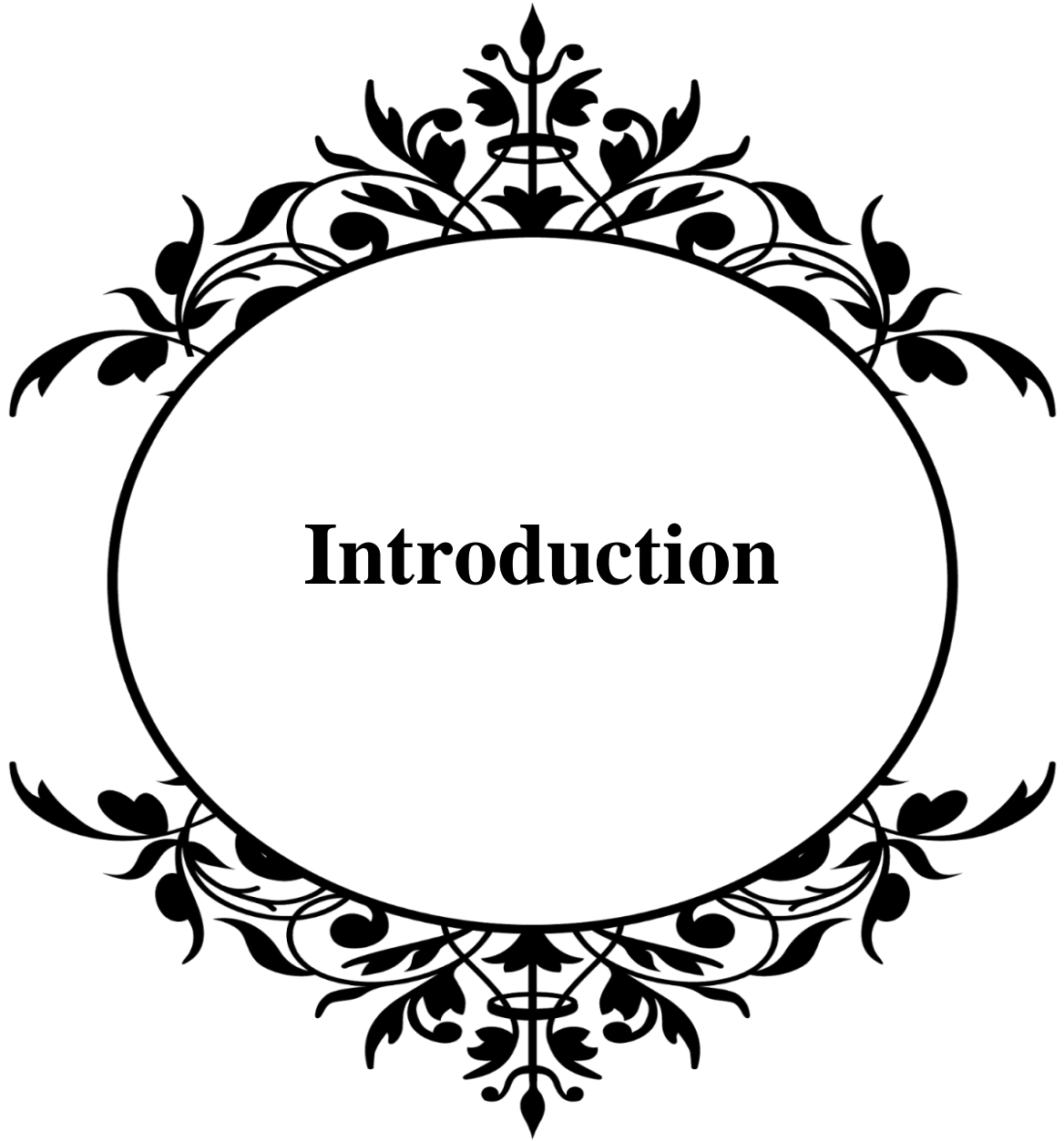
HM : Hémoglobine.

GB : globules blancs.

GR : globules rouges.

FNS : formule numérique sanguine.





Introduction

Introduction :

En Algérie, les plantes ont une grande importance dans la médecine traditionnelle. La flore algérienne est caractérisée par sa diversité : méditerranéenne, saharienne et paléo tropicale (Hallimi, 2004).

Les plantes médicinales sont importantes pour les recherches pharmacologique et l'élaboration des médicaments, nous seulement lorsque les constitutions des plantes sont utilisées directement comme agent thérapeutique, mais aussi comme matière première pour la synthèse au de médicaments ou comme modèle pour les composés pharmalogiquement actifs (Ameenah, 2006).

Vitex agnus castus, C'est une plante qui est peu connu depuis l'antiquité, cette plante appartiendrait à la famille des verbénacées, leur distribution se trouve principalement dans la région tropicale et tempérées. Il est surtout connu pour son efficacité contre les différents troubles liée aux menstruations.

D'autre part, la réaction inflammatoire ou l'inflammation est la première réaction de défense de l'organisme contre les agressions. En effets, l'inflammation est un processus habituellement bénéfique, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Néanmoins, l'inflammation peut être néfaste. Les composés phytochimiques représentent actuellement une altérative thérapeutique. C'est dans ce concept que s'inscrit notre travail qui consiste à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire et analgésique de l'extrait méthanolique de feuilles de *Vitex agnus castus*.

Pour ce faire, nous avons utilisé des modèles d'inflammation expérimentale chez le rat à savoir la patte chez le rat par le formol, ainsi que le test de plaque chauffante pour déterminer le pouvoir analgésique.



Etude Bibliographique

Partie 01 : Inflammation

1. Définition Inflammation

L'inflammation est un ensemble de phénomènes réactionnels se produisant au point irrité par un agent pathogène. Elle se traduit par quatre symptômes : chaleur, douleur, rougeur et œdème C'est un ensemble de réactions dont la finalité peut être :

- Utile : réaction de défense de l'organisme pour faire face à une agression.
- Nocive : inflammation secondaire à un processus auto-immune (**Moulin, 1998**).

On peut la définir aussi comme toute réponse des tissus à une blessure et elle a pour objet de diriger les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers le site de la lésion tissulaire (**Male, 2005**).

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique, puisque son but est d'éliminer l'agent pathogène, et de réparer les lésions. Toutefois, elle peut être néfaste de fait de l'agressivité du pathogène, de sa persistance, ou encore de régulation anormale de processus inflammatoire. Elle met en jeu des mécanismes innés de l'immunité naturelle et les mécanismes plus complexes, plus long à intervenir qui constituent l'immunité adaptative (**Weill et Batteux, 2003 ; Clos, 2012**).

La réaction inflammatoire met en jeu de nombreux systèmes biologiques qui intervienne à des temps et des degrés variables : réactions biochimiques, activation cellulaire, coagulation, fibrinolyse et qui visent à détruire ou à éliminer la substance étrangère. Cependant, une activation trop prolongée ou trop importante peut entrainer des altérations plus ou moins définitives.

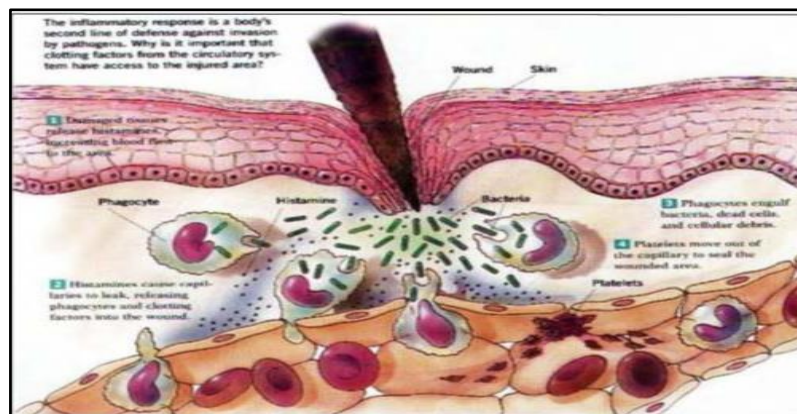


Figure 1:La réponse inflammatoire

2. Causes d'inflammation

Les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation et qu'une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection. Un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte d'où l'importance des facteurs liés à l'hôte (en particulier l'état des défenses immunitaire). Plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire.

2.1. Agents exogènes

Les facteurs qui vont déclencher l'inflammation sont multiples et variée.

- **Agents physiques** : traumatisme, radiations, électricité, froid, chaleur, pique, coupure.
- **Agents chimiques** : acides, bases, substances minérales diverses
- **Agents biologiques** : microorganismes pathogènes (virus, bactérie, parasite, champignon) et d'autres agents comme le vin, le pollen et les toxines. ((**Booting et Booting, 2000**) (**Prin et al, 2009**)).

2.2. Agents endogènes

- **Cause trophique** : elles sont en rapport avec un défaut de vascularisation :
- **Conflit immunitaire** : rencontrés dans les maladies inflammatoires chroniques (**Revillard, 2001**).

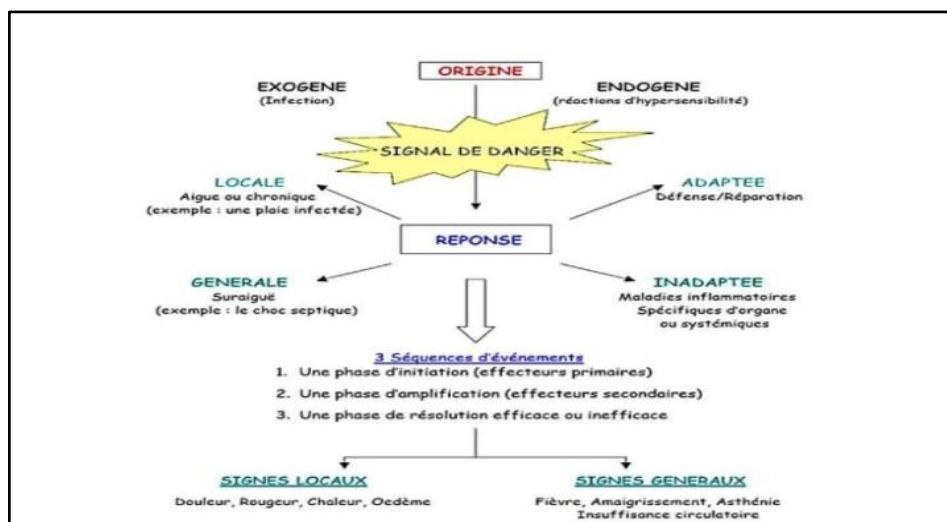


Figure 2: Causes et réaction anti-inflammatoire (**Prin et al, 2009**).

3. Types d'inflammation

Il en existe principalement deux types :

3.1. Inflammation aigue

Elle s'agit d'une réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur. Cette réaction est de courte durée (quelques jours à quelques semaines). Elle est généralement bénéfique pour l'organisme puisqu'elle lui-même permet de se défendre contre une agression, détruire tout ce qui le met en danger mais également elle permet de se réparer dans un deuxième temps le tissu lésé.

Les inflammations aiguës guérissent soit spontanément ou avec un traitement mais dans certains cas elles peuvent prendre des réactions démesurées c'est-à-dire si la destruction tissulaire est importante et ainsi conduire à de graves complications et laisser des séquelles (Dorward et al., 2012).

Elle se déroule en trois phases :

- **La phase vasculaire immédiate**, qui se fait suite à un signal de danger d'origine soit endogène ou exogène et qui met en jeu une première série d'acteurs avec une dilatation et perméabilité des vaisseaux.
- **Phase cellulaire consécutive**, marquée par l'activation des cellules du système au niveau du tissu lésé. La phagocytose et la libération de différentes enzymes hydrolytiques des polynucléaires permettent la destruction de l'agent causal.
- **Phase de résolution**, régénération et cicatrisation tissulaire. Elle dépend du degré de lésion au niveau du tissu et peut prendre 10 à 15 jours (Diegelmann, 2004).

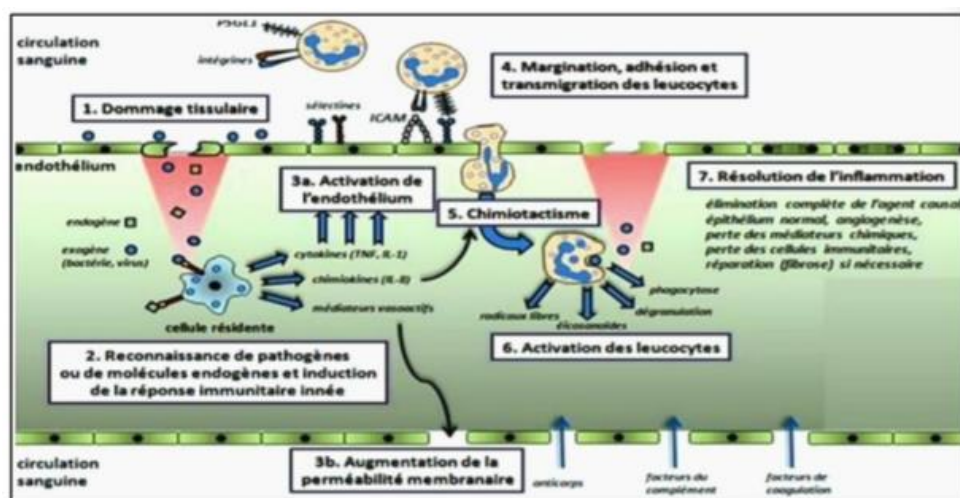


Figure 3: Principales étapes de l'inflammation aigue (FUNARO et al., 2009).

3.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique aura lieu lorsque l'organisme n'a pas su éliminer l'agent étranger qui entraîne une destruction tissulaire (Marie et al., 1998), qui provoque le dysfonctionnement irréversible des organes (Suzuki, 2019), et de l'accumulation des protéines pro-inflammatoires

(Wastona et al., 2018).

Elle peut être causée aussi par les maladies auto-immunes, un défaut des cellules responsables de la médiation de l'inflammation ou une exposition à un faible niveau d'un irritant particulier ou un corps étranger (Pahwa et al., 2023).

L'inflammation chronique dure plus longtemps, elle se manifeste par la présence des cellules immunitaires notamment les lymphocytes, les macrophages, les polynucléaires (neutrophiles, les éosinophiles) et les fibroblastes, ce qui entraîne une nécrose des tissus.

L'inflammation chronique persistante augmente le développement des maladies dégénératives comme l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, et les maladies cardiaques (Iwalewa et al., 2007).

La plupart des caractéristiques de l'inflammation aiguë persistent à mesure que l'inflammation devient chronique, notamment la vasodilatation, l'augmentation du débit sanguin et la migration de neutrophiles dans les tissus infectés. Ce type d'inflammation se caractérise par l'infiltration de cellules inflammatoires primaires telles que les macrophages, les lymphocytes et les plasmocytes dans le site tissulaire, produisant des cytokines inflammatoires telle que l'interleukine 1 (IL-1) et le Tumor Necrosis Factor (TNF-alpha), ces cytokines stimulent la production des sélectines et des intégrines qui stimulent à leur tour le chimiotactisme et la diapédèse des leucocytes en circulation, des facteurs de croissance et des enzymes, contribuant ainsi à la progression des lésions tissulaires et à la réparation secondaire. Les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques (DC) permettent la phagocytose de l'agent étranger. Les leucocytes qui se trouvent dans le site local de la lésion, ils sont activés par diverses cytokines et chimiokines sécrétées par les macrophages et les DC, les leucocytes activés libèrent à leur tour des cytokines et des médiateurs de l'inflammation.

Les neutrophiles détruisent également l'antigène par phagocytose, la libération des espèces réactives d'oxygène (ROS) et de cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF alpha (Pahwa et al., 2023).

4. Mécanismes de l'inflammation

L'inflammation peut être divisée en 3 grandes phases :

- Une phase vasculaire immédiate.
- Une phase cellulaire.
- Une phase de résolution et de réparation.

La phase de latence est la phase qui s'écoule entre l'introduction de l'agent « étranger » et les manifestations de l'inflammation.

Elle correspond à la reconnaissance de l'agent étranger par des récepteurs.

C'est la réaction agent étranger-récepteur qui induit l'activation initiale des systèmes plasmatiques et cellulaires.

➤ Phase vasculaire

Ce processus se caractérise par une dilatation vasculaire, une la perméabilité des vaisseaux responsables de quatre phénomènes (la tétrade) : œdème, douleur, rougeur, chaleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudant), une diapédèse leucocytaire (Rousselet et al., 2005).

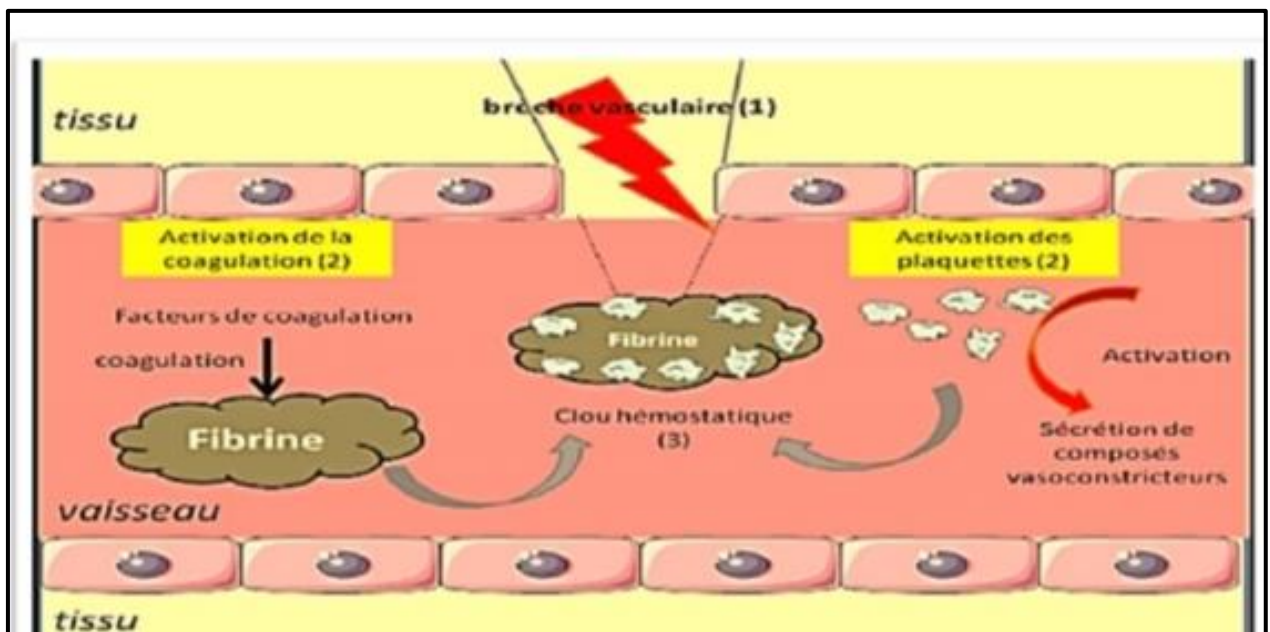


Figure 4:Activation plaquettaire au cours de la phase vasculaire (Schwartz, 2011).

Congestion active :

Il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent (Rousselet et al., 2005).

- **L'œdème inflammatoire** :L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la

perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine (Rousselet et al., 2005) (Kumar et al., 2007).

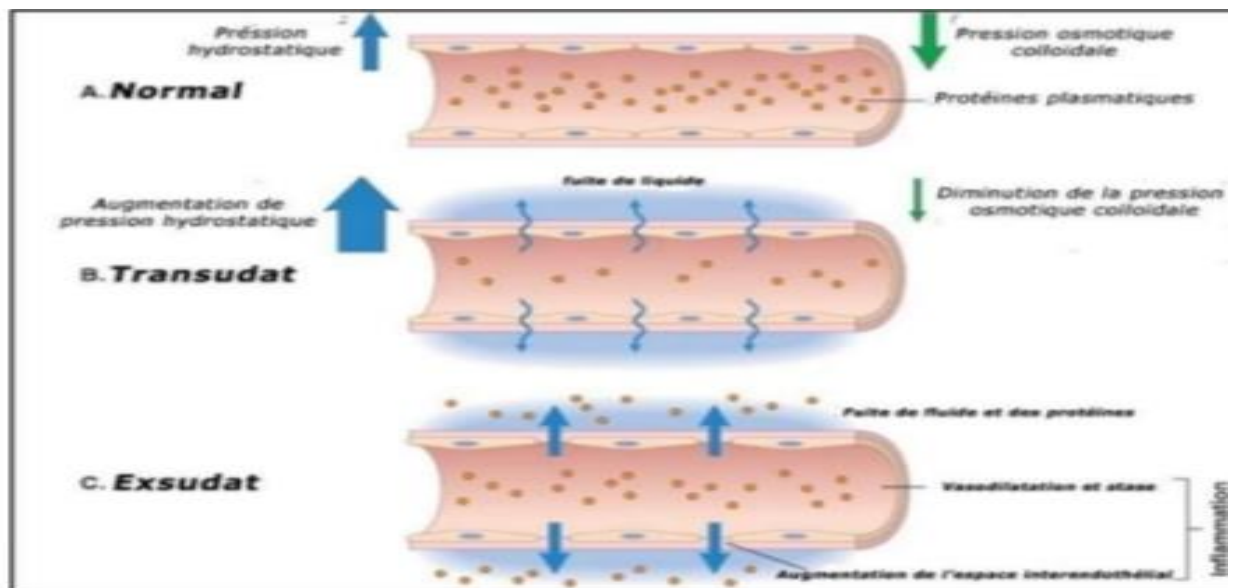


Figure 5: Formation du transsudat et d'exsudat (Kumar et al., 2007).

- **Diapédèse leucocytaire :**

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel (Rousselet et al., 2005). Elle fait intervenir des molécules d'adhésion présentes sur les cellules endothéliales et en surface des leucocytes. Les leucocytes transitent à travers la paroi vasculaire pour atteindre le lieu de l'inflammation (Nadji et Wabont, 2019).

Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comportent plusieurs étapes :

la margination, adhérence des leucocytes et le passage trans-endothélial des leucocytes (Rousselet et al., 2005) (Franco et al., 2009).

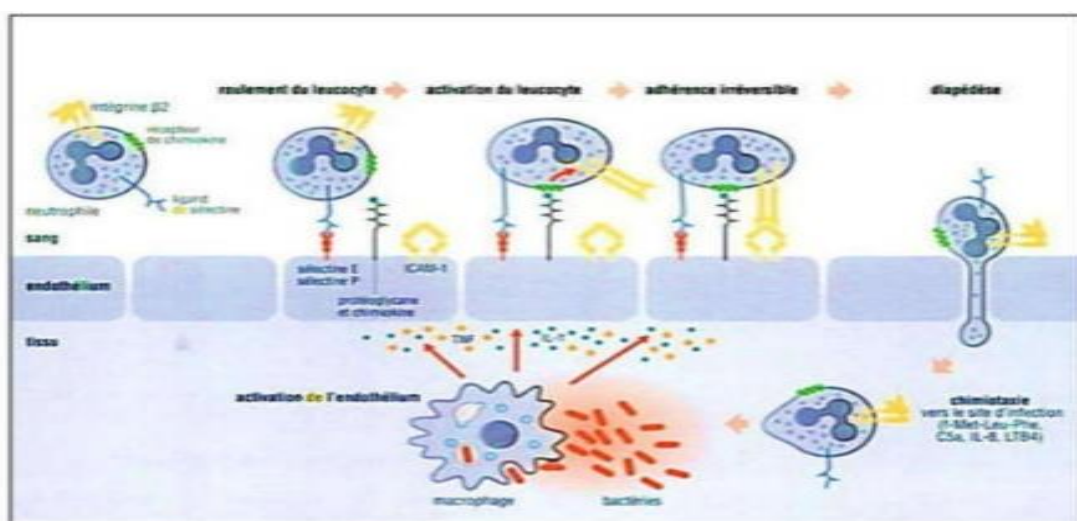


Figure 6: Recrutement de leucocytes aux sites d'infection (Franco et al., 2009).

Face à l'agression, les cellules sanguines circulantes (mastocyte, basophiles, polynucléaires) libèrent les amines vasoactives : histamine, bradykinine, sérotonine, et cytokines.

➤ **Phase cellulaire**

La phase cellulaire, qui fait suite à la phase vasculaire, consécutive à la mobilisation de nombreuses cellules. Cette mobilisation cellulaire va permettre l'élimination des micro-organismes pathogènes et des tissus lésés (Weill et al., 2003).

L'étape initiale de la phase cellulaire consiste en une margination des cellules de la circulation sanguine vers le site de l'agression dans les 30 à 60 minutes qui suivent cette agression (Weill et al., 2003).

Les cellules immobilisées peuvent ensuite traverser la paroi vasculaire vers le foyer inflammatoire (diapédèse). Cette diapédèse est active et fait intervenir en particulier la contraction réversible des cellules endothéliales et un grand nombre de molécules d'adhérence (Carcelain et al., 2018).

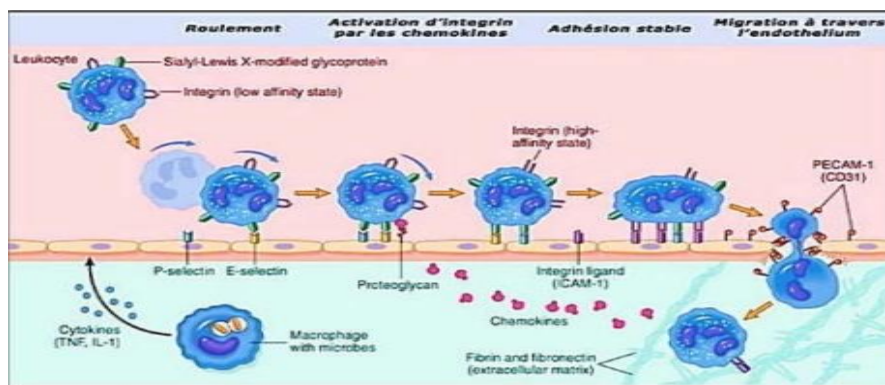


Figure 7: Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguin (Kumar et al., 2007).

➤ **Phase de résolution**

La phase de résolution, dite de réparation, dépend du degré des lésions tissulaires, après élimination de l'agent pathogène, la réponse inflammatoire s'autolimité afin de réduire les dommages tissulaires. Ceci implique la suppression des gradients de molécules chimiottractantes et la production de médiateurs anti-inflammatoires afin d'arrêter l'accumulation des cellules dans le site inflammatoire et de diminuer leur activation (Caecelain et al., 2018).

Les médiateurs lipidiques endogènes, y compris les résolvines, les protectines, les lipoxines et les marésines, sont bio synthétisés pendant la phase de résolution de

l'inflammation aiguë (**Bannenberg et Serhan, 2010**). Ils stimulent et accélèrent la résolution de vie des mécanismes multifactoriels au niveau tissulaires.

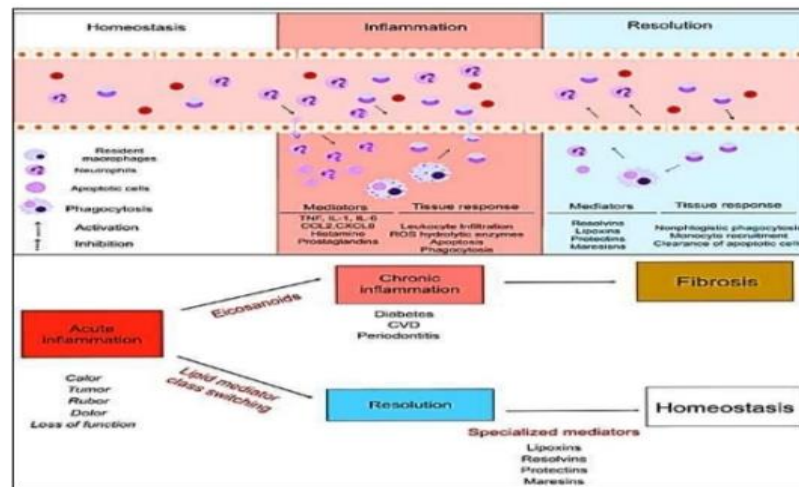


Figure 8: La résolution naturelle de l'inflammation (**Freire et Van Dyke, 2013**).

5. Signes de l'inflammation

Les cinq principaux signes et symptômes d'inflammation sont : la douleur, la rougeur, l'immobilité, l'enflure et la chaleur.

- **La douleur** : en particulier dans la région enflammée.
- **La rougeur** : qui est attribuable à l'afflux de globules rouges dans la région enflammée.
- **L'immobilité** : la perte de fonction de la région enflammée.
- **L'enflure** : qui est la conséquence d'une accumulation de liquide.
- **La chaleur** : qui est attribuable à l'afflux de sang dans la région enflammée.

Ces signes ne sont visibles que si l'inflammation est proche de la surface de la peau ; en effet, certains d'entre eux peuvent passer inaperçus en cas d'inflammation profonde. Par ailleurs, il arrive que l'inflammation ne manifeste par aucun signe.

Partie 02 : La douleur

1. Définition de la douleur

C'est un phénomène "psychosomatique " au sens où elle est un processus psychique en réponse à une agression somatique. Quel que soit son mécanisme initiateur, somatique, neurologique ou psychologique, la douleur proprement dite constitue dans tous les cas une expérience subjective et un phénomène complexe comportant une part cognitive, émotionnelle au-delà de la simple perception sensori-discriminative. (**Boccard, E. 2006**).

En général La douleur est le plan clinique une entité plurielle qui peut se décliner en :

- Douleur aigue survenant en réponse à une atteinte tissulaire mettant en jeu l'intégrité de l'organisme.
- Douleur procédurale provoquée par les soins médicaux.
- Douleur chronique considérée en tant que "douleur maladie ". (Luyckx, al., 2008)

2. Classification de la douleur

2.1. Selon le mécanisme de l'origine de la douleur

Pour la douleur chronique, il est possible de définir différents types de douleur

(Nociceptive ou inflammatoire, neuropathique et dysfonctionnelle) selon les mécanismes que la supportent.

Douleur par excès de nociception (ou inflammatoire)

La douleur nociceptive ou par excès de nociception ou encore inflammatoire est une douleur due à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur : les nocicepteurs. Ce type de douleur peut survenir dans un contexte de cancer mais également dans des contextes plus 'bénins' comme la maladie arthrosique. La douleur nociceptive répond aux antalgiques, cette approche pharmacologique devant être intégrée à une approche thérapeutique plus globale commune à toute douleur chronique (Sfetd, 2017).

Douleur neuropathique

C'est une douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel. Elle survient aussi fréquemment dans un contexte non neurologique comme les suites postopératoires, la chirurgie (même bénigne) étant souvent responsable de lésions nerveuses. Elle se caractérise par des douleurs à type de brûlures ou de décharges électriques : une hypoesthésie ou, au contraire, une allodynie (douleur induite par un stimulus non douloureux).

Elle est souvent associée à des signes sensitifs non douloureux (paresthésies, engourdissement, prurit). (Sfetd, 2017).

Douleur dysfonctionnelle

Il s'agit d'une douleur liée à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans lésion identifiée. Les douleurs dysfonctionnelles les plus fréquentes sont la fibromyalgie, la céphalée de tension, la colopathie 'fonctionnelle' ou la cystite interstitielle. En l'état de nos

connaissances, la douleur répond peu au traitement pharmacologique et sa prise en charge thérapeutique fait plus appel à des approches non-pharmacologiques (Sfetsd, 2017).

- Douleur procédurale

C'est la douleur induite par les soins (ponction, pansement, prise de sang, mobilisation du patient...) (Sfetsd, 2017).

2.2. Selon la durée d'évolution

- Douleur Aiguë

La douleur aiguë est liée à une atteinte tissulaire brutale (traumatisme, lésion inflammatoire, distension d'un viscère...). Elle est souvent associée à des manifestations neurovégétatives (tachycardie, sueurs, élévation de la pression artérielle) et à une anxiété. C'est un signal d'alarme dont la 'finalité' est d'informer l'organisme d'un danger pour son intégrité. Une fois son origine identifiée, sa prise en charge nécessite sa reconnaissance et un traitement essentiellement pharmacologique reposant sur les antalgiques avec un objectif curatif (Sfetsd, 2017).

- Douleur chronique

La Haute Autorité de Santé, (La HAS est une autorité publique indépendante qui contribue à la régulation du système de santé par la qualité. Elle exerce ses missions dans les champs de l'évaluation des produits de santé, des pratiques professionnelles, de l'organisation des soins et de la santé publique.), définit la douleur chronique comme un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne qui en est atteinte. Il y a douleur chronique, quelles que soient sa topographie et son intensité, lorsque la douleur présente plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Persistance ou récurrence, qui dure au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, notamment si la douleur évolue depuis plus de 3 mois ; réponse insuffisante au traitement.
- Détérioration significative et progressive du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie journalière, au domicile comme à l'école ou au travail.

Lorsqu'elle devient chronique, la douleur perd sa 'finalité' de signal d'alarme et elle devient une maladie en tant que telle quel que soit son origine. La douleur chronique est fréquemment associée à des facteurs de renforcement qui participent à son entretien comme :

- Des manifestations psychopathologiques.
- Une demande insistante par le patient de recours à des médicaments ou à des procédures médicales souvent invasives, alors qu'il déclare leur inefficacité à soulager.
- Une difficulté du patient à s'adapter à la situation.

La douleur chronique doit être appréhendée selon un modèle bio-psycho-social, sa prise en charge reposant d'abord sur une démarche évaluative puis sur un traitement, souvent multimodal, dont l'objectif est ré adaptif (**Peyron, 2013**).

3.Méthodes d'évaluation de la douleur

La non-reconnaissance de l'importance de la douleur est sans doute l'un des facteurs principaux expliquant l'Oligo analgésie en situation d'urgence. L'évaluation clinique des douleurs aiguës ou chroniques est donc un préalable indispensable à la mise en route d'un traitement, ainsi qu'au suivi des patients. Cette évaluation est une responsabilité de tout soignant et doit reposer sur des outils validés. Elle doit être renouvelée au cours du temps notamment après l'administration d'un traitement pour en évaluer l'efficacité. Elle doit toujours utiliser les mêmes procédés au cours du suivi d'un même patient.

Ces outils d'évaluation de l'intensité douloureuse peuvent être classés en deux catégories : les échelles d'auto-évaluation, où seul le patient évalue sa douleur, et les échelles d'hétéro-évaluation, où un tiers évalue la douleur du patient par des signes indirects (c'est le cas pour les personnes âgées, les enfants, les polyhandicapés). Ces échelles sont les plus adaptées à l'utilisation dans le cadre de l'urgence et sont applicables à une majorité de patients. Elles sont simples d'utilisation et reproductibles.

4. Echelles d'auto-évaluation de la douleur nociceptive aiguë

➤ Echelle verbale simplifiée (EVS) :

Elle est composée de cinq descripteurs classés par ordre croissant d'intensité douloureuse. Le patient choisit le descripteur traduisant sa sensation douloureuse. A chaque descripteur correspond un score : 0, pas de douleur : 1, douleur faible : 2, modérée : 3, intense : 4, extrêmement intense. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si $EVS \geq 2$.

➤ Echelle visuelle analogique (EVA) :

Elle se présente sous la forme d'une ligne horizontale de 0 à 10 cm ou de 0 à 100 mm dont l'extrémité gauche est qualifiée par le terme « pas de douleur », et celle de droite « douleur maximale imaginable ». Sous forme d'une réglette, la réponse du patient est obtenue par le déplacement d'un curseur sur la ligne. Le score correspond à la distance en millimètres,

mesurée sur le dos de la réglette à partir de l'extrémité "douleur absente " jusqu'au repère indiqué par le patient.

➤ **Echelle numérique décimal (END) :**

Elle évalue l'intensité de la douleur entre de 0 à 10. Le patient doit indiquer la note qui décrit le mieux l'importance de sa douleur (de 0 : pas de douleur à 10 : douleur maximale imaginable). Un score compris entre 1 et 3/10 correspond à une douleur faible, un score entre 4 et 6/10 correspond à une douleur modérée, et un score supérieur ou égal à 7/10 correspond à une douleur forte. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si $EN \geq 4/10$ ou $EVA \geq 40/100$.

5. Echelles d'hétéroévaluation de la douleur nociceptive aiguë

Les échelles d'hétéroévaluation de l'adulte ne doivent être utilisées qu'après avoir essayé de recueillir la douleur par le biais d'une auto-évaluation de la douleur.

➤ **Echelle Algoplus : (Rat et Jouve, 2021)**

Cette échelle permet une évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée (> 65 ans) présentant des troubles de la communication verbale. L'échelle comporte cinq items (axés sur le comportement). La présence d'un seul comportement dans chacun des items suffit pour coter « oui » l'item considéré. La simple observation d'un comportement doit impliquer sa cotation quel que soit les interprétations étiologiques éventuelles de sa préexistence. En pratique, pour remplir la grille, il faut observer dans l'ordre : les expressions du visage, celles du regard, les plaintes émises, les attitudes corporelles et enfin le comportement général. Si le résultat est supérieur ou égal à 2, une analgésie est nécessaire.

Partie 03 : Le gattilier : *Vitex agnus castus*

1. Généralités sur la plante

Depuis très longtemps, les plantes médicinales jouent un rôle déterminant dans la conservation de la santé des hommes et dans la survie de l'humanité.

La plupart des espèces végétales qui poussent dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques, car elles contiennent des principes actifs qui agissent directement sur l'organisme. On les utilise aussi bien en médecine classique qu'en phytothérapie (Iserin, 2001).

Le genre *vitex* est le plus grand genre de la famille verbenaceae selon la classification classique, actuellement il fait partie de la famille des lamiaceae selon la classification phylogénétique (APGIII, 2009). C'est un grand arbuste dispersés partout dans le monde et peuvent être trouvés principalement dans les régions tropicales et quelques régions subtropicales.

Ce genre comprend plus de 200 espèces on cite selon Nurkhalida et al. (2022) :

- *Vitex negundo*
- *Vitex trifolia*
- *Vitex rotundifolia*
- *Vitex cymosa* Bertero ex Spreng
- *Vitex peduncularis* Wall
- *Vitex agnus-castus*



Figure 9: *Vitex agnus castus*

2. *Vitex agnus-castus*

Le gattilier (*Vitex agnus cactus*) est un arbuste vivace au feuillage caduc d'origine méditerranéenne, servant souvent d'ornement décoratif. En botanique, il s'agit d'une espèce rustique qui supporte bien les terres sèches et qui peut atteindre deux mètres de haut, parfois plus. Ses petites feuilles dégagent une odeur de poivre, ce qui lui vaut le nom **d'arbre de poivre**. Mais il est surtout employé comme plante médicinale en phytothérapie, **en gélules, en infusion ou en huile essentiel**, pour ses bienfaits sur le syndrome prémenstruel et au cours de la ménopause.

3. Description botanique du gattilier

Le Gattilier est un arbuste vivace touffu et pouvant atteindre 6m de haut, possédant des rameaux quadrangulaires gris et duveteux.

- **Les feuilles** : sont caduques, à long pétiole, palmées et divisées en 5 à 7 folioles allongées et lancéolées. Elles émettent un parfum épicé, à la fois floral et animal, rappelant celui du cuir.
- **Les fleurs** : sont petites, violettes, bleues, roses, parfois blanches. Elles sont disposées en grappes courtes et denses regroupées pour former un épi, avec des étages successifs de glomérules.
- **Les fruits** : est une baie qui rappelle de grain de poivre, tant par sa forme que par son odeur.



Figure 10: Feuilles (Gruffat, 2020), Fleurs (Ruas, 2012) et Fruits (Courtoy, 2013)

4. Classification botanique

Cronquist, 1981 a établi la classification suivante :

Tableau 1: Classification botanique de *Vitex agnus castus* (**Cronquist, 1981**)

Règne	Plantea
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Astériidae
Ordre	Lamiales
Famille	Verbénacées
Genre	<i>Vitex</i>
Espèce	<i>Vitex agnus castus</i> L

5. Répartition géographique

Le gattilier est retrouvé dans les endroits humides, au bord des cours d'eau à faible altitude, particulièrement dans la zone méditerranéenne. Il est originaire d'Asie, il a été introduit en Europe occidentale dans les jardins médiévaux et s'est ensuite répandu en Asie central et occidentale ainsi qu'en Afrique (**Allais, 2008**). Il est maintenant cultivé partout dans le monde y compris la partie sud des Etats Unis. Il est aussi cultivé dans plusieurs zones subtropicales différentes dans le monde (**Zahid et al., 2016**). Sa répartition en Algérie se trouve plus au moins dans les zones arides du Sahara (**Aissaoui, 2010**). Il pousse sur tous les sols, pauvres en éléments nutritifs, caillouteux ou calcaires.

6. Composition phytochimique du gattilier

Le gattilier est principalement composé de terpènes (avec l'huile essentielle, les iridoïdes et les di terpènes), de composé phénoliques (avec les phénols, les flavonoïdes, les tanins) mais aussi d'autres composés présents en moindre quantité (huiles grasses) (**Allais et al., 2008 ; Bruneton et al., 2009**).

6.1. Les terpènes

Les terpènes sont une classe d'hydrocarbures synthétisés par le métabolisme végétal à partir de l'isoprène C₅H₈ et qui sont principalement présents dans les huiles essentielles des plantes aromatiques. Ils sont produits par de nombreuses plantes (**Masure, 2018**).

6.1.1 Huile essentielle

Une huile essentielle est une substance odorante et volatile, non grasse, extrait d'une végétale sous forme liquide (**Franchomme et al., 2001**) obtenues soit par un entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage (**Bruneton et al., 1999**).

6.1.2. Iridoïdes

Les iridoïdes sont des composés monoterpéniques caractérisés par un squelette cyclopentapyranique nommé iridiane. Les iridoïdes présents dans le gattilier ne sont pas libres et se présentent sous forme de glucoside (hétérosides) ce qui les stabilise et les rend hydrosolubles (**Allais, 2008**).

Généralement on trouve :

- Les dérivés de la rhinanthogénine.
- Les dérivés de l'acide mussacnosidique.
- Les dérivées de l'acide épiloganmique.

6.1.3. Les flavonoïdes

Ils sont présents dans le gattilier se sont de type flavones ou flavanols, libres ou liés à un sucre. On distingue des flavonoïdes lipophiles comme la casticine, des dérivés de la lutéoline comme l'orientine, l'isorientine, des dérivés de l'apigénine comme la vitexine et l'isovitexine (**Allais, 2008**).

6.2. Les Tanins

Dans leur forme naturelle, les tanins sont des composés phénoliques solubles dans l'eau avec des poids moléculaires compris entre 300 et 500g/mol et ont la capacité de précipiter la gélatine, les alcaloïdes et les protéines (**Mena et al., 2015**).

Les tanins se trouvent dans le gattilier en concentration plus importante dans les feuilles tout d'abord (1,0 à 3%) puis dans les fleurs (0,5 à 2,2%) et dans les fruits (1,5 à 2,5%) (**Allais, 2008**).

6.3. Les composés phénoliques

Les polyphénols ou composés phénoliques constituent une famille importante de métabolites secondaires du règne végétal (**Akowuah et al., 2004**), à l'heure actuelle, plus de 8000 molécules ont été isolées et identifiées (**Mompon et al., 1998**).

La présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 atomes de carbones (cycles benzéniques) portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles (**Hannebelle et al., 2004**).

Le seul dérivé de l'acide benzoïque présent dans le gattilier est l'acide p-hydroxy benzoïque, il est retrouvé dans les grains et dans les fruits (**Holberg et al., 2000**). L'unique dérivé de l'acide cinnamique connu chez *Vitex agnus castus L* est l'acide férulique et se retrouve dans le fruit.

7. Propriétés et effets du gattilier

Les recherches menées sur l'animal et sur l'homme suggèrent que les extraits de l'arbuste du gattilier pourraient avoir des effets bénéfiques :

7.1. Régulateur hormonal

Les études ont montré que les substances di terpéniques présentes au sein du gattilier étaient capables de réguler certaines activités hormonales.

C'est le cas du rotundifurane qui est capable d'augmenter la sécrétion de progestérone par les ovaires (**Dupérat, Polese. 2008**). Pour rappel, cette hormone stéroïdienne joue un rôle clé dans le cycle menstruel et la grossesse. A l'inverse, le rotundifurane peut aussi réduire la sécrétion de prolactine.

Cette hormone est impliquée dans les processus de lactation, a un rôle dans la reproduction et a une influence sur le comportement.

Le rôle de régulateur hormonal du gattilier lui confère des bienfaits pour lutter contre le syndrome prémenstruel, c'est-à-dire contre l'ensemble des symptômes qui surviennent quelques jours avant les règles : la fatigue, l'irritabilité, les maux de tête, les douleurs aux seins, les ballonnements abdominaux. De plus, grâce à leur action au niveau de l'hypophyse, les principes actifs du gattilier peuvent également contribuer à régulariser les menstruations. Ils peuvent notamment contribuer à lutter contre les règles irrégulières ou absentes.

7.2 Effets antioxydants

Les flavonoïdes et les composés phénoliques présents dans les extraits des baies de gattilier sont efficaces pour neutraliser les radicaux libres (**Dr. Priska Darani, Ph. D, 2020**)

7.3. Améliore la fonction hépatique

Chez les animaux présentant une stéatose hépatique, une caractéristique commune de l'obésité et de la résistance à l'insuline, les extraits de baies de gattilier ont amélioré la fonction hépatique et diminué le stress oxydatif.



Matériel et Méthodes

Matériel

1. Matériel biologique

1.1. Animaux d'étude

Notre expérience a été réalisée sur 45 rats males de la souche Wistar albinos apportés de l'institut Pasteur d'Alger, âgés de 7 semaines et dont le poids varie entre 150g et 200g.

- 1.2. Identification des rats

Tableau 2: Position systématique des rats (Goodwin, 1978)



Figure 11: Rat Wistar

Règne	Animal
Embranchement	Vertébrés
Classe	Mammifère
Sous-Classe	Théria
Ordre	Rongeurs
Sous Ordre	Myomorphe
Famille	Muridés
Genre	Rattus
Espèce	Rattus Norvegicus

albinos

d'élevage

1.3. Condition

Dès leurs réceptions, les rats sont installés dans des cages en plastique de six à sept rats pour chacun. Les cages sont dotées de mangeoires et de boudoirs. Les animaux ont un accès libre à l'eau et à l'alimentation (régime standard spécifique aux rongeurs). Les rats sont soumis sous conditions d'éclairage naturel et à température ambiante de 20 ± 2 C°, pendant une période d'adaptation de 20 jours.

Le renouvellement de l'eau et le nettoyage des cages sont assurés quotidiennement, L'élevage a été réalisé au niveau de l'animalerie du département de SNV, faculté des sciences. Université du 20 Aout 1955 Skikda.



Figure 12:Condition d'élevage des rats (Photo personnel 2024).

2. Matériel végétal

Dans cette étude, on a utilisé comme matériel végétal le gattilier (*Vitex agnus castus*), les échantillons (feuilles du gattilier) ont été récoltés le mois d'Aout 2023 dans la région d'Azzaba (Menzel El Abtal) de la wilaya de Skikda.

Les feuilles du gattilier ont été lavées et séchées à l'abri de la lumière, ensuite on procède au broyage jusqu'à obtention d'une poudre fine qu'on a stocké dans des flacons propres à l'abri de la lumière et de l'humidité.

2.1. Technique d'extraction

Le type d'extraction : macération solide liquide.

La macération (extraction solide-liquide) c'est une opération qui consiste à laisser séjourner la matière végétale (broyat) dans le méthanol aqueux pour extraire les principes actifs (composés phénoliques). Cette méthode d'extraction a été effectuée selon le protocole suivant :

- L'extrait méthanolique de *Vitex agnus castus* est préparé par une quantité de 420g de la poudre du gattilier Mélangée dans méthanol 85 % et d'eau distillée dans un dissicateur. Le mélange est recouvert par l'aluminium. Après l'agitation pendant une heure le mélange et

laissée à coté pendant 24h à une température ambiante. La solution obtenue est filtrée sur papier Wattmen. Le filtrat récupéré est évaporé à l'aide d'un évaporateur Rotatif à 40°C et 190 tour /min.

- L'extrait obtenus a été versé dans des boites de Pétri et recouvert avec l'aluminium percée permettant au méthanol de s'évaporer dans l'étuve à 37°C. Après le séchage complet l'extrait a été bien couvé et conservé dans le réfrigérateur.
- Deux doses 100 et 200 mg/kg ont été préparées par dissolution d'une quantité de l'extrait méthanolique dans une quantité d'eau distillée.

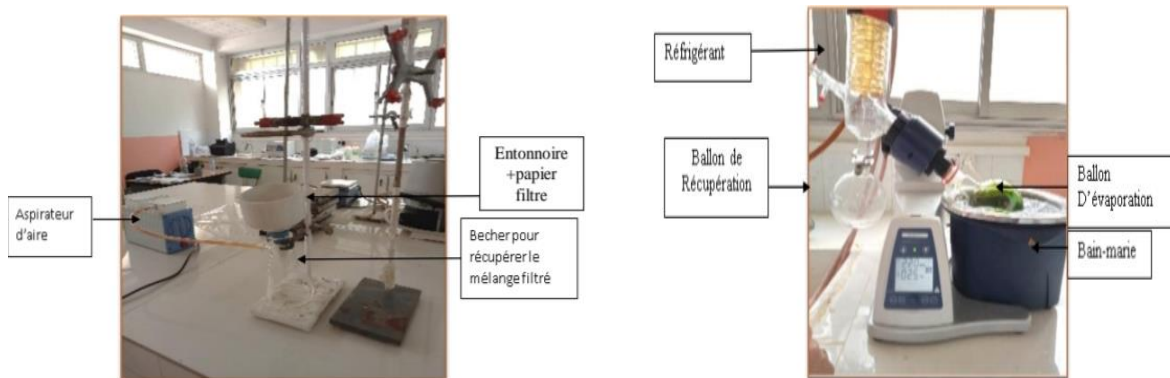


Figure 13: photo presente les différentes étapes de l'extraction du Gattilier.

3. Matériel chimique

On a utilisé comme matériel chimique deux médicaments : un anti-inflammatoire le Diclofénac (100mg) fabriqué par NOVARTIS et un antalgique le Paracétamol (500mg) fabriqué par ATABAY.

Protocole expérimentale

Notre travail consiste en deux (02) parties : Une sur l'activité anti-inflammatoire et l'autre sur l'activité analgésique (douleur) du gattilier.

1. Activité anti-inflammatoire du gattilier *Vitex agnus castus*

Le présent travail consiste a provoqué une inflammation au niveau de la patte des rats par une injection d'un 1ml du formol 2%. Pour cela 25 rats males réparties en cinq groupes de cinq rats pour chacun selon le tableau suivant :

Tableau 3 : Protocole expérimentale de l'activité anti-inflammatoire

Groupe	Traitement	Dose
Groupe témoin (T) n=5	1ml eau distillée	/
Groupe inflammation (F) n=5	Injection de formol	1 ml
Groupe diclofénac (D) n=5	Injection de formol + 1ml Diclofénac	100mg
Groupe gattilier (g) 100mg	Injection de formol + 1ml extrait du gattilier	100mg
Groupe Gattilier (G) 200mg	Injection de formol + 1ml extrait du gattilier	200mg

- **Au temps T₀** : Nous avons administré aux rats les doses (extrait de la plante et anti-inflammatoire à tester) par voie intragastrique une heure avant l'injection de formol.
- **Au temps T₀ + 5min** : L'épaisseur des pattes est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse digital avant l'application du formol, après l'administration du formol l'augmentation de l'épaisseur étant indicateur de l'inflammation de la patte.
- **Au temps T₁=T₀ + 1h** : L'injection de formol qui provoque inflammation sous l'aponévrose plantaire de la patte arrière.

Après l'injection du formol, la mesure des pattes s'effectue après 1h, 3h et 5h

2. Prélèvement sanguin

24 heures après l'induction de l'inflammation, les rats ont été sacrifiés et un échantillon de sang a été prélevé par ponction cardiaque. Les échantillons de sang sont recueillis sur des tubes héparinés pour réaliser (FNS).

La formule numérique du sang des rats de l'expérimentation a été réalisée à l'aide d'un Coulter auprès de laboratoire d'analyse EL Khoudir-Skikda.

3. Activité analgésique

L'étude a été menée sur 20 rats de la souche **Wistar**, 05 rats par groupe pour tester l'activité analgésique de l'extrait des feuilles du *Vitex agnus castus*.

L'antalgique utilisé dans cette expérimentation est le paracétamol à raison de 500mg.

Tableau 4:Protocole expérimentale de l'activité analgésique

Groupe	Traitement	Dose
G01 : témoin – (T)	1ml eau distillée + douleur	/

G02 : témoin + (D)	1ml Paracétamol +douleur	500mg
G03 : dose 1 (g)	1ml extrait de la plante +douleur	100mg
G04 : dose 2 (G)	1ml extrait de la plante +douleur	200mg

3.1. Test de plaque chauffante

Le test est basé sur la sensibilité des pattes des rats aux températures élevées. 5 minutes après avoir gavés par les deux doses du gattilier et le paracétamol, les rats sont placés sur une surface chaude de 54 à 56° C. Par la suite on observe attentivement leurs réactions (Sauter, crier, se lécher les pattes sont autant de réaction à la chaleur.

L'observation et la mesure de leurs durances se font après 30 min, 60 min et après 120 min



Résultats et Discussion

Ce travail est fondé sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire et l'activité analgésique de l'extrait méthanolique des feuilles du gattilier (*Vitex agnus castus*)

1. Evaluation de l'effet anti-inflammatoire du gattilier

Tableau 5: Variation des moyennes des volumes de la patte chez les rats Wistar traités par l'extrait du *Vitex agnus castus*.

Groupe	Volume de la patte (mm)			
	0h	1h	3h	5h
F	1.36 ± 0.081	4.42 ± 0.287	5.18 ± 0.271	5.44 ± 0.325
D	1.12 ± 0.337	3.40 ± 0.416	2.88 ± 0.302	2.94 ± 0.248
g	1.22 ± 0.073	3.86 ± 0.229	3.18 ± 0.097	3.28 ± 0.240
G	1.20 ± 0.138	5.04 ± 0.121	4.24 ± 0.248	3.80 ± 0.335

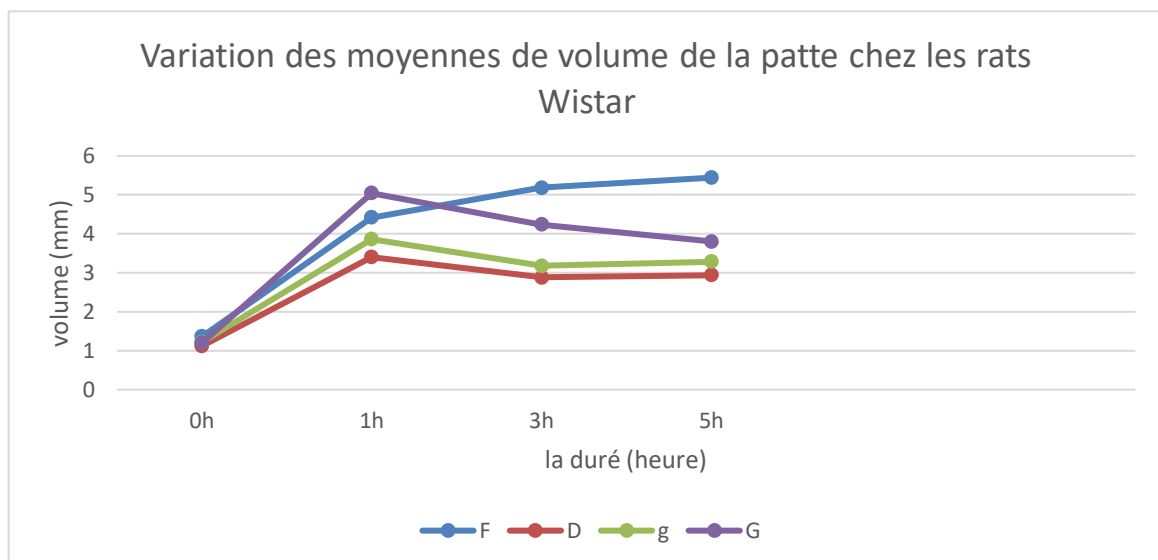


Figure 14: Variation des moyennes de volume de la patte chez les rats Wistar

L'inflammation aigüe est une réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur. Dans notre étude l'inflammation induite par le formol a provoqué les symptômes classiques (rougeur, chaleur, gonflement et douleur). La mesure de l'œdème est donc un excellent outil pour quantifier l'inflammation cutanée induite par le formol. L'épaisseur de la patte de chaque rat est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse. Les résultats obtenus montrent que l'épaisseur de la patte avant tout traitement est de l'ordre de 1.36 cm. Les résultats obtenus montrent que l'injection du formol (2%) au niveau de la patte du rat a provoqué une inflammation. Elle atteint son maximum après 1 h (4.42±0.287 cm) chez les Rats témoins. Cependant, le gavage du Diclofénac a minimisé la surface de l'inflammation. Dont, elle

atteint un maximum de 3.40 ± 0.416 cm au bout d'une heure. Par la suite l'enflement a tendance à baisser avec le temps, où il arrive à 2.88 ± 0.302 cm après 3h pour finir à 2.94 ± 0.248 cm au bout de 5h. En parallèle, les rats recevant 100mg et 200mg du *Vitex agnus castus* montrent un profil du volume de la patte similaire à celui des rats traités par la diclofénac avec des œdèmes de 3.28 ± 0.240 cm et 3.80 ± 0.335 cm) respectivement après 5 heures.

L'inhibition de l'inflammation observée dans cette étude par suite de l'application du *Vitex* peut être due à sa composition phytochimique. Des analyses phytochimiques de *Vitex agnus castus* ont révélé la présence d'acide phénolique et leurs dérivés phénols, flavonoïdes, tanins, iridoïdes, et huile essentielle (Sarac et al., 2015). Dont, la plupart ont un effet anti-inflammatoire (Hofman et Chatelet., 2005).

Les membranes cellulaires libèrent l'acide arachidonique par les phospholipases A2(PLA2) (Kim et al., 2004). D'autre part, cette inhibition peut être mine à la teneur en flavonoïdes (Chandra Sekharan et al., 2002).

Les flavonoïdes : sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique, il a été prouvé que les flavonoïdes sont des inhibiteurs enzymatiques de l'aldose réductase de la phospholipase A2 et des enzymes de l'inflammation : la cyclo oxygénase et la lipo-oxygénase.

Les iridoïdes : Ce sont des composés monos terpéniques et se présentent sous forme de glucosides (hétérosides) (Allais, 2008 ; Bruneton, 2009), ce qui les stabilise et les rend hydrosolubles. Ils sont présents (Kuruuzum-Uz et al., 2003) dans les Chapitre I Synthèse bibliographique 21.

Feuilles, les fruits et les sommités fleuries. Ces molécules possèdent diverses activités thérapeutiques notamment des activités antispasmodiques, antiinflammatoires ou encore laxatives (Hu et al., 2007) et agissent sur les récepteurs de la progestérone.

Les alcaloïdes : suivant Muster (2005), les anti-inflammatoires sont des substances chimiques très variées et agissent de façon purement symptomatique, destinés à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent. Bien évidemment les alcaloïdes font partie de la liste des anti-inflammatoire tels que :

La colchicine : Possède plusieurs mécanismes d'action qui affectent les processus anti-inflammatoires. Elle empêche l'assemblage des microtubules et perturbe ainsi l'activation de l'inflammasome, la chimiotaxie des cellules inflammatoires, la génération de leucotriènes et de cytokines et la phagocytose. Cet alcaloïde est utilisé dans la prévention et le traitement de

l'arthrite goutteuse. Selon Nidorf et Thompson (2019), la colchicine pourrait être réutilisée avec succès pour la prévention secondaire d'athérosclérose.

La berbérine : De nombreuses recherches ont révélé ses activités anti-inflammatoires dans le système digestif, qui contribuent principalement à la barrière épithéliale intestinale et à la régulation des cytokines inflammatoires intestinales et d'a transcription (Zou et al., 2017).

Noscapine bromés : Inhibe la libération de cytokines et de chimiokines sans affecter la viabilité cellulaire (Zughaier et al., 2010).

Les effets anti-inflammatoires des alcaloïdes peuvent se révéler grâce à des tests in vitro, via l'examen de l'effet inhibiteur sur la production d'oxyde nitrique dans les macrophages qui sert de médiateur pour la réponse immunitaire (Lieu et al., 2019).

2. Effet de l'extrait de *Vitex agnus castus* sur les paramètres hématologiques

Tableau 6: Variation des paramètres sanguins après 24 du traitement.

Groupe formule	GR	HT	HB	Plaquettes	GB	Mono	Lym
T	8.71	44.66	14.53	1013	5.82	0.37	2.89
F	9.72	46.83	16.83	946	9.1	0.47	6.75
D	5.3	26.5	9.26	433	14.53	1.50	4.32
G	9.39	45.05	16.1	868.5	8.14	0.53	5.39
G	10.11	46.26	17.06	971.3	7.98	0.32	4.83

2.1.Variation du nombre des globules rouges (GR)

Les résultats relatifs aux changements du nombre des érythrocytes enregistrés dans cette étude sont illustrés dans la figure n°15.

Ces résultats montrent qu'il y a une diminution remarquable dans le nombre des globules rouges chez les inflammés et traités par la diclofénac par rapport aux rats témoins. Cependant, une augmentation du nombre des globules rouges a été observée chez les rats gavés par l'extrait de la plante et cela selon la dose administrée.

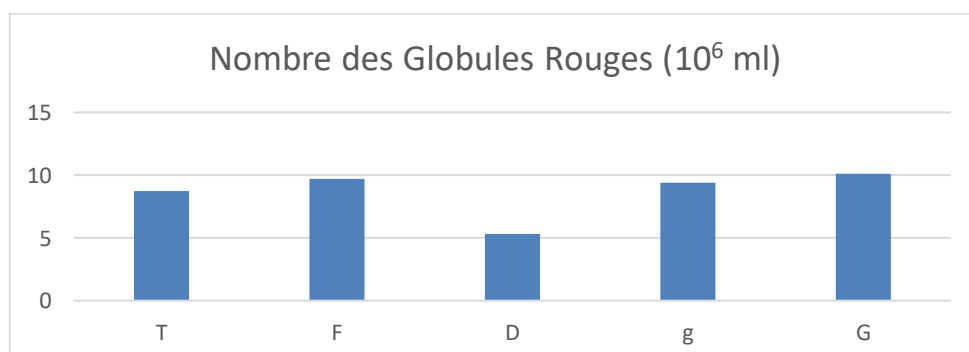


Figure 15: Variations de nombre des globules rouges des rats traités par l'extrait de *Vitex agnus castus* et le Diclofénac.

2.2. Variation des taux de l'hématocrite (HT)

Les résultats concernant les variations des moyennes de l'hématocrite, sont représentés dans la figure n° 16.

Ces résultats révèlent une diminution remarquable du pourcentage de l'hématocrite chez les rats traités par la diclofénac. Alors qu'une légère élévation chez les inflammés et traités par l'extrait de plante.

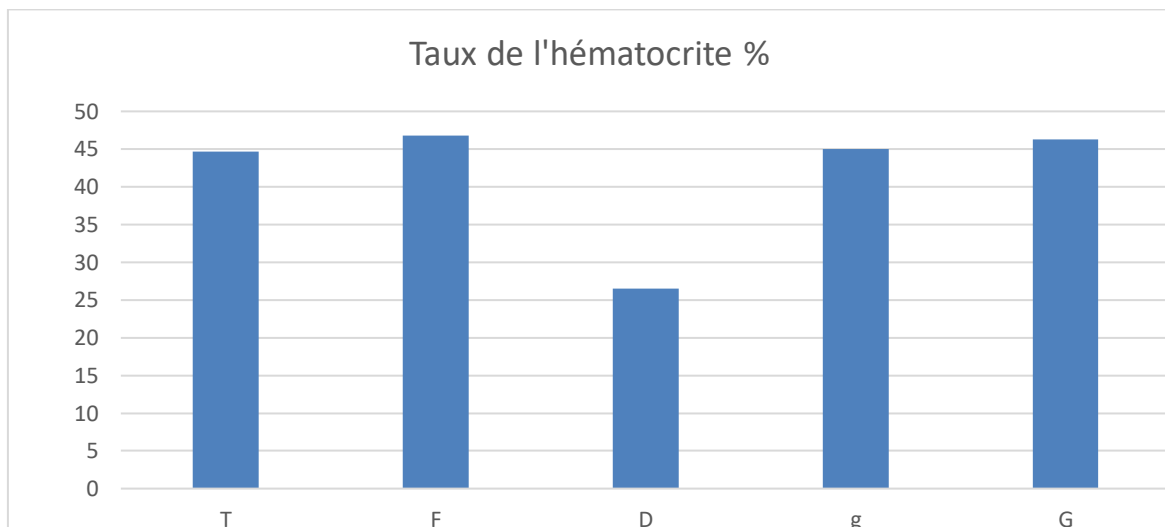


Figure 16: Variations de Taux de l'hématocrite des rats traités par l'extrait de *Vitex agnus castus* et le Diclofénac.

2.3. Variation des taux de l'hémoglobine (HB)

Les résultats portant sur l'estimation du taux de l'hémoglobine durant la présente étude, sont représentés dans la figure 17. Nos résultats montrent que l'administration du diclofénac a entraîné une diminution du taux de l'hémoglobine. Alors, qu'une légère augmentation a été observée chez les rats recevant l'extrait du gattilier. Les résultats obtenus montrent que suite au traitement par le diclofénac, une diminution notable dans le nombre des érythrocytes ainsi que dans la concentration de l'hémoglobine ont été observés chez les rats.

D'après **Enan (1976)** ces résultats peuvent être attribués à une hémorragie interne.

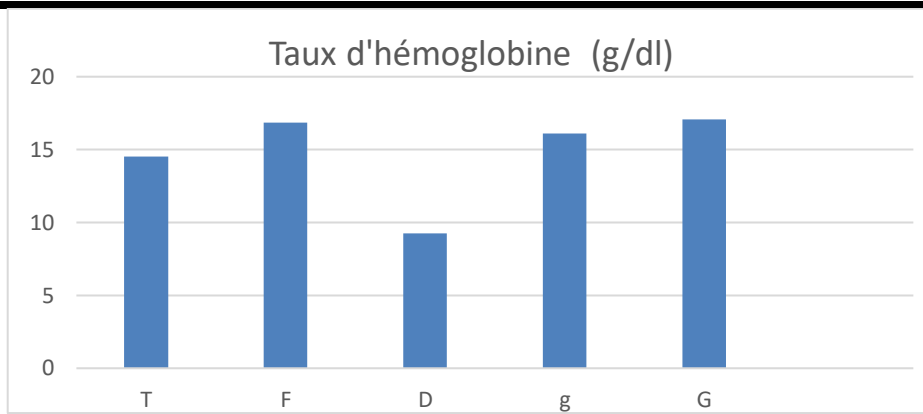


Figure 17: Variation des taux de l'hémoglobine des rats traités par l'extrait de *Vitex agnus castus* et le Diclofénac.

2.4. Variation du nombre des globules Blancs (GB)

Nos résultats qui sont représentés dans la figure n° 17 révèlent que par suite du traitement, une augmentation du nombre des globules blancs a été observée chez tous les rats traités.

A noter que, cette augmentation été très remarquable chez les rats traités par le diclofénac.

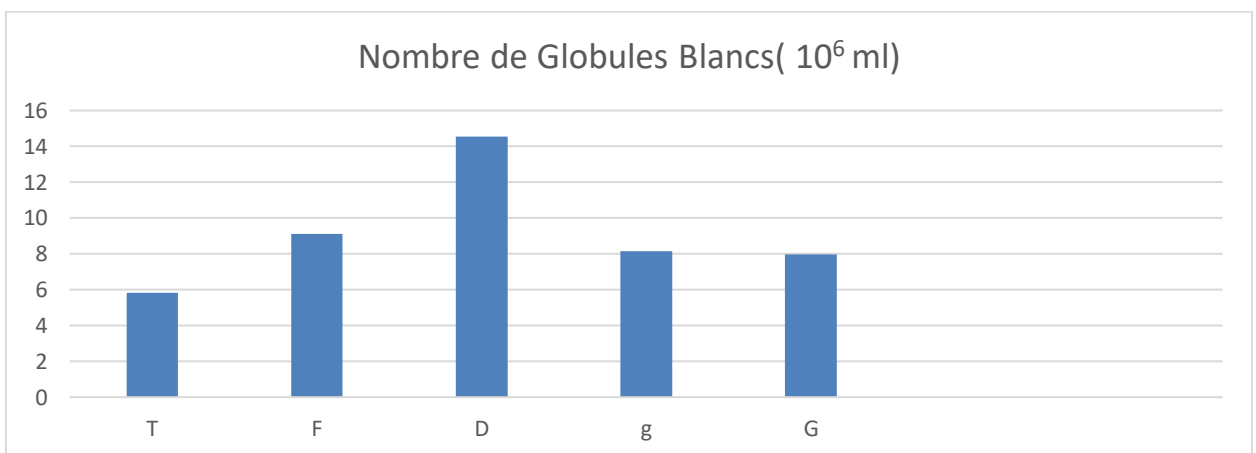


Figure 18: Variation du nombre des GB chez les rats traités par l'extrait de *Vitex castus agnus* et le Diclofénac.

2.5. Variation du nombre des lymphocytes

Les variations dans le nombre des lymphocytes sont symbolisées par la figure n°19.

Nos résultats révèlent, que à la suite du traitement, une augmentation du nombre des lymphocytes a été observée chez tous les rats traités. A noter que, cette augmentation été très remarquable chez les rats traités par le diclofénac.

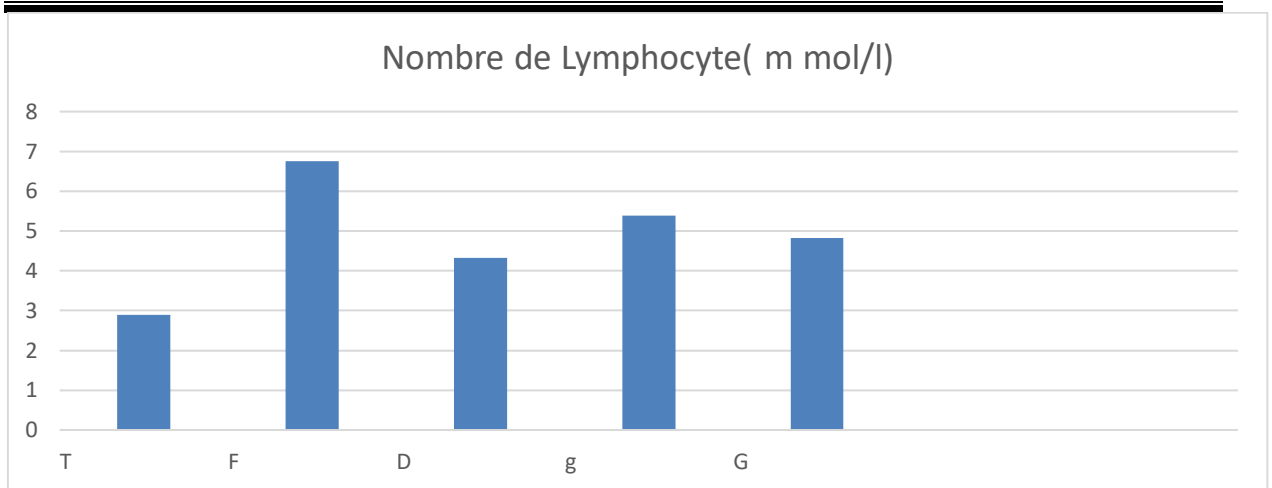


Figure 19: Variations de nombre des lymphocytes des rats traités par l'extrait de *Vitex agnus castus* et le Diclofénac.

2.6.Variation dans le nombre des monocytes

Le comptage de la lignée monocyttaire est indiqué dans la figure n° 19. Les résultats obtenus montrent, une augmentation du nombre des monocytes a été observée chez tous les rats traités. A noter que, cette augmentation été remarquable chez les rats recevant l'injection du formol seulement.

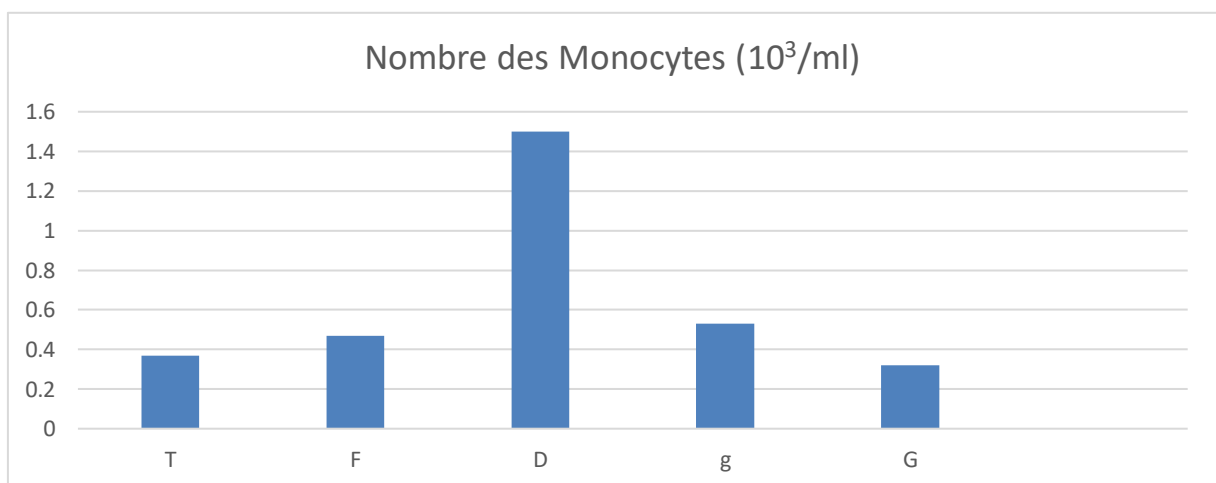


Figure 20: Variation de nombre de Monocytes chez les rats traités.

La présente étude a montré une diminution notable dans le nombre des leucocytes.

Cette diminution est due forcément à la diminution dans le nombre des monocytes et celui des lymphocytes qui ont été enregistrés chez les rats. La leucopénie observée au cours de cette étude renforce l'hypothèse de l'hémorragie interne proposée précédemment chez les rats traités par le diclofénac. Cependant, la diminution des leucocytes observée chez injectés par le formol et traités par l'extrait de la plante peut être due à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel (Rousselet et al., 2005).

Les leucocytes transitent à travers la paroi vasculaire pour atteindre le lieu de l'inflammation (Nadji et Wabont, 2019).

2.7.Variation de taux des plaquettes

Les résultats relatifs à la variation du taux des plaquettes sont représentés dans la figure n° 21. Les résultats obtenus montrent, une diminution très remarquable du nombre des plaquettes a été observée chez tous les rats traités par le diclofénac. A noter que, le nombre des plaquettes des rat injectés par le formol et gavés par l'extrait du gattilier est identique au nombre de plaquettes mesuré chez les témoins.

Les plaquettes interviennent essentiellement dans la coagulation sanguine mais elles peuvent également libérer des médiateurs de l'inflammation lorsqu'elles sont activées pendant des réactions inflammatoires. Il s'agit de molécules de la phase aiguë de l'inflammation : PAF, Sérotonine, Thromboxane A2 et Prostaglandines (PG).

Des Molécules de la coagulation : Fibrinogène, Facteur Plaquettaire 4. Des molécules agissant dans la phase cellulaire : Des molécules d'adhésion (P-sélectine) qui reconnaissent des récepteurs de la membrane des neutrophiles permettant leur adhésion (Male et al., 2007 ; Duchez et al., 2015). De plus, des Molécules intervenant dans la réparation : Facteurs de croissance et facteurs de transformation (Schmidt et al., 2013).

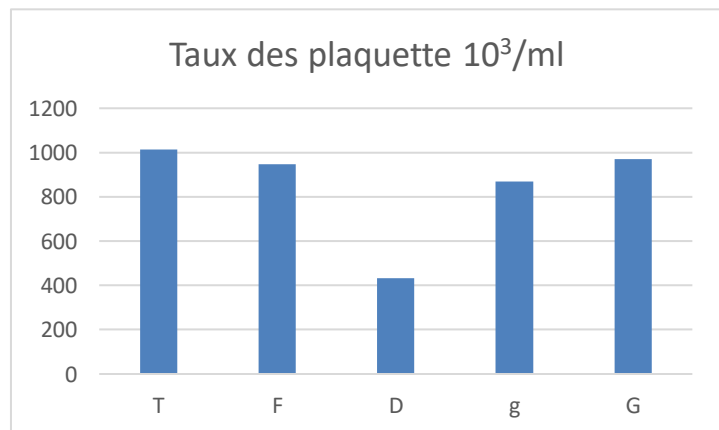


Figure 21: Variation de nombre des plaquettes chez les rats traités.

3. Effet analgésique du gattilier

Tableau 7 : Variation de sensibilisation des pattes chez les rats Wistar traité par l'extrait de *Vitex agnus castus* (la douleur).

Groupe	0h	30min	60min	120min
T	1.82 ± 0.513	2.31 ± 0.316	2.04 ± 0.154	2.28 ± 0.257
D	2.05 ± 0.379	2.31 ± 0.316	4.77 ± 0.516	4.86 ± 0.224
g	2.44 ± 0.162	2.54 ± 0.243	3.02 ± 0.228	3,82 ± 0,498
G	2.18 ± 0.299	2.87 ± 0.413	3.38 ± 0.418	4,05 ± 0,338

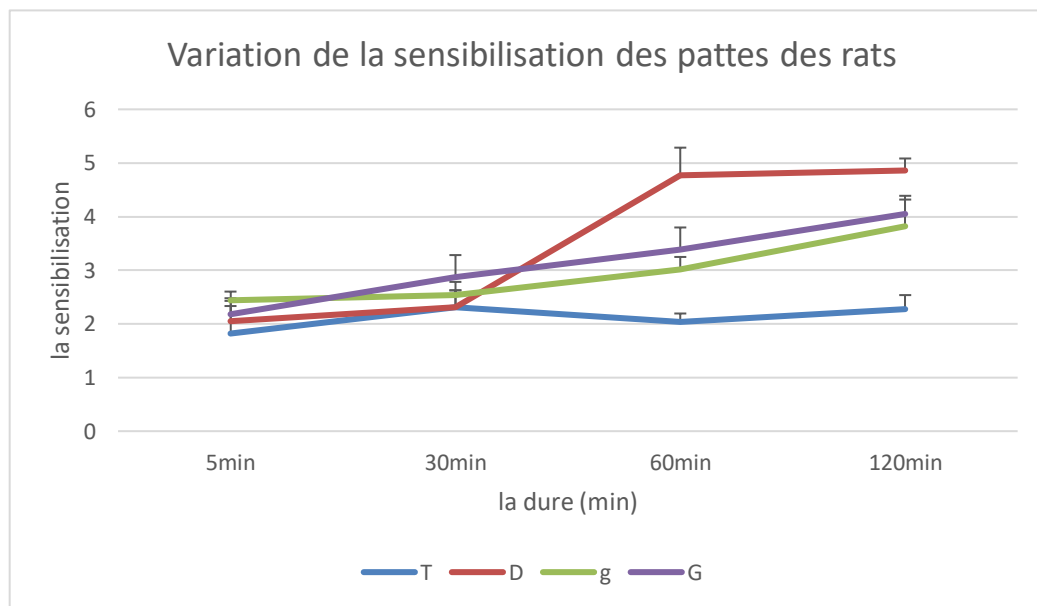


Figure 22: Variation de la sensibilisation des pattes des rats

Nos résultats ont montré que la sensibilisation à la chaleur des rats du groupe témoin ne changeait pas avec le temps, tandis que l'utilisation du gattilier aux deux doses et du paracétamol à 100mg/kg ont montrés un effet analgésique.

Depuis la médecine grecque, le gattilier est conseillé dans les douleurs utérines. Son nom latin *Vitex agnus castus*, chaste comme un agneau, renseigne sur son usage d'anaphrodisiaque au moyen âge en Europe. Appelé également herbe aux moines, il était cultivé dans les monastères pour calmer les ardeurs des moines et les aider à respecter les vœux de chasteté. Il est utilisé depuis des siècles en Europe pour soulager les douleurs prémenstruelles, calmes les douleurs mammaires et régule les cycles irréguliers.

Le gattilier soulagerait la douleur car des extraits méthanoliques ont une affinité pour les récepteurs opioïdes μ et augmentent la teneur en β -endorphines endogènes de plus les iridoïdes montrent une action anti-inflammatoire.

A decorative floral wreath with a central circular frame. The wreath is composed of black silhouettes of leaves and vines, with a central vertical stem and a small flower-like element at the top. The text is centered within the circle.

**Conclusion
et
Perspectives**

Conclusion et perspectives :

Les plantes médicinales sont des plantes utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques. Ils ont été utilisés par l'homme au moins 7000 ans avant notre ère et sont à la base de la phytothérapie.

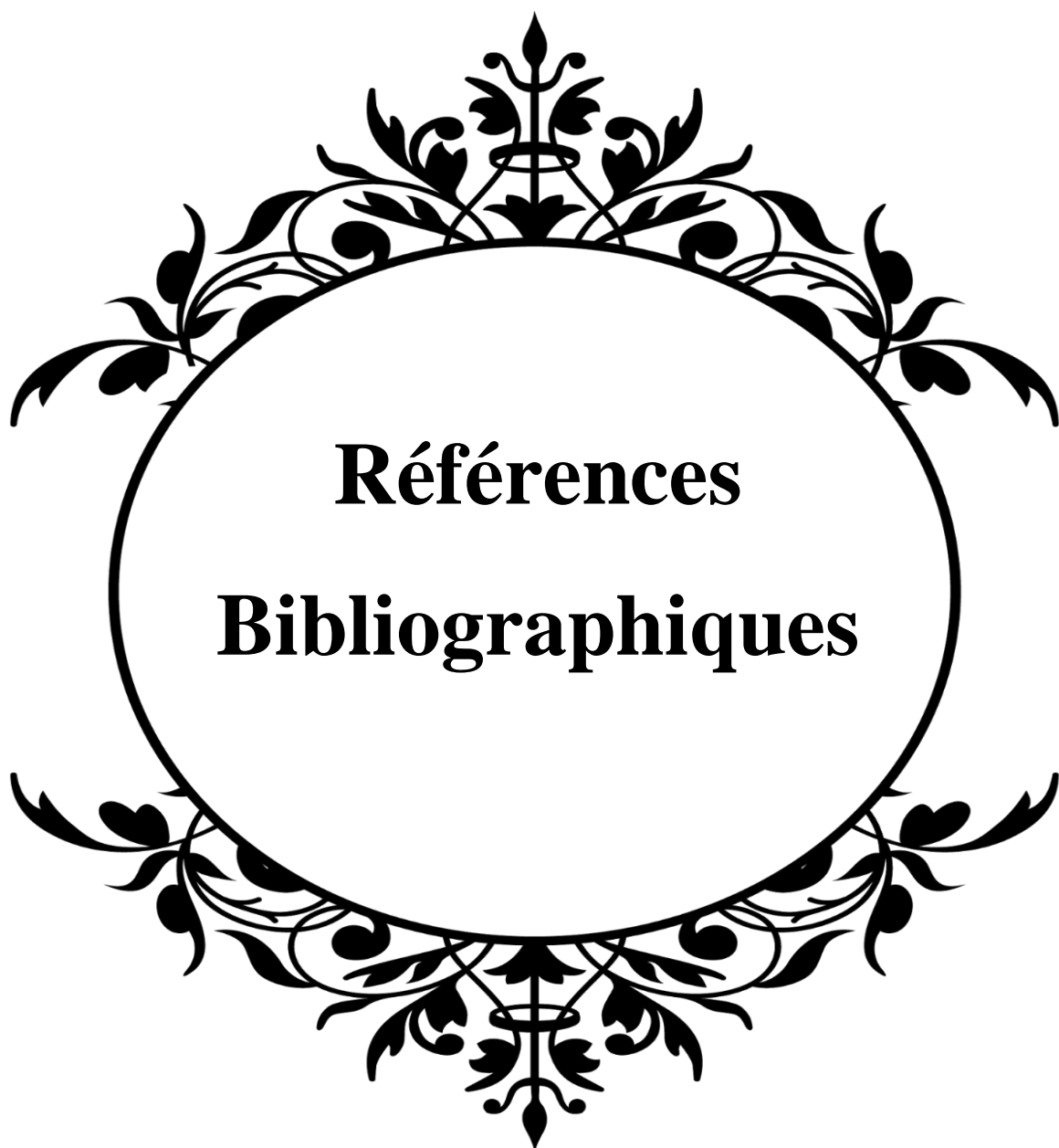
L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'effet de deux doses différentes (100 mg/kg et 200 mg/kg) de l'extrait méthanolique de la plante médicinale *Vitex agnus castus* sur l'activité anti-inflammatoire et l'activité analgésique chez les rats Wistar.

Nos résultats obtenus montrent que :

- Le diclofénac à raison de 100mg/ml provoque une hémorragie interne chez les rats
- Le gattilier a une importance anti-inflammatoire et analgésique intéressante sans faire une perturbation du système hématopoïétique
- Une diminution de l'inflammation chez les rats Wistar.
- Une diminution de la douleur chez les rats Wistar.

Ces résultats et bien d'autres confirment les effets bénéfiques de l'utilisation du *Vitex agnus castus*.

Par conséquent, les expériences doivent être développées une étude phytochimiques de la plante et de testé des autres effets comme : l'effet antibactérienne, antifongique et antioxydant.



Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques :

- .Ameenah, G. (2006). Plantes médicinales : tradition d'hier et drogues de demain, moleulor aspects of medicine.
- Aissaoui, H. (2010). Recherche et détermination structural des métabolites secondaires de type flavonique d'une espèce de la famille des verbénacées, thèse de doctorat, Université mentouri Constantin, 97 p
- Akowuah ,G.A., Zhari, I., Norhayati I., Sadikun ,A., et Khamsah S. M. (2004). Sinensetin, eupatorin, 3'-hydroxyl-5, 6, 7, 4'-tetramethoxyflavone and rosmarinicacid contents and antioxidativeeffect of Orthosiphonstamineusfrom Malaysia. Food Chemistry, 87 : 559-5
- Allais, D. (2008). Le gatiller actualités pharmaceutique, vol 4, n° 479, p 49-52.
- APG III. The AngiospermPhylogeny Group, An update of the AngiospermPhylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants : APG III. Botanical Journal of the Linnean Society, 161(2),105-121, 2009
- Bannenberg, G., &Serhan,C.N.(2010). Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 1801(12), 1260-1273.
- Booting , R.M., Botting , J.H.(2000) . Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain : An overview . Clinical Drug Investigation, 19 : 1-7
- Bruneton, J. (2009) .pharmacognosie . phytochimie plantes médicinales. Édition.TEC et DOC. La vosier, 4 éme edition, 790-792.
- Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales,(3éme Ed) Editions tec et doc Lavoisier, paris, 1120p
- Carcelain,G ., Chevailer , A ., Fournel, S ., Gubler, B ., Lelièvre, J .,Seillés. E .,Vitte, J. (2018).
- Clos, J. (2012). L'immunité chez les animaux et les végétaux. Paris : Lavoisier. P 283,285, 286, 291.
- Courtoy Bernard. (2013) "Section plantes médicinales" sur <http://www.lynhorticole.com/section-plantes-medicinales> / consultée le 22/04/2021 à 13h38 , (Courtoy Bernard se présente comme Architecte paysagiste)
- Cronquist, A. An Integrated System of Classification of Flowering Plants,Columbia University Press, New York, NY, 1981
- Diegelmann, R. F. (2004). Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. Front. Biosci. 9, 283p

Références Bibliographiques

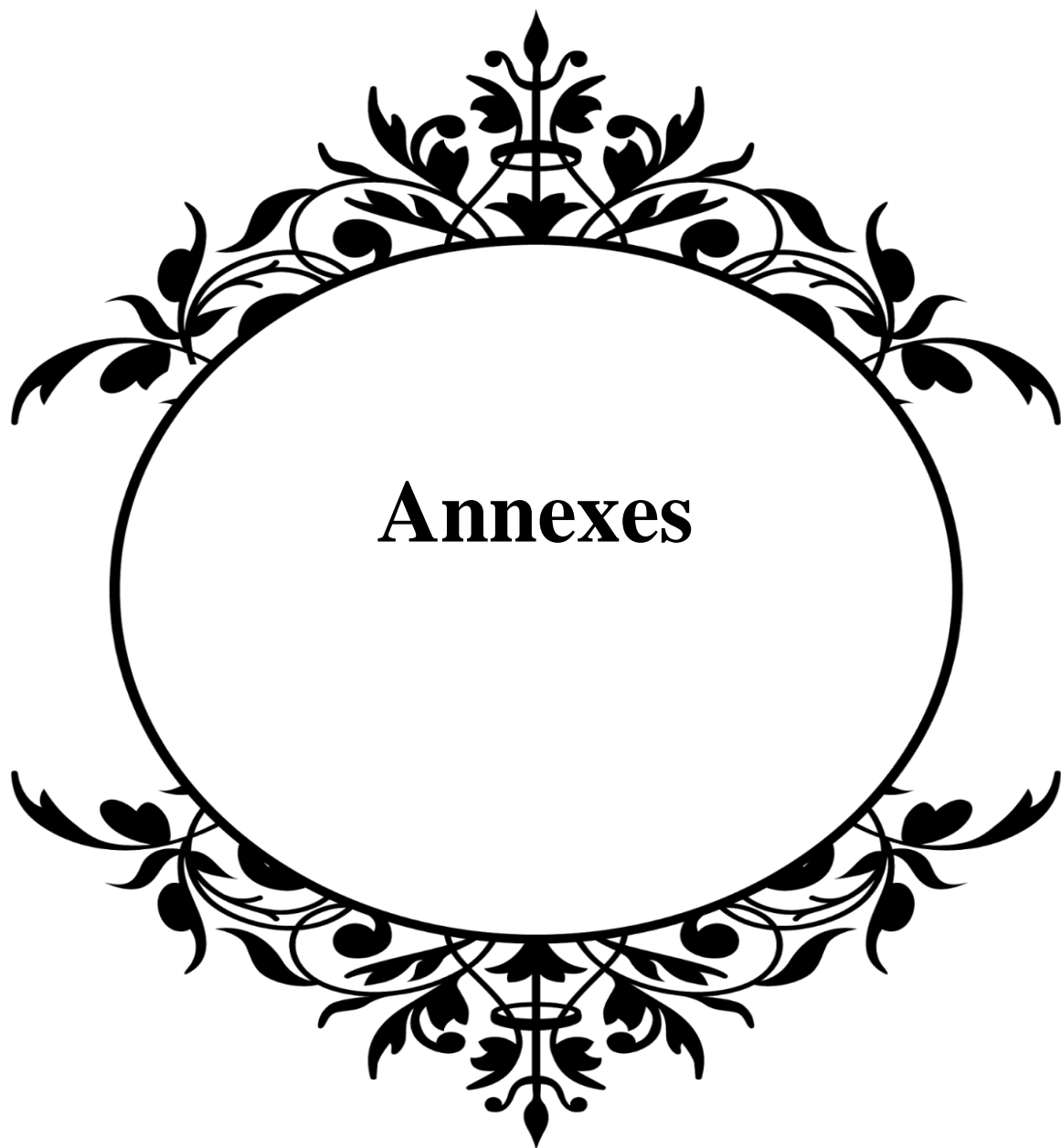
- Dorward, D.A., Lucas, C.D., Rossi, A.G., Haslett, C., Dhaliwal, K. (2012). Imaging inflammation: Molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacol. Ther.* 135, 182–199.
- E. Boccard, E. (2006). *Pratique du traitement de la douleur*. Rueil-Malmaison : Institut UPSA de la douleur, p.8.
- FrancoA., RobertsonM.,LocksleyR.(2009).Immunité : la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Edition De Bruxelles (Paris).P : 80-84
- Freire,M .O., & VanDyke,T.E. (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontology* 2000, 63(1), 149-164.
- Gruffat Xavier, ‘ ‘ Gattilier’’, sur <https://www.creapharma.ch/gattilier.htm> consultée le 21/04/2021 à 11h52, 2020(GruffatXavierse présente comme pharmacien
- HALLIMI, A. (2004). *Les plantes médicinales en Algérie*. Ed, Berti, Algérie. Pp42.
- Hennebelle, T., Sahpaz, S., & Bailleul, F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 1, 3-6
- Hoberg, E., Meier, B., Sticher O: A new analytical HPLC method for the determination of agnuside and p-hydroxy- benzoic acid contents in Agni casti fructus. *Phytochemical Analysis*, in press, 2000
- Hoberg, E., Meier, B., Sticher O: Quantitative high performance liquid chromatography analysis of diterpenoids in Agni-castifrutus. *Planta med.* 66: 352- 355, 2000
- Iserin, P. (2001) *Encyclopédie des plantes médicinales*. 2ème Ed. Larousse. Londres Pp : 143 et 225- 226. 37.
- Iserin.P.(2001). *Larousse encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins*. 2nd Edition London.
- Kumar , V., Abul, K. A., Nelson F. (2007). *Robbins Basic Pathology*, 8th Edition, p.20-60
- Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur – HAS https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/201902/liste_echelles_douleur_2019.pdf.
- Luyckx, M. *Traitement de la douleur*. In : Gimenez, F., Calop, J., Limat, S., and Fernandez,C. (2008). *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3rd ed. Issy-les-Moulineaux [France] :Elsevier/Masson.p.724.
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D.V et Roitt, I. (2007).*Immunologie*. Elsevier Masson, p 6.

Références Bibliographiques

- Marie FEBVRE-JAMES. (1998). Effets régulateurs du ruxolitinib sur l'expression de marqueurs de l'inflammation et de protéines de détoxication des médicaments. L'université RENNES 1, Biologie Santé Spécialité : Sciences Pharmaceutiques.
- Mena, P., Calani, L., Bruni, R., & Del Rio, D. (2015). Bioactivation of high-molecular-weight polyphenols by the gut microbiome. In Diet-microbe interactions in the gut (pp. 73-101). Academic Press.
- Mompon, B., Lemaire, B., Mengal, P., et Surbled, M. (1998). Extraction des polyphénols : du laboratoire à la production industrielle. Edition INRA. P
- Moulin, M. (1998). Pharmacologie. Masson, Paris, p 708.
- Nadji ,S., Wabont,G.(2019).Immunologie. Edition, De Boek (Paris). P : 23-25.
- P. Rat et É. Jouve, « pour l'évaluation comportementale des douleurs induites », p. 2, 2021.
- Pahwa, R., Goyal, A., et Jialal L. (2023).
- Peyron R. Physiopathologie de la douleur chronique et ses trois grands types. Rev Prat 2013 ; 63 :773-8.
- Prin, L., Hachulla, E., Hennache, B., Bonnotte, B., Dubucquoi ,S., Abbal, M., Faure , G., Bouletreau, P.(2009).
- RankinJ.A. (2004). Biological mediators of acute inflammation. AACN Clinical Issues, 15: 3-17.
- Rousselet, J.M., Vignaud, P. Hofman F.P et Chatelet. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). G:/chapitre3inflammation.htm.
- Ruas. (2012) in Belhocine Mailis et Cherifi Lydia,Etude phytochimique et cyto histo chimique des pétioles et feuilles de Moringa oleifera Lam. (arbre de vie) et Vitex agnus castus L. (gattilier) de la région d'Adrar. master Biotechnologie et Valorisation des Plantes. 2021.p60
- Sfetd-douleur.org (2017). La douleur neuropathique. [online] Available at :<http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-neuropathique> [Accessed 27 jun.2017].
- Sfetd-douleur.org(2017). La douleur procédurale. [Online] Available at : <http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-procedurale> [Accessed 27 jun 2017].
- Sfetd-douleur.org. (2017). La douleur Aigue. [Online] Available at :<http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-Aigue> [Accessed 27 jun.2017].
- Sfetd-douleur.org. (2017). La douleur Chronique. [Online] Available at :<http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-Chronique> [Accessed 27 jun.2017].
- Sfetd-douleur.org. (2017). La douleur dysfonctionnelle.[online] Available at :<http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-dysfonctionnelle> [Accessed 27 jun.2017].

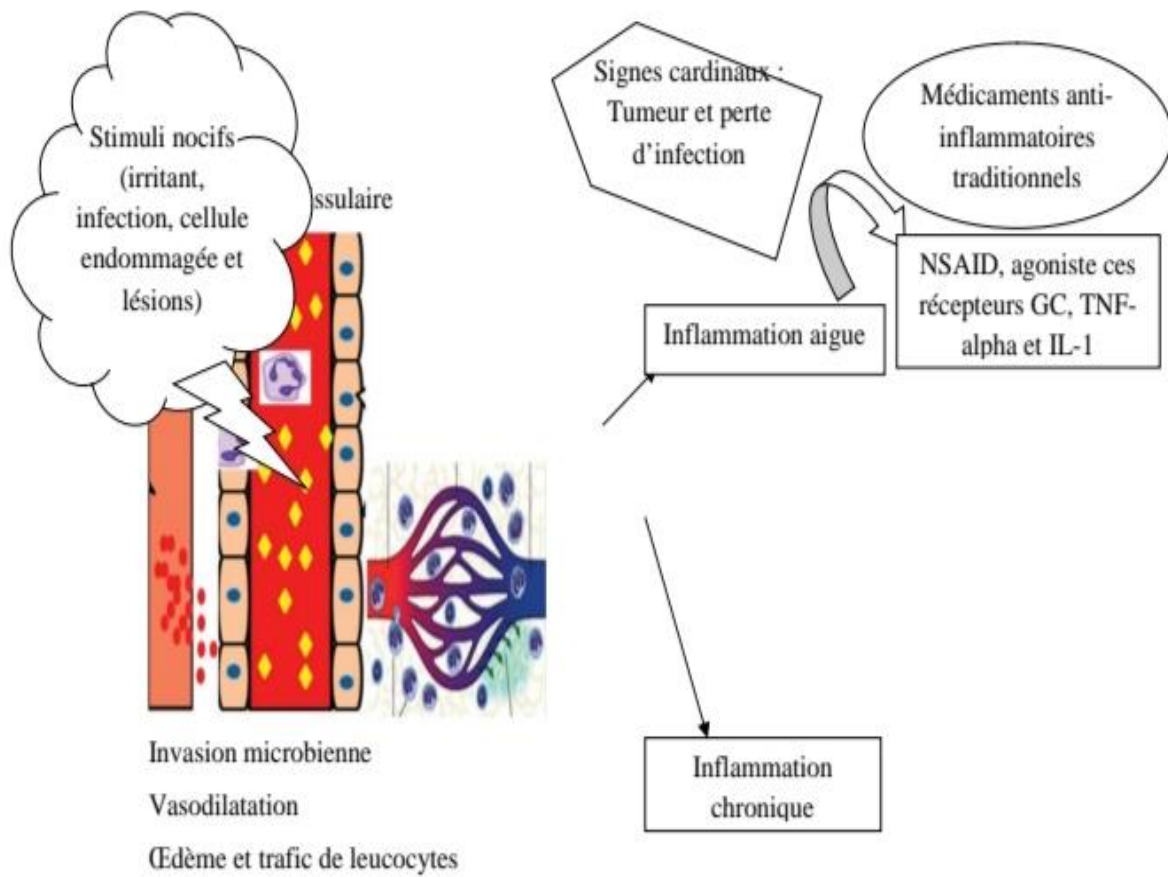
Références Bibliographie

- Sfetd-douleur.org. (2017). La douleur par excès de nociception (ou inflammatoire). [online] Available at: <http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-par-exces-de-nociception-ou-inflammatoire> [Acceded 27 jun.2017].
- Weill, B., Batteux, F., Dhainaut ,J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), 2-23.
- Weill, B., et Batteux, F. (2003).Immunopathologie et réactions inflammatoires. Bruxelles : De Boeck, p 12-32.
- Zahid, H., Rizwani, H., Ishaq, S., PhytopharmacologicalReview on Vitex agnuscastus : A PotentialMedicinal Plant ; ChineseHerbalMedicines, 8(1) : 24-29, 2.



Annexes

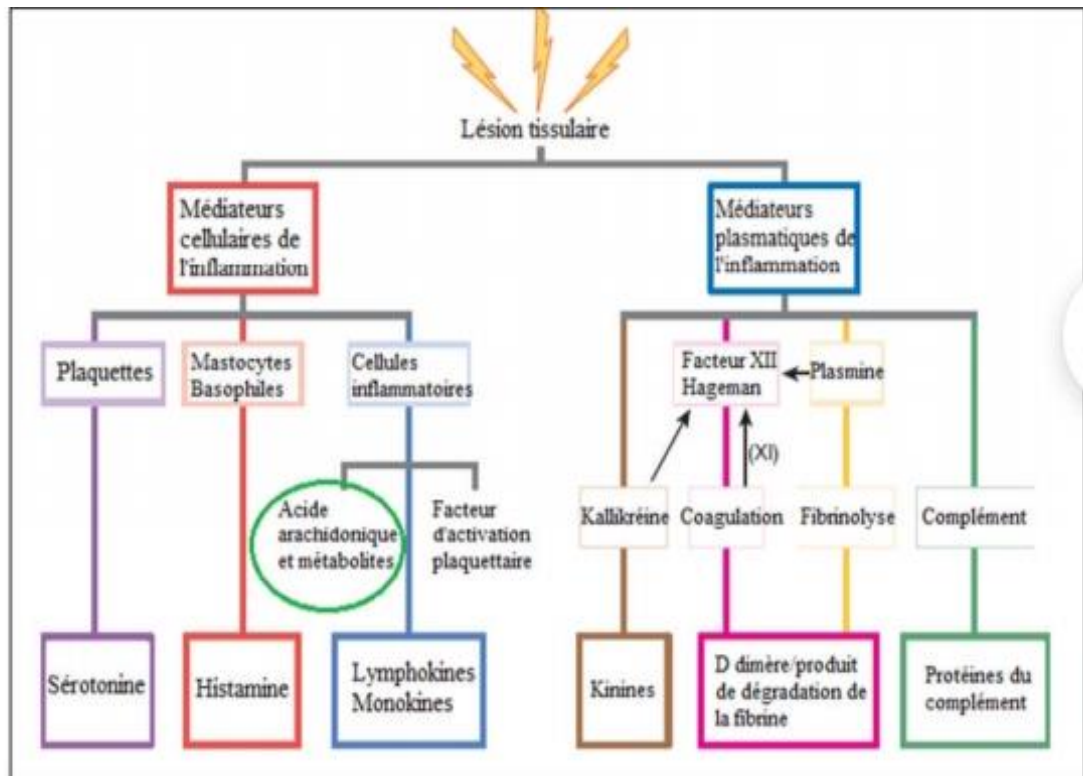
Annexe 1: Mécanismes et signes de l'inflammation (Ingawale et Mandilk, 2020).



Annexe 2: Principaux rôles des médiateurs et leurs origines cellulaires

Médiateurs		Origine cellulaire	Rôle
Histamine		Mastocytes et basophiles	<p>*Augmente la perméabilité des parois des vaisseaux sanguins.</p> <p>*Agit au niveau du système nerveux et provoque la sensation de douleur.</p>
Prostaglandines (médiateurs lipidiques)		Essentiellement par les leucocytes	*Responsables de la vasodilatation, facilitant l'arrivée des leucocytes vers la région agressée et participent à la formation de l'œdème et favorisent aussi la transmission des signaux de douleur.
Cytokines pro-inflammatoires	Tumor necrosis factor α (TNF- α)	Mastocytes, macrophages et les cellules dendritiques.	<p>*Le recrutement des leucocytes sanguins vers le foyer inflammatoire.</p> <p>*La participation au remodelage et à la réparation des tissus endommagés.</p>
	IL-1	Leucocytes, cellules endothéliales et fibroblastes.	<p>*Stimulent l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales favorisant ainsi la migration leucocytes vers le site enflammé.</p> <p>*Induction de la fièvre et diminution de l'appétit.</p>
	IL-6	Phagocytes :(Macrophages et cellules dendritiques) et cellules endothéliales.	<p>*Induit localement l'activation des phagocytes.</p> <p>*Favorise le recrutement des monocytes vers les tissus enflammés.</p> <p>*Induit la production de protéines de la phase aiguë.</p>
Chimiokines		Cellules sentinelles	*Attirent les leucocytes circulants et les dirigent leur migration vers le site de l'inflammation.
Cytokines anti-inflammatoires	IL-4	Cellules NKT	<p>*La capacité d'inhiber la production d'IL-1, de TNF, l'IL-6, et d'autre chémokines.</p> <p>*La capacité d'induire la production de l'antagoniste du récepteur pour l'IL-1.</p>
	IL-10		
	IL-13		

Annexe 3: Les médiateurs de l'inflammation (Lakhani et al, 2009).



Annexe 4 : Classification mécanistique des douleurs (S. Marchand ; PUM ,2005)

Type de douleur		Réponses	Mécanismes	Ex. de traitement
Nociceptive	Somatique	Douleur superficielle ou profonde, réflexe nociceptif et réponse autonome	Stimulation mécanique, thermique ou chimique	Acétaminophène Bloqueurs canaux Na ⁺ stéroïdes
	Viscérale	Constante ou crampiforme. Mal localisé et réponse autonome	Distension des viscères	AINS/ Coxibs Antagoniste 5HT3 et agoniste partiel 5HT4
Inflammatoire		Douleur spontanée (lourd, diffuse), allodynie, hypersensibilité.	Associée à des lésions tissulaires et de l'inflammation	AINS Stéroïdes Coxibs
Neurogène :simple, dysesthésique, névralgique		Douleur spontanée (choc électrique, coup de couteau), hyperalgésie	Lésion du système nerveux périphérique ou central	Anti-NMDA Anticonvulsivants Opioïdes Antidépresseurs tricycl