

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

UNIVERSITE 20 AOUT 1955-SKIKDA



Faculté des sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire Présenté en Vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

Intitulé

**Etude *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire de
l'extrait de *Rubus ulmifolius***

Présenté par :

- Bekkouch ibtissem
- Bouderdara Hasna
- Laloui nour el Houda
- Lamri manel

Membre de jury :

Dr. Ouamane Souheila	Présidente	Univ. 20 août 1955- Skikda
Dr. Bouhaddouda Nabila	Directrice de mémoire	Univ. 20 août 1955- Skikda
Dr. Belambri Sahra Amel	Examinatrice	Univ. 20 août 1955- Skikda

Année Universitaire : 2024/2025

Remerciements

Qui ne remercie pas les gens ne remercie pas Dieu.

Le Messager d'Allah, qu'Allah prie sur lui, a dit : "Celui qui vous a fait une faveur, récompensez-le. Si vous ne trouvez pas de quoi le récompenser, alors priez pour lui jusqu'à ce que vous pensiez l'avoir suffisamment récompensé."

En reconnaissance de notre gratitude envers les personnes qui donnent, nous offrons les plus belles paroles de remerciement, d'appréciation, de respect et de louange dans lesquelles la langue est incapable de parler.

Les mots de remerciement ne remplissent pas votre droit parce que les lettres sont incapables de décrire vos efforts, mais le cœur est toujours le plus vrai pour les décrire.

Tous les remerciements à **Dr. BOUHDDOUDA NABILA**

Pour nous son aide, chaque fois que nous demandons votre aide, nous vous trouvons.

Nous demandons à Dieu d'en faire un prophète de la science et un modèle de sagesse pour la nation, et de bénir son travail et son temps.

*Nous adressons nos sincères remerciements à **Dr. Belambri Sahra Amel**, et au **Dr. Ouamane Souheila** pour l'honneur qu'elles nous font en acceptant d'examiner ce mémoire.*

Merci



Dédicace

Louange à Allah, remerciements et gratitude pour le début et la fin, et leur dernière supplication est que la louange soit à Allah, Seigneur des mondes.

Je dédie ce travail Avec tous mes sentiments sincères et ma gratitude À :

Mon cher père

La source de mon courage et de ma force.

Ma chère mère

qui m'a entouré d'amour et a tout fait pour moi.

« Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'une grande aide, Que Dieu prolonge ta vie et te protège pour nous. »

Mes frères, Ahmed, Fares, Oussama et younes

« mon soutien, ma confiance et ma force », Je vous souhaite une vie heureuse et un bel avenir.

Mes sœurs, Boutheina et Hanin

« mes compagnes », je vous souhaite bonheur et réussite dans vos.

Mes amies, Nour, Ibtisseme, manel

« que le destin a réunis sur mon chemin et avec qui j'ai partagé des souvenirs inoubliables »

je vous souhaite une vie aussi belle et douce que vous.

Ma collègue Hadjere

qui nous a aidé dans notre travail et nous a soutenus. Merci. Je lui souhaite beaucoup de succès dans la vie.

Dr Bouhaddouda Nabila

qui a facilité nos recherches et rendu l'impossible possible. Merci infiniment.

moi-même

En signe de force, de persévérance et de courage face aux difficultés et aux circonstances.

HASNA



Dédicace

Louange à Dieu pour l'accomplissement et la perfection, louange à Dieu pour ce qui était un rêve hier, louange à Dieu qui nous a permis de faire cela.

Je dédie le fruit de mes efforts et de ma réussite :

*À mon don de Dieu et à la grande bénédiction que je vis, à celui dont j'ai porté fièrement le nom, à celui qui m'a appris à donner sans attendre succès et patience, à celui qui a attendu ces moments pour être fier de moi, à celui dont le temps ne répétera pas : **mon père Salah**, que Dieu le protège.*

*À mon gagne-pain dans la vie et aux versets les plus sublimes du don humain, à la source de sécurité et à la lumière de mes yeux et de ma fierté, à celle à travers qui j'ai vu le chemin de ma vie et ma fierté en moi-même, au battement de cœur inestimable : **ma mère Lamia**, que Dieu la protège.*

*À mes bougies qui ne s'éteignent jamais, à mon soutien constant, à ceux qui rendent la vie belle, mes frères et sœurs : **Daya, Nourhane, Nouha, Siradj, Sonduos et Noursann**.*

*À mes collègues : **Hasna, Manel et Ibtissem**.*

À ma grand-mère, mon grand-père, mes tantes, mes oncles et toute ma famille élargie, vous êtes toujours quelque chose de beau qui ne finira jamais.

Enfin, à tous mes amis et à tous ceux qui m'ont aidé et qui ont joué un rôle, de près ou de loin. Que Dieu vous récompense de la meilleure des récompenses.

Louange à Dieu, une louange bonne et bénie.

NOUR EL HOUDA



Dédicace

Louange à Allah, remerciements et gratitude pour le début et la fin, et leur dernière supplication est que la louange soit à Allah, Seigneur des mondes.

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à :

*À mon pilier dans la vie, qui a décoré mon nom des plus beaux titres, à celui qui m'a appris que la force réside dans la bonté, qui n'a jamais cessé de me soutenir, mon cher père « **ABD EL GHANI** », que Dieu le protège, reçois tout mon amour et ma gratitude. Cette réussite est le fruit de ta patience, de tes efforts et de tes prières.*

*À la source de ma vie et le secret de mon existence, à celle qui m'a offert un amour sans limites et un don que rien ne peut mesurer, à celle dont les prières ont été le secret de ma réussite à ma chère mère « **HAYET** », que Dieu la protège, tout ce que j'ai pu accomplir aujourd'hui est le fruit de tes prières, de ton étreinte et de ta patience.*

*À ceux à qui Dieu m'a accordé la bénédiction de leur présence, à ceux qui font partie de mon cœur, les plus beaux cadeaux de ma vie mon frère « **SEIF EL DINE** » et ma sœur « **MALAK** » qui sont toujours là pour moi, que Dieu les protège.*

À mes grands-parents qui sont encore parmi nous, qu'Allah vous protège et vous accorde une longue vie, et à ceux qui ont quitté ce monde, qu'Allah vous accorde sa miséricorde et vous accueille dans son vaste paradis, et à tous les membres de ma famille des deux familles, ont mes sincères remerciements.

*À mes collègues : **Nour el Houda, Manel, Hasna.***

À tous ceux qui m'aiment sincèrement et fidèlement, à ceux qui m'ont donné des conseils et du soutien, Merci et que Dieu vous bénisse.

IBTISSEM



Dédicace

Au nom d'Allah, Celui qui a enseigné par la plume, qui a enseigné à l'homme ce qu'il ne savait pas.

Louange à Dieu, qui a illuminé nos chemins par la lumière du savoir et nous a accordé la force de persévérer malgré les difficultés. À Lui reviennent mes remerciements les plus sincères, car c'est par Sa grâce que ce travail a pu être accompli

Je dédie ma réussite et ma graduation :

*À qui était mon soutien et mon refuge après Dieu Tout-Puissant, à qui ses prières incluaient toujours mon nom, au cœur le plus tendre et la chose la plus grande de ma vie, ma chère mère, "**Aljia**".*

*À la source de mon soutien et de ma fierté, à celui qui a lutté, travaillé et sauvé, et n'a jamais été avare avec moi, à celui qui m'a inculqué l'amour de la connaissance, de l'apprentissage et de l'autonomie, mon cher père "**Mokhtar**".*

*À la source de ma force et de mon soutien, mon cher frère "**Kheireddine**".*

*À ceux qui m'ont donné une force et un amour sans limites, mes chères sœurs, "**Lina et Kawthar**".*

*À celle qui a quitté nos vies mais n'a jamais quitté nos cœurs, ma tante "**Salima**".*

*À mes collègues **Hasna, Nour el houda, Ibtisam** et mon amie **Isra**.*

*Je remercie sincèrement ma professeure encadrante estimée, "**Nabila Bouhaddouda**", qui nous a donné des connaissances et des conseils tout au long de notre parcours de recherche. Tous nos remerciements et notre appréciation pour ses efforts.*

MANEL



Sommaire

Résumé	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux.....	
Introduction.....	1
Chapitre1 : Synthèse bibliographique	
I. Phytothérapie et plantes médicinales.....	3
I.1. Définition	3
I.2. Historique	3
I.3. La Phytothérapie dans le monde.....	3
I.4. La phytothérapie en Algérie	5
I.5. Les types de phytothérapie	6
I.6. Les plantes médicinales.....	7
I.6.1. Définition	7
I.6.2. Mode de préparation.....	7
I.6.3. Les principes actifs des plantes.....	8
II. Les polyphénols.....	9
II.1. Définition	9
II.2. Classification	10
II.3. Localisation dans la plante.....	13
II.4. Méthode d'extraction des polyphénols.....	13
II.5. Propriétés biologiques des polyphénols	14
III. L'inflammation	15
III.1. Définition	15
III.2. Les Types de l'inflammation	15
III.3. Les Anti-Inflammatoires	17
III.3.1. Les anti-inflammatoires synthétiques.....	17
III.3.2. Les anti-inflammatoires naturels.....	19
IV. Présentation de la plante étudiée.....	19
IV . 1 . Description botanique	19
IV.2. Répartition géographique	20

IV.3. Nomenclature	20
IV.4. Classification botanique de <i>Rubus ulmifolius</i> s	20
IV.5. Composition de <i>Rubus ulmifolius</i>	20
IV.6. Utilisation thérapeutique	21

Chapitre II : matériel et méthodes

I. Matériel	23
I.1. Matériel végétal.....	23
I.2. Matériel animal	24
I.3. Solutions de travail	24
II. Méthodes	24
II.1. Extraction des composés phénoliques	25
II.2. Analyse quantitative de l'extrait brut.....	26
II.2.1 Dosage des phénols totaux	26
II.2.2. Dosage des Flavonoïdes	27
II.3. Etude <i>in vivo</i> de l'activité anti-inflammatoire	28
II.3.1. Test de l'Œdème de l'oreille provoqué par le xylène.....	28
II.3.2. Test de l'oedème de la patte induite par la λ - carraghénane	29
II.3.3. Induction de la péritonite chez les rats par la λ -carraghénane	30

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Extraction des composés phénoliques.....	32
III.2. Analyse quantitative de l'extrait brut	33
III.2.1. Dosage des polyphénols totaux	33
III.2.2. Dosage des flavonoïdes.....	34
III.3. Étude <i>in vivo</i> de l'activité anti-inflammatoire.....	34
III.3.1. Effet sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène	35
III.3.2. Effet sur l'œdème de la patte induit par la λ –carraghénane	36
III.3.3. Effet sur la péritonite induite chez le rat par la λ –carraghénane	38
Conclusion et perspectives	41
Références bibliographiques	42

Résumé

Les feuilles de *Rubus ulmifolius* schott sont largement utilisées en Algérie et dans la région du bassin méditerranéen dans la médecine traditionnelle large en raison de ses propriétés médicinales.

L'objectif de cette étude était de déterminer les taux de polyphénols totaux et flavonoïdes dans l'extrait hydro-méthanolique des feuilles de *Rubus ulmifolius* s. et d'évaluer son efficacité anti-inflammatoire. Pour cela, nous avons utilisé trois modèles expérimentaux d'inflammation aiguë *in vivo* incluant le test l'œdème de l'oreille induit par le xylène, l'œdème de la patte induit par la λ caragennane et la péritonite induite par la λ -caragennane.

Le test de l'œdème auriculaire causé par le xylène a montré que la consommation de l'extrait hydrométhanolique des feuilles de *Rubus ulmifolius* s. à une dose de 400 mg/kg, engendrait une réduction de l'œdème de l'oreille de 99%.

Le test de l'œdème de la patte induit par l'injection de carraghénane (1%) a montré que la l'administration de l'extrait hydrométhanolique des feuilles de la meme plante à une dose de 400 mg/kg a réduit l'œdème de la patte de 92%.

D'autre part, le test de la péritonite induite par l'injection de carraghénane à 2% dans la cavité péritonéale des rats a confirmé une réduction marquée du nombre de neutrophiles recrutés, atteignant environ 89%. Cette diminution dépasse celle observée avec l'aspirine, qui a entraîné une réduction de 85 % du nombre de neutrophiles dans le péritoine

Ces activités anti-inflammatoires peuvent être attribuées à la présence de composés bioactifs tels que les composés phénoliques, les flavonoïdes ($3,4 \pm 0,05$ mg EQ/g) et les polyphénols totaux ($25,4 \pm 0,018$ mg EAG/g). Ainsi, les résultats de la présente étude confirment que les feuilles de *Rubus ulmifolius* Schott possèdent une capacité anti-inflammatoire remarquable, soutenant leur usage dans la médecine traditionnelle algérienne et pouvant être utilisées comme source naturelle potentielle dans le développement de traitements anti-inflammatoires.

Mots-clés : *Rubus ulmifolius* schott, polyphénols, flavo,oides, activité anti-inflammatoires, carrageenan, xylène.

Abstract

The leaves of *Rubus ulmifolius* Schott are widely used in Algeria and throughout the Mediterranean basin in traditional medicine due to their medicinal properties.

The objective of this study was to determine the total polyphenol and flavonoid contents in the hydro-methanolic extract of *Rubus ulmifolius* leaves, and to evaluate its anti-inflammatory efficacy. To achieve this, three *in vivo* experimental models of acute inflammation were used, including xylene-induced ear edema, carrageenan-induced paw edema, and carrageenan-induced peritonitis.

The xylene-induced ear edema test showed that administration of the hydro-methanolic extract at a dose of 400 mg/kg led to a 99% reduction in ear edema.

In the paw edema test induced by 1% carrageenan injection, the same dose of the extract reduced paw inflammation by 92%.

Furthermore, the peritonitis model induced by 2% carrageenan injection into the peritoneal cavity of rats confirmed a marked reduction in neutrophil recruitment, reaching approximately 89%. This decrease exceeds that observed with aspirin, which reduced neutrophil count in the peritoneum by 85%.

These anti-inflammatory activities can be attributed to the presence of bioactive compounds such as phenolic compounds, flavonoids (3.4 ± 0.05 mg QE/g), and total polyphenols (25.4 ± 0.018 mg GAE/g).

Thus, the findings of the present study confirm that *Rubus ulmifolius* Schott leaves exhibit remarkable anti-inflammatory potential, supporting their traditional use in Algerian medicine and highlighting their promise as a natural source for the development of anti-inflammatory treatments.

Keywords: *Rubus ulmifolius* Schott, polyphenols, flavonoids, anti-inflammatory activity, carrageenan, xylene.

الملخص

تُستخدم أوراق توت العليق على نطاق واسع في الجزائر وفي منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط في الطب التقليدي بسبب خصائصه الطبية.

ان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد نسب البوليفينولات الكلية والفلافونويدات في المستخلص الهيدرو-ميثانولي لأوراق نبتة *Rubus ulmifolius Schott*، وتقييم فعاليتها المضادة للالتهابات. ولتحقيق ذلك، تم استخدام ثلاثة نماذج تجريبية للالتهاب الحاد داخل الجسم الحي، شملت اختبار وذمة الأذن المستحثة بالزايلين، وذمة القدم المستحثة بالكاراجينان (λ -carrageenan)، وكذلك التهاب الصفاق (البريتونيت) المستحث بنفس المادة.

أظهر اختبار وذمة الأذن الناتجة عن الزايلين أن تناول المستخلص الهيدرو-ميثانولي لأوراق نبتة *Rubus ulmifolius Schott* بجرعة 400 ملغ/كغ أدى إلى تقليل وذمة الأذن بنسبة 99%. أما اختبار وذمة القدم الناتجة عن حقن الكاراجينان (1%)، فقد بين أن إعطاء نفس المستخلص بجرعة 400 ملغ/كغ ساهم في تقليل وذمة القدم بنسبة 92%. من جهة أخرى، أكد اختبار التهاب الصفاق الناتج عن حقن الكاراجينان بتركيز 2% في التجويف البريتوني للجرذان حدوث انخفاض ملحوظ في عدد كريات الدم البيضاء المستقطبة في الصفاق، حيث بلغت نسبة الانخفاض حوالي 89%، وهي نسبة تفوق تلك المسجلة مع استعمال الأسبرين، الذي سبب انخفاضًا بنسبة 85% في عدد كريات الدم البيضاء داخل الصفاق.

يمكن إرجاع هذه الأنشطة المضادة للالتهاب إلى وجود مركبات نشطة بيولوجيًا مثل المركبات الفينولية، والفلافونويدات (3.4 ± 0.05 ملغ مكافئ كيرسيتين/غ)، والبوليفينولات الكلية (25.4 ± 0.018 ملغ مكافئ حمض الغاليك/غ).

وهكذا، تؤكد نتائج هذه الدراسة أن أوراق *Rubus ulmifolius Schott* تمتلك قدرة ملحوظة مضادة للالتهابات، مما يدعم استخدامها في الطب التقليدي الجزائري، ويجعلها مرشحًا طبيعيًا واعدًا لتطوير علاجات مضادة للالتهاب.

الكلمات المفتاحية: أوراق توت العليق، البوليفينولات، الفلافونويدات، النشاط المضاد للالتهابات، الكاراجينان، الزايلين

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

AlCl₃ : Trichlorure d'aluminium.

EAG : Équilibre acide gallique.

EQ : équivalent quercétine.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdiens.

COX : Cyclo-oxygénase.

IL : Interleukine.

LOX : Lipo-oxygénases.

S: schott.

Pg: prostaglandins.

PLA₂: Phospholipase A₂.

TNF: tumor necrosis factor.

ICAM: intercellular adhesion molecule.

PECAM: platelet endothelial cell adhesion molecule.

TNF : Tumeur Necrosis Facteur.

CPG-SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Liste des figures

Figure 1: Le Papyrus Ebers.....	5
Figure 2: plante préparée par le mode d'infusion.....	7
Figure 3: plante préparée par le mode de décoction.....	
Erreur ! Signet non défini.	
Figure 4: structure polyphénols.....	9
Figure 5: Classification simplifiée de polyphénols.....	10
Figure 6: Structure de base des flavonoïdes.....	11
Figure 7: Structures chimiques des tanins.....	12
Figure 8: Le rôle des polyphénols sur la santé humaine.....	14
Figure 9: Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins lors de la réponse inflammatoire.....	16
Figure 10: Tiges, fleurs, feuilles et fruits de <i>Rubus ulmifolius</i> s.....	19
Figure 11: Carte géographique montrant la région de Ain bouziene.....	23
Figure 12: Récolte et préparation de la plante	23
Figure 13: Schéma générale du protocole d'étude expérimentale.....	24
Figure 14: les étapes d'extraction des polyphénols.....	25
Figure 15: Extraction des polyphénols	26
Figure 16: Test de l'œdème de l'oreille induit par le xylène.....	28
Figure 17: Test l'œdème de la patte induite par la λ - carraghénane.....	29
Figure 18: test de la péritonite induit par la λ -carraghénane.....	31
Figure 19: Histogramme des variations des rendement de trois régions différentes	32
Figure 20: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.....	33
Figure 21: Courbe d'étalonnage de la quercétine.....	34
Figure 22 : Évolution de l'épaisseur de l'oreille (en mm) après induction de l'œdème par le xylène, en fonction du temps, chez les rats traités par voie orale avec la solution testée. Les données sont exprimées en moyenne \pm SEM (n = 6). Les différences statistiques par rapport au groupe contrôle positif ont été évaluées à l'aide du test de Student : *** si $p < 0,001$; ** si $p < 0,01$; * si $p < 0,05$	36
Figure 23 : Évolution de l'épaisseur de la patte (en mm) après induction de l'œdème par injection de λ -carraghénane à 1 %, en fonction du temps, chez les rats traités par voie orale avec la solution de <i>Rubus ulmifolius</i> . Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM (n = 6). Les différences statistiques par rapport au groupe contrôle positif ont été analysées à l'aide du test t de Student : *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$	37
Figure 24 : Effet de la solution de l'extrait de <i>Rubus ulmifolius</i> schottt sur le nombre de leucocytes recrutés au niveau de la cavité péritonéale après l'injection de 0.2ml de la λ -carraghénane 1% en IP. Les rats sont traités par 1 ml de l'extrait de <i>Rubus ulmifolius</i> schottt de par voie orale. Les histogrammes représentent la moyenne (n=6) \pm SEM; ** : $p < 0.001$ (test de student).....	39

Liste des tableaux

Tableau 1: Groupes de flavonoïdes (Abotaleb et al., 2019).

Tableau 2: Classification botanique de *Rubus ulmifolius* (Silva, et al., 2021)

Introduction

L'inflammation impliquant les systèmes immunitaires inné et adaptatif est une réponse normale à l'infection. Cependant, lorsqu'on la laisse se poursuivre sans contrôle, l'inflammation peut entraîner des troubles auto-immuns, des maladies neurodégénératives ou des cancers. Il existe une variété d'agents anti inflammatoires, notamment l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, et de nombreux autres médicaments sont en cours de développement (**Dinarello, 2010**).

En raison de leur efficacité à réduire la douleur et l'inflammation, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) figurent parmi les médicaments les plus utilisés. Toutefois, les données issues de multiples essais contrôlés par placebo et d'études de méta analyse révèlent de manière alarmante les effets indésirables des AINS en termes de complications gastro-intestinales, cardiovasculaires, hépatiques, rénales, cérébrales et pulmonaires (**Bindu et al, 2020**)

Par ailleurs, beaucoup de remèdes à base de plantes médicinales sont utilisés dans les pays à l'exemple de *Rubus ulmifolius*. s (**Itou et al, 2014**)

La plupart des populations dans le monde utilisent des plantes médicinales pour le traitement de différentes affections. Ces plantes sont une riche source de médicaments provenant de sources naturelles. Les utilisations des espèces de *Rubus* en médecine traditionnelle sont basées sur ses utilisations ethno-médicinales. Différentes espèces de *Rubus* synthétisent plusieurs variétés de composés phytochimiques médicalement actifs (**Souilah, 2018**). Elles sont réputées pour leurs propriétés anti-inflammatoires. (**Ticli, 2006**)

Ainsi, les critères retenus dans notre étude reposent sur plusieurs aspects, notamment : son utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement des troubles digestifs, des infections urinaires, de certaines affections cutanées, et surtout ses propriétés anti-inflammatoires avérées.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de poudre de feuilles de *Rubus ulmifolius* sur un modèle animal.

Notre travail est structuré en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique qui regroupe quatre parties :

- la phytothérapie et les plantes médicinales
- Les polyphénols
- L'inflammation
- Présentation de la plante étudiée

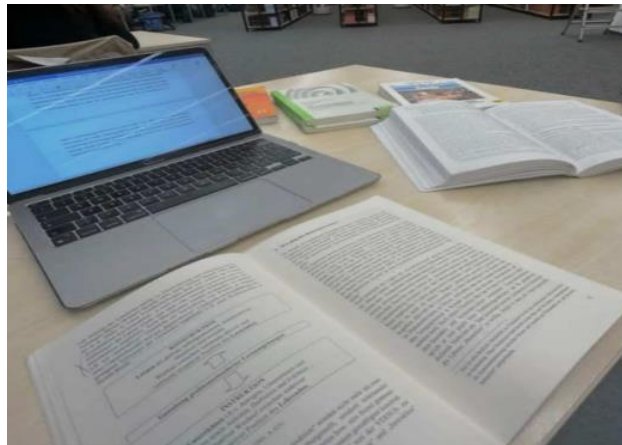
Le deuxième chapitre est une étude expérimentale qui comporte une description du matériel et méthodes utilisés pour la réalisation des différents protocoles (l'extraction des composés phénoliques, leur dosage et l'évaluation de leur activité anti-inflammatoires par trois tests : test de l'œdème de l'oreille induite chez le rat par le xylène, test de l'œdème de la patte induite chez le rat par la λ - carraghénane et la péritonite induite chez le rat par la λ -carraghénane).

Le troisième chapitre est une présentation et discussion de l'ensemble des résultats obtenus.

À la fin nous terminons par une conclusion générale et quelques perspectives.

Chapitre I

Synthèse bibliographique



Phytothérapie et plantes médicinales

I. Phytothérapie et plantes médicinales

I.1. Définition

Étymologiquement, « phytothérapie » est dérivé de deux mots grecs : phyton et therapeia qui signifient respectivement "plante" et "traitement". **(Wichtl et Anton., 2003)**

La phytothérapie, qui consiste à utiliser des plantes médicinales pour prévenir ou soigner les maladies, est une forme de médecine traditionnelle ancrée dans l'usage des plantes à propriétés curatives. Il s'agit d'un domaine de la médecine complémentaire et alternative, également connu sous le nom de médecine traditionnelle, qui se réfère aux systèmes de médecine traditionnelle et à différentes variantes de médecine autochtone. **(Ernst., 2001).**

On utilise des feuilles, des fleurs et des inflorescences, des racines ou des plantes dans leur intégralité. On peut utiliser des plantes sauvages ou cultivées, mais il est impératif de respecter les normes de culture propre. Les plantes peuvent être utilisées par voie interne ou externe, sous diverses formes telles que les tisanes, les gélules, les alcoolats, les teintures et les extraits. **(Létard et al.,2015)**

I.2. Historique

La phytothérapie est l'une des plus anciennes méthodes utilisées en auto-traitement. Il n'y a pas de civilisation dans laquelle on ne la trouve pas. **(Verbois., 2015).**

Il est difficile de définir précisément sa provenance. L'utilisation de plantes comme moyen de guérison remonte aux humains, qui furent les premiers à le faire, tout comme toutes les civilisations ont employé à un moment donné cette pratique pour soigner. En cours d'évolution : aléa, négligence et une succession incertaine de tentatives et d'échecs a donné aux humains l'opportunité d'avoir diverses expériences positives et négatives avec différentes espèces (plantes, arbres, mousses, champignons, etc.). Au début, il apparaît que la transmission du savoir s'effectue par voie orale et se maintient à travers la tradition. Pendant des siècles, la phytothérapie a été employée par les chamans, les druides et les prêtres dans le cadre de leurs rituels mystiques. C'est au fil du temps que l'humanité a appris à tirer parti des propriétés curatives des plantes. **(Merad et Mahiout., 2019).**

I.3. Phytothérapie dans le monde

Il y a 60 000 ans, l'homme de Néandertal exploitait les végétaux et les chamans ont eu une influence significative dans la collecte, l'enseignement de l'usage des plantes et la transmission du savoir botanique au cours de l'évolution d'Homo sapiens. Les plantes étaient couramment utilisées pour la nutrition, le traitement de certaines affections et aussi pour accéder à un monde plus spirituel. Ensuite, les Grecs tels qu'Hippocrate, Aristote, Théophraste, Galien et Dioscoride ont transmis l'art du

traitement par les plantes en compilant des connaissances sur plus de 500 plantes médicinales identifiées. En 529, le pape Grégoire le Grand a proscrit l'enseignement de la médecine par les plantes en France. Ce n'est qu'au début du IX^e siècle que le Moyen-Orient, l'Afrique du Nord et l'Espagne, notamment grâce à l'université de Cordoue, ont recommencé à enseigner ces savoirs. Par la suite, Avicenne (980-1037) a commencé à distiller les premières huiles essentielles. Vers le début du XIX^e siècle, on parvenait à extraire la morphine de l'opium, la strychnine des graines de strychnos et la quinine de l'écorce de quinquina. À l'heure actuelle, diverses civilisations (chinoise, ayurvédique, arabe, tibétaine, indienne...) continuent d'appuyer leurs pratiques sur ces anciennes méthodes thérapeutiques qui sont moins coûteuses. (**Létarde et al.,2015**)

- **L'inde**

On mentionne souvent l'Inde comme le foyer originel de l'utilisation des plantes à des fins de traitement médical. On évoque la science de la longévité et la médecine ayurvédique qui comprend 760 végétaux thérapeutiques (comme le cannabis, le Calamus, le tamarin, l'aconit, etc.) (**Agjit., 2023**). Par ailleurs, l'idée de l'homéopathie aurait été initialement avancée par les Brahmanes. Selon **Louffar et Mahdjouba (2016)**, le livre de Sushruta, datant de 600 av. J.-C., constitue une référence ancienne majeure en médecine indienne, répertoriant à lui seul plus de 700 plantes médicinales.

Les premières pratiques de médecine botanique sont gravées sur des tablettes d'argile datant de l'époque sumérienne (3000 av. J.-C.), détaillant une pharmacopée abondante en plantes (**Coulibaly., 2008**).

- **La civilisation chinoise**

En Chine, l'histoire de la médecine traditionnelle chinoise peut être retracée jusqu'à trois dynasties qui ont régné : Xia, Shang et Zhou, vers 2000 avant notre ère. Il a été élaboré simultanément avec la pharmacopée populaire et a fait l'objet d'une étude officielle en 1950. Le groupe de Li Shizhen, comprenant 1892 substances médicinales, en atteste (**Iserin., 2001**).

L'usage de plantes médicinales remonte en Chine à l'organisation depuis 2800 avant J.-C. Entre 1065 et 771 avant J.-C., le Wu Shi Er Bing Fang « Prescriptions pour 52 maladies », qui compile 283 compositions pharmaceutiques majoritairement d'origine végétale, a été rédigé (**Frédérich., 2014**).

- **La civilisation égyptienne**

Le papyrus Ebers (1600 av. J.-C.), considéré comme l'une des plus anciennes lettres médicales, a été retrouvé par Edwin Smith à Louxor en 1862. Il comprend 877 paragraphes détaillant diverses pathologies, y compris les affections gynécologiques, digestives et ophtalmologiques, ainsi que les troubles psychiques (comme la dépression ou la démence), en plus des ordonnances médicales

appropriées. Il cite plus de 700 plantes, à titre d'exemple : le safran, la myrrhe, l'aloé vera, l'encens... (Verbois., 2015).



Figure 1: Le Papyrus Ebers (Frédérich., 2014).

- **La civilisation arabo-musulmane**

Le VI^e siècle témoigne du renouveau de l'activité intellectuelle et scientifique parmi les Arabes. Le Prophète Muhammad (570-632) est né au centre de cette époque. À cette époque, l'ethnopharmacologie arabe puise ses racines dans le Coran, texte sacré de tous les musulmans, ainsi que dans l'Hadith. Dans le but de la diététique, 21 plantes ont été mentionnées dans divers Sourates (sections) du Coran, en tant que noms botaniques ou d'espèces. Ces végétaux ont poussé de nombreux érudits musulmans à considérer leur valeur en termes de nutrition et de médecine (Louffar et Mahdjouba., 2016).

Parmi les musulmans qui ont massivement exploité ces traductions, 230 manuscrits méritent d'être mentionnés. On compte parmi eux Abou Bakr Mohamed Ibn Zakaria El Razi (865-925), plus connu sous le nom de Razès. Son œuvre majeure, El Haoui (Capacité), représente une synthèse de l'ensemble des savoirs depuis Hippocrate. Le médecin musulman le plus renommé après Razès est Avicenne, connu sous son véritable nom Abu Ali ibn Sina (980-1037). Il a embrassé la médecine dès l'âge de 17 ans et a rédigé le fameux ouvrage « El Kanoun fi Tib », qui a été traduit dans de nombreuses langues et constitue toujours une référence (Merad et Mahiout., 2019).

I.4. La phytothérapie en Algérie

La phytothérapie a toujours été employée en Algérie dans le domaine de la médecine traditionnelle. (Rahmani et al., 2016)

L'Algérie jouit d'une diversité climatique qui favorise une végétation luxuriante dans les régions côtières, montagneuses et sahariennes. Ces végétaux constituent la solution, les potentiels spontanés pouvant être exploités dans les soins préventifs et curatifs (Beloued., 1998).

Au cours des dernières années, la phytothérapie traditionnelle a gagné en popularité dans le pays, s'appuyant sur l'utilisation de plantes et de concoctions botaniques pour soigner une variété d'affections : diabète, rhumatismes, émaciation et maladies réfractaires.

Selon des données collectées du Centre national du registre de commerce, à la clôture de l'année 2009, l'Algérie dénombrait 926 marchands spécialisés dans le commerce d'herbes médicinales, parmi lesquels 393 étaient sédentaires et 533 itinérants. La ville à elle seule comptait le plus grand nombre de points de vente, soit 199, suivie par la wilaya de Sétif avec 107, de Béchar avec 100 et d'El Oued qui en comptait 60. (Oullai et Chamek., 2018).

I.5. Les types de phytothérapie

I.5.1. La phytothérapie traditionnelle

Il s'agit d'un traitement inspiré de la médecine traditionnelle, reposant sur une connaissance empirique qui s'est enrichie au fil des générations. Elle reste largement utilisée dans certains pays qui continuent à maintenir les pratiques de leurs ancêtres (Limonier., 2018).

I.5.2. L'aromathérapie

René Maurice Gattefossé, un pharmacien français, a créé ce terme dans les années 1910. Ce terme dérive du latin « aroma », qui signifie parfum, et du grec « *therapeia* », qui veut dire soin. (Harrag., 2020). Il s'agit d'une approche thérapeutique qui exploite les substances aromatiques ou les huiles essentielles pour tirer parti des avantages des plantes au profit de la santé et de l'esthétique (Colette., 2007).

I.5.3. Gemmothérapie

Un traitement basé sur l'usage d'extraits alcoolisés de tissus végétaux jeunes tels que les bourgeons et radicules (Strang., 2006).

I.5.4. Herboristerie

Il s'agit de la thérapie la plus ancienne. L'herboriste fait appel à la plante, qu'elle soit fraîche ou séchée, entière ou partielle (écorce, fruits, fleurs) (Besançon., 2012).

I.5.5. La phytothérapie pharmaceutique

Elle se base sur l'utilisation de produits végétaux extraits et ensuite dilués dans l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour produire un effet rapide et soutenu. Ils sont disponibles en sirop, en gouttes ou en gélules (Strang., 2006).

I.5.6. La phytothérapie clinique

Cette recherche clinique ne se limite pas à l'aspect purement pharmacologique du produit de substitution thérapeutique qui n'intervient que sur le symptôme, mais doit aussi considérer l'individu recevant le soin, avec sa réponse fonctionnelle physiologique et biologique propre. Ainsi, elle incorpore l'analyse de la plante médicinale dans le cadre d'une physiologie du vivant (de l'individu).

Elle intègre l'ensemble des connaissances pharmacologiques tout en les réinsérant dans un contexte de physiologie vivante. (Carillon., 2009).

I.6. Les plantes médicinales

I.6.1. Définition

On définit une plante médicinale comme étant toute plante contenant un ou plusieurs principes actifs qui ont la capacité de prévenir, d'atténuer ou de soigner des maladies (Schanenberg et Paris., 2013). Mais Il faut manipuler ces plantes avec soin, car en fonction de la dose, certaines peuvent être toxiques. (Kothe., 2007).

Les plantes médicinales ont été utilisées depuis l'antiquité pour leurs propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine notamment comme traitements pour différentes pathologies, en raison de leur richesse en principes thérapeutiques. Ces composants actifs pourraient être associés à la fabrication de plusieurs médicaments traitant diverses affections. D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une grande majorité, soit près de 80%, des populations s'appuient sur les remèdes traditionnels pour traiter directement certains problèmes de santé. Les plantes médicinales sont souvent perçues comme une option de remplacement aux médicaments conventionnels qui peuvent être onéreux, difficilement accessibles et parfois contrefaits. (Mokrani et al.,2022).

I.6.2. Mode de préparation

Selon l'effet thérapeutique désiré, la méthode traditionnelle a élaboré des techniques de traitement des plantes qui favorisent la conservation uniquement des molécules bénéfiques, pour une application externe ou interne ; différentes préparations de plantes existent, en fonction de l'application souhaitée.

a. Infusion

C'est la préparation la plus célèbre. Cette méthode est bien adaptée aux feuilles, fleurs, sommités fleuries et plantes riches en huiles essentielles. Elle implique de verser de l'eau bouillante sur la substance préalablement brisée, puis de recouvrir le contenant et de laisser infuser pendant cinq à dix minutes (5-10 mn). On appelle ce résultat « infusé » (Terniche et Tahanout., 2018).



Figure 2: plante préparée par le mode d'infusion (Nogaret., 2003).

b. Macération

La macération est une technique qui implique l'immersion de plantes dans un liquide (eau, alcool, vin, etc.) pour une période allant de 30 minutes à 48 heures. (Chabrier., 2010). Cette méthode est particulièrement appropriée pour les plantes abondantes en huiles essentielles. (Benhamza., 2008).

c. Décoction

Cela implique de faire bouillir les plantes. En général, la durée d'ébullition se situe entre 10 et 30 minutes. (Létarde et al.,2015). Cette méthode est adaptée aux parties des végétaux qui sont dures ou très dures (comme le bois, les racines, l'écorce, les tiges, le rhizome, les graines ou les baies) et qui libèrent leurs principes actifs avec difficulté lors d'une infusion. (Nogaret., 2011 ; Hamoussa et al., 2022).

d. Hydrodistillation

On obtient les huiles essentielles en distillant une plante dans de l'eau ou grâce à une formation à la vapeur d'eau. Elles renferment une concentration de principe actif très supérieure à celle de la plante fraîche, cependant, elles ne contiennent pas l'intégralité de la plante. Les hydrolats sont des produits dérivés de la distillation d'une plante dans de l'eau lors de l'extraction d'huile essentielle. (Létarde et al.,2015)

e. Cataplasme

Les cataplasmes sont des concoctions mises sur la peau afin d'apaiser les douleurs musculaires, de diminuer les entorses et fractures et d'aider à l'évacuation du pus présent dans les plaies infectées. On les obtient en faisant chauffer la plante pendant 2 minutes, la presser pour en extraire le liquide et on l'applique chaude sur la partie atteinte (Iserin., 2001).

I.6.3. Les principes actifs des plantes

Ce sont des molécules dérivées d'une plante qui possèdent un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme ou l'animal. (Limonier., 2018).

On peut diviser le métabolisme des plantes en deux catégories : les voies primaires, qui sont présentes dans toutes les cellules et gèrent la production et l'accumulation d'énergie ainsi que les biomolécules essentielles communes à tous les organismes vivants ; et les voies secondaires, chargées de générer un large éventail de composés ayant des fonctions spécifiques comme la défense. Les principales voies primaires impliquent le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines et des acides nucléiques. Cependant, les métabolites secondaires tels que les terpènes, alcaloïdes, composés phénoliques et substances similaires sont générés par les voies des acides shikimique, malonique et mévalonique, en plus de la voie du phosphate de méthylérythritol (Rosa et al., 2019).

II. Les polyphénols

II.1. Définition

Les polyphénols sont largement présents dans le monde végétal et par conséquent, dans notre régime alimentaire. On les consomme en tant que fruits ou légumes, leur composition contient un ou plusieurs groupes phénoliques. (Haleng, 2007). Actuellement, des milliers de molécules ont été isolées et identifiées, ce qui fait d'elles un groupe chimique significatif. Elles jouent un rôle dans quelques aspects de la physiologie végétale (lignification, contrôle de la croissance, interactions moléculaires avec certains microorganismes symbiotiques ou parasitaires...). Ils possèdent aussi des propriétés antibactériennes, antivirales et antiseptiques, offrant ainsi une protection au corps humain contre les dommages causés par l'oxydation. Des études récentes ont démontré que certains médicaments possèdent des concentrations élevées en polyphénols, une capacité remarquable d'attraper les radicaux libres et une activité antimicrobienne significative. (Macheix et al., 2005 ; Falleh et al., 2013)

Les composés phénoliques présentent une grande diversité structurelle, allant de molécules simples à noyau aromatique jusqu'à des structures complexes de haut poids moléculaire, comme les tanins. Leur classification repose principalement sur le nombre et la disposition des atomes de carbone constituant leur squelette, ainsi que sur la nature de la chaîne aliphatique attachée au noyau benzénique. Cette organisation permet de regrouper les composés phénoliques en différentes familles selon la complexité de leur structure et leurs propriétés chimiques. (Chira et al., 2008)

Les composés phénoliques ont la capacité de se lier à des oses ou à des acides organiques : ainsi, on les observe fréquemment sous ces configurations. On peut classer les composés phénoliques en deux principales catégories : les flavonoïdes et les non-flavonoïdes. (Jean et al., 2005)

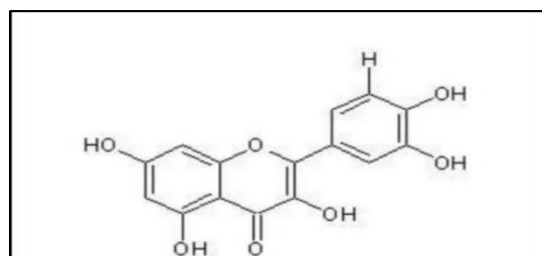


Figure 3: structure polyphénols (Colline et Crouzet, 2011).

II.2. Classification

Les polyphénols peuvent être catégorisés en divers groupes selon le nombre de cycles phénoliques et les composants structuraux reliant ces anneaux entre eux. On identifie donc les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tanins.

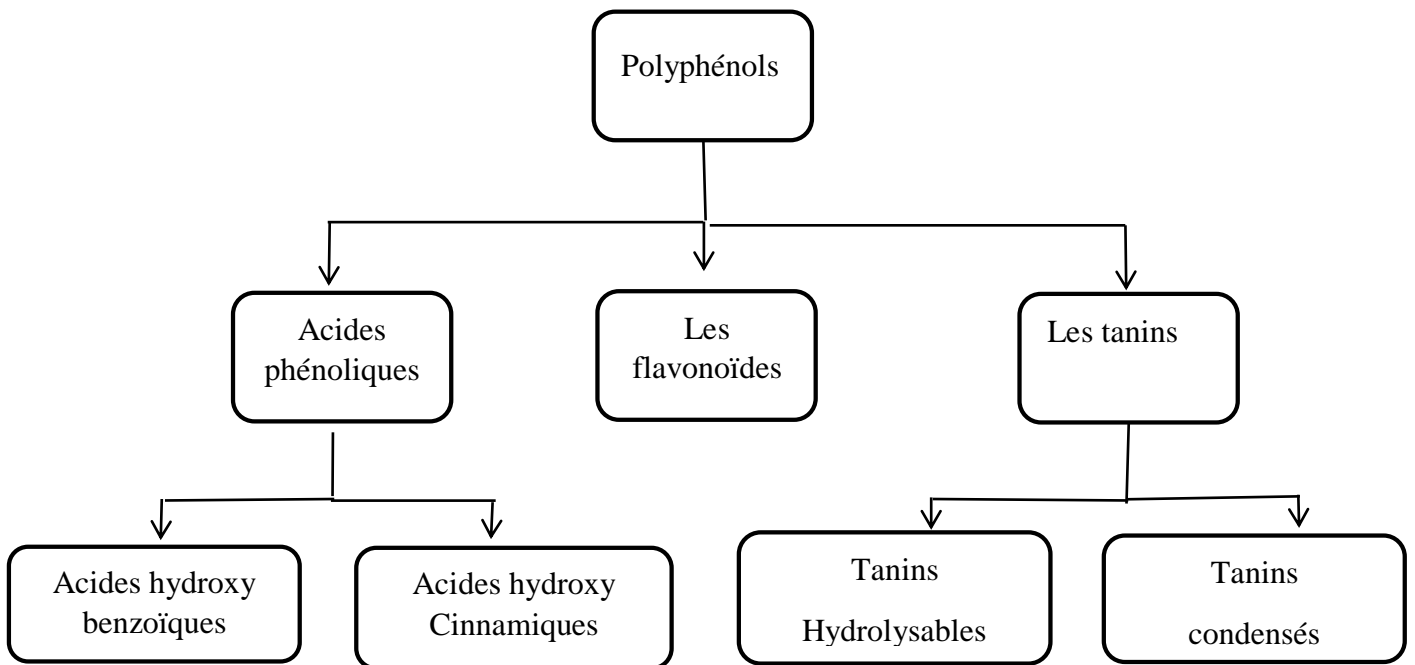


Figure 4: Classification simplifiée de polyphénols (Kumar *et al.*, 2019)

II.2.1. Acides phénoliques

Les acides phénoliques, aussi appelés acides-phénols. On distingue généralement deux classes majeures d'acides phénoliques : les dérivés de l'acide benzoïque qui ont une formule de base de type (C6-C1) et les dérivés de l'acide cinnamique (C6-C3) (Matou, 2019).

Les dérivés de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique sont (Kozarski *et al.*, 2015) :

- Les acides hydroxybenzoïques: tell que acide gallique, acide salicylique, acide vanillique et l'acide protocatéchique.
- Les acides hydroxycinnamiques : comme acide coumarique, acide cinnamique, acide caféique, acide férulique.

II.2.2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés naturels appartenant à la catégorie des substances phénoliques et se trouvent dans différentes parties de la plante, y compris les fruits, les légumes, les céréales, l'écorce, les racines, les tiges et les fleurs. (Panche *et al.*, 2016). Tous les flavonoïdes partagent une structure fondamentale de quinze atomes de carbone, composée de deux unités aromatiques ; deux cycles en C6 (A et B) connectés par un hétérocycle en C3. (Collin et Crouzet, 2011).

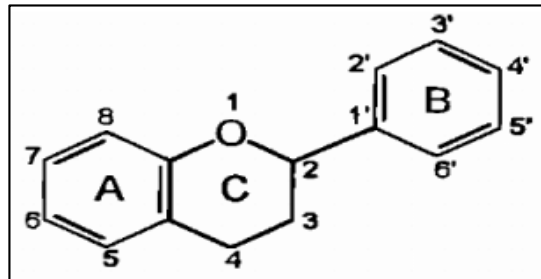


Figure 5: Structure de base des flavonoïdes (Collin et Crouzet, 2011).

Tableau 1: Groupes de flavonoïdes (Abotaleb *et al.*, 2019).

Groupe de flavonoïde	Structure
Flavanols	
Flavonols	
Flavanones	
Flavones	

Soflavones	
Anthocyanidins	

II.2.3. Les tanins

Faisant partie des composés phénoliques, les tanins se caractérisent par leurs spécificités chimiques et biologiques. On les trouve couramment dans différentes parties des plantes et ils jouent un rôle crucial dans la défense de la plante contre les prédateurs, y compris en tant que pesticides naturels. En outre, ils peuvent favoriser la croissance et le développement des plantes. (Mousavi *et al.*, 2019). Ils se divisent en deux groupes :

- a. **Tanins hydrolysables** : On les appelle tanins hydrolysables du fait de leur susceptibilité à l'hydrolyse chimique ou enzymatique. Ces substances proviennent de l'estérification de l'acide gallique avec un glucide, souvent le glucose, entraînant la création de tanins galliques. (Zeghad, 2018).
- b. **Tanins condensés** : On appelle aussi les tanins condensés des proanthocyanidines ou des tanins catéchiques. Il s'agit de polyphénols issus de la polymérisation d'unités monomériques de flavan-3-ol. (Manolaraki, 2011 ; Theophile, 2017).

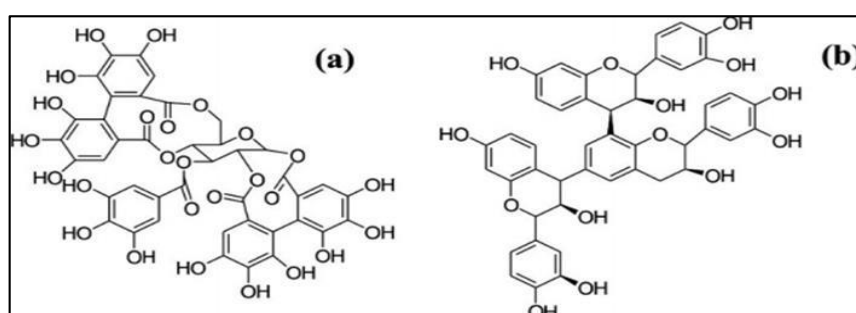


Figure 6: Structures chimiques des tanins : tanins hydrolysables (a) et tanins condensés (b) (Bayart, 2019).

II.3. Localisation dans la plante

On retrouve des composés phénoliques dans toutes les parties des plantes supérieures (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollens, fruits, graines et bois) et ils jouent un rôle dans divers processus physiologiques tels que la croissance cellulaire, la rhizogénèse, la germination des graines ou encore la maturation des fruits. **(Biozot et Charpentier, 2006)**.

Au niveau cellulaire, on observe une répartition majeure des composés phénoliques dans deux zones : les vacuoles et la paroi. Dans les vacuoles, les polyphénols sont liés à des sucres ou des acides organiques **(Winkel, 2004 ; Macheix et al., 2005)**. Sur le plan tissulaire, l'emplacement des polyphénols est associé à leur fonction au sein de la plante et peut être extrêmement spécifique **(Tomas et Espin, 2001 ; Cheynier et Sarni, 2006)**. La biosynthèse des polyphénols est observable dans divers organes **(Brzozowska et Hanower, 1976)** :

- Les racines produisent des coumarines et des flavonones.
- Les anthocyanes sont produits par les entre-nœuds et les boutons floraux.
- Les acides phénoliques sont formés par les tissus de tubercules.

On observe leur présence de manière quasi uniforme dans les tiges, les feuilles, les racines et les graines de la plante. **(Brzozowska et Hanower, 1976)**.

II.4. Méthode d'extraction des polyphénols

Le processus d'extraction des composés phénoliques à partir des plantes est une opération de récupération qui dépend de variables comme la température, le temps, l'exposition à l'oxygène et à la lumière, le pH, ainsi que la nature du solvant utilisé. **(Charis., 2018)**.

II.4.1. Extraction par solvant

La méthode implique une extraction directe de la matière végétale fraîche ou lyophilisée en utilisant un solvant adapté, à travers l'utilisation d'un extracteur ou d'un homogénéisateur pendant une durée déterminée, et cette extraction repose sur plusieurs techniques comme la décoction, l'infusion, la macération, l'extracteur de Soxhlet. **(Charis, 2018)**

II.4.2. Extraction par ultrasons

La technique d'extraction des composés bioactifs par ultrasons, considérée comme simple, efficace et peu onéreuse, présente une grande reproductibilité en un temps réduit. Bien plus rapide qu'une extraction de base par solvant. Elle se met en place aisément et consomme peu de solvant et d'énergie. Effectivement, le matériau est plongé dans l'eau ou dans le solvant tout en étant simultanément exposé aux effets des ultrasons. Elle est reconnue pour son utilité potentielle dans l'obtention d'huiles

essentielles (comme le carvone, les gingerols, l'huile d'amande...), de protéines (comme le soja), de polyphénols, d'anthocyanines, de saponines, de polysaccharides ainsi que la pasteurisation et la fabrication de produits laitiers (Azmir *et al.*, 2013).

II.4.3. Extraction assistée par micro-ondes

L'emploi du micro-ondes dans l'extraction de produits naturels a débuté à la fin des années 1980 et, grâce aux avancées technologiques, cette technique est devenue l'une des méthodes d'extraction les plus prisées et les plus lucratives existantes (Kashif *et al.*, 2017).

L'extraction assistée par micro-ondes fournit une transmission rapide d'énergie à un volume combiné de solvant et de matière végétale solide, suivie d'un chauffage ultérieur du solvant et de la matrice solide, de façon efficace et uniforme. Comme l'eau présente dans la matrice végétale capte l'énergie des micro-ondes, la surchauffe interne provoque une perturbation cellulaire qui favorise la désorption des produits chimiques de la matrice (Wang et Weller, 2006).

II.5. Propriétés biologiques de polyphénol

Les polyphénols, en particulier les flavonoïdes, possèdent la capacité d'interagir avec des enzymes ou des récepteurs cellulaires pour réguler leurs activités grâce à leur propriété antioxydante. Cette interaction joue un rôle crucial dans la protection contre diverses maladies telles que les tumeurs, les allergies, les inflammations et les infections. (Fleuriet *et al.*, 2005)

Ces remèdes naturels, du fait de leurs effets protecteurs, ont été employés comme thérapies pour des maladies telles que la maladie d'Alzheimer, les pathologies hépatiques et les désordres gastro-intestinaux. De plus, des recherches ont attesté de leur importance dans les réactions immunitaires et l'action antibactérienne, antivirale et antifongique. (Ghnimi, 2015).

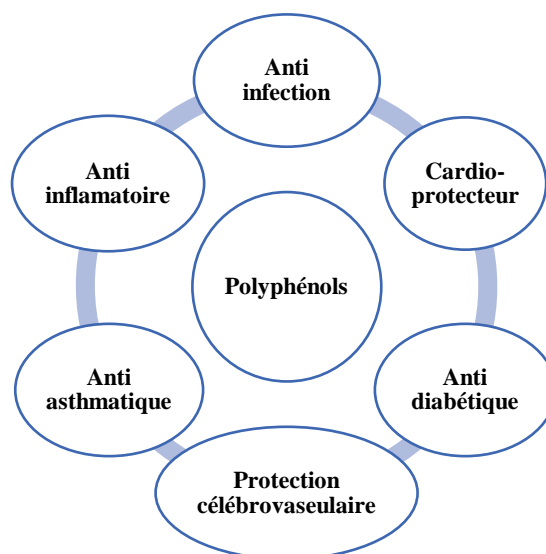


Figure 7: Le rôle des polyphénols sur la santé humaine. (Ganesan *et al.*, 2017).

III. L'inflammation

III.1. Définition

La réaction inflammatoire est un mécanisme physiologique de protection de l'organisme face à une agression qui entraîne une détérioration des tissus. Son rôle est de guider les molécules circulantes et les cellules du système immunitaire vers la zone de la lésion tissulaire, dans le but d'extraire ou d'isoler l'agent perturbateur du reste du corps et de favoriser une réparation des tissus aussi rapide que possible (**Winyard *et al.*, 2013**). L'inflammation est généralement un processus favorable. Elle peut parfois être nuisible en raison de l'agressivité de l'agent infectieux, de sa persistance, du lieu de l'inflammation, à cause d'une anomalie dans la régulation du processus inflammatoire, ou encore en raison d'une anomalie quantitative ou qualitative des cellules impliquées dans l'inflammation (**Medzhitov., 2008 ; Mittal *et al.*, 2014**).

III.2. Les Types de l'inflammation

L'inflammation est divisée en deux types selon la durée et la rapidité du processus inflammatoire, à savoir l'inflammation aiguë, physiologique et de courte durée. Toutefois, une inflammation aiguë non maîtrisée peut se transformer en chronique, ce qui pourrait provoquer diverses maladies inflammatoires chroniques (**Mansour., 2015**).

III.2.1. Inflammation aiguë

Les inflammations aiguës peuvent être traitées spontanément ou avec un soin, toutefois, elles peuvent avoir des répercussions si la dégradation des tissus est sévère. (**Copath., 2012**).

L'inflammation aiguë se divise en trois étapes distinctes (**Mansour., 2015**)

III. 2.1.1. Phase vasculaire (initiation)

Trois phénomènes sont présents dans cette phase :

a. La congestion active : Il s'agit d'une dilatation des vaisseaux artériolaires puis capillaires dans la région affectée. À une échelle locale, cela provoque une élévation de la circulation sanguine et un ralentissement de l'écoulement du sang. La congestion est rapidement déclenchée par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'intervention de médiateurs chimiques (**Patrice, 2014**).

b. L'œdème inflammatoire : découle d'une hausse de la pression hydrostatique causée par la dilatation des vaisseaux, mais principalement d'un accroissement de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'influence de médiateurs chimiques tels que l'histamine.

(**Rousselet *et al.*, 2005**)

c. Diapédèse des leucocytes

Il s'agit du déplacement des leucocytes hors de la microcirculation et de leur rassemblement dans la zone lésée (**Rousselet *et al.*, 2005**). Elle implique l'activation de molécules d'adhésion présentes sur

les cellules endothéliales et la surface des leucocytes. Les leucocytes traversent la paroi des vaisseaux pour se rendre sur le site de l'inflammation (Nadji et Wabont, 2019).

III.2.1.2. Phase cellulaire

Les premiers phénomènes vasculo-exsudatifs facilitent l'infiltration des leucocytes dans le site de l'inflammation, les polynucléaires étant les premiers à être recrutés (généralement dans les 6 heures). Par la suite, ils seront progressivement remplacés par les monocytes et macrophages dont le rôle est de fournir une détertion grâce à leur capacité de phagocytose. Ces derniers collaborent avec les lymphocytes et plasmocytes qui contribuent à la réponse immunitaire spécifique à l'antigène (Nathan, 2002). (Figure 9)

L'arrivée de ces cellules entraîne leur marginalisation initiale sur le lieu de l'agression en environ 30 minutes. C'est à ce moment-là qu'on pourra observer la présence de polynucléaires neutrophiles, qui se déposent le long des cellules endothéliales du lieu en question (Wagner et Roth, 2000). Les leucocytes produisent des pseudopodes qui se glissent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales et traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation temporaire induite par des enzymes (Rankin, 2004). Ces cellules passeront donc à travers la paroi en réponse à plusieurs agents attractifs tels que l'IL8, C5a et Leucotriène B4 (LTB4), dans le but d'absorber les éléments endommagés (Charles et al., 2010).

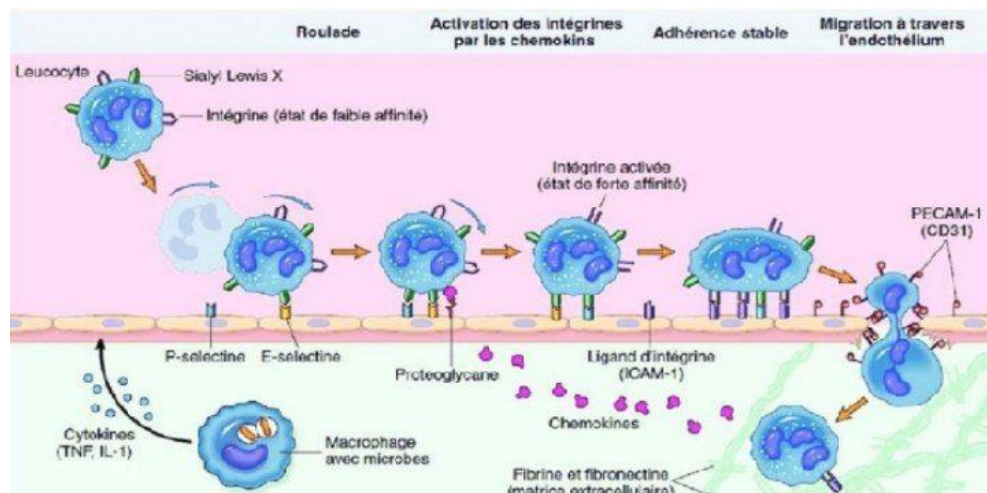


Figure 8: Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins lors de la réponse inflammatoire (Mury, 2018)

III.2.1.3. Phase de réparation (résolution)

Elle est caractérisée par le rétablissement de l'homéostasie après une agression mais, il est primordial d'interrompre d'abord la réaction immunitaire puis la restauration des tissus endommagés. Plusieurs médiateurs, tels que les cytokines anti-inflammatoires et l'apoptose des cellules inflammatoires,

jouent un rôle dans la cessation de l'inflammation. (**Eming et al., 2007**). Cependant, la réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales en remodelant les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine), mais si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu (**Eming et al., 2007**). Par conséquent, les fibrocytes et les fibroblastes, qui ont la capacité de synthétiser des protéines matricielles intercellulaires telles que le collagène, la fibronectine et la laminine, participent principalement à l'angiogenèse pour faciliter la régénération des tissus. Ainsi, le processus de l'angiogenèse est mis en pause, permettant à la réaction inflammatoire de se résorber (**Weill et al., 2003**).

III.2.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est le résultat d'une défaillance de l'inflammation aiguë. La continuité de l'inflammation entraîne des séquelles anatomiques et fonctionnelles qui caractérisent la sévérité des maladies inflammatoires chroniques. Le processus de la chronicité n'est pas constamment saisi. Ceci pourrait être lié à la persistance de l'agent infectieux. Cependant, il se peut que cette inflammation persiste même sans la présence d'aucun agent pathogène (**Hajjaj, 2016**)

III.3. Les Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires constituent un ensemble de médicaments qui luttent contre l'inflammation (rougeur, douleur, chaleur). Ils interviennent en inhibant la libération ou l'effet de certains médiateurs chimiques impliqués dans l'inflammation. Les médicaments anti-inflammatoires servent à interrompre ou ralentir le processus inflammatoire, à réduire ou atténuer les symptômes cliniques, et parfois même à guérir les lésions. Cependant, ils ne s'attaquent pas à la cause sous-jacente. (**Yakoubi, 2022**)

On distingue deux grands groupes des anti-inflammatoires :

III.3.1. Les anti-inflammatoires synthétiques

a. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) forment une large catégorie de traitements issus du cortisol, le principal glucocorticoïde (**Faure, 2009**).

Produits par les glandes surrénales, ils constituent la thérapie la plus efficace employée pour les affections inflammatoires chroniques comme l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les troubles inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immunes. Leur mécanisme d'action est le même que celui des glucocorticoïdes endogènes (**Kessel et al., 2019**)

Ils se fixent au récepteur des glucocorticoïdes présents dans le cytoplasme, ce qui provoque sa dimérisation et son déplacement vers le noyau où il se connecte à l'élément de réponse des gènes cibles. Cela entraîne une augmentation de la transcription des gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires, telles que la lipocortine-1 (également appelée annexine A1) et l'interleukine-10 (IL-10). Ces protéines exercent plusieurs effets inhibiteurs sur la cascade inflammatoire :

- La lipocortine-1 inhibe l'enzyme phospholipase A2, ce qui réduit la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Cela entraîne une diminution de la production de médiateurs inflammatoires dérivés de l'acide arachidonique, notamment les prostaglandines et les leucotriènes.
- Par ailleurs, l'interleukine-10 et d'autres facteurs anti-inflammatoires contribuent à inhiber l'expression de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires, telles que certaines cytokines (ex. TNF- α , IL-1 β , IL-6) et des molécules d'adhésion cellulaire (par exemple ICAM-1, VCAM-1), qui jouent un rôle dans le recrutement et l'activation des cellules immunitaires. (**Barnes, 1998 ; Heymonet, 2013**)

b. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments aux propriétés anti inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques (**Shaikh et al., 2015**).

L'action des AINS se base principalement sur l'inhibition compétitive, réversible ou pas, de la cyclooxygénase. Cette propriété partagée par tous les AINS entraîne une réduction de la production de prostaglandines, particulièrement la PGE2 et la PGI qui sont des médiateurs essentiels de l'inflammation. Cette activité contribue grandement à expliquer les caractéristiques pharmacologiques et thérapeutiques des AINS, ainsi qu'une partie de leurs effets indésirables en raison de leur rôle omniprésent et des fonctions physiologiques des prostaglandines de la cyclooxygénase. (**Nicolas et al., 2001**)

De plus, en cas de pathologie, la production excessive de prostaglandines contribue à l'inflammation (vasodilatation, accroissement de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs), tandis que sa production normale favorise l'homéostasie tissulaire. L'inhibition de la production de prostaglandines par les AINS est donc associée à des effets à la fois bénéfiques et nuisibles. (**Blain et al., 2000**).

III.3.2. Les anti-inflammatoires naturels

Ces molécules présentent un intérêt grandissant car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, avec moins d'effets secondaires (**Diallo, 2019**).

Les plantes possèdent des propriétés anti-inflammatoires grâce à leurs métabolites secondaires dotés de diverses activités biologiques, notamment les polyphénols et flavonoïdes, les stérols, les alcaloïdes, les saponines, les coumarines et terpènes. Ces composés bioactifs végétaux peuvent intervenir à divers stades de la réaction inflammatoire, en freinant le métabolisme de l'acide arachidonique, les processus de transduction du signal liés à l'activation des cellules inflammatoires, la production des cytokines pro-inflammatoires, entre autres... (**Kumar et al., 2013**).

IV. Présentation de la plante étudiée

IV . 1 . Description botanique

Rubus ulmifolius Schott. est une espèce végétale de la famille des Rosaceae , Globalement, il s'agit d'une plante fortement variable, très courbée et robuste, capable de former des buissons de ronces denses et étendus. Turion nettement anguleux, assez épais, rouge-violet bleuté, recouvert de manière dense par des poils en forme d'étoiles. Les feuilles présentent une face inférieure de couleur blanche et une face supérieure verte, composées de 5 folioles qui peuvent parfois être réduites à 4 ou 3) disposées en forme de doigts ou en forme de pédale (**Ferrez et Royer, 2015**).

Les fleurs ont généralement une couleur rose souvent intense et présentent des teintes rougeâtres, surtout à la base. Les aiguillons de l'inflorescence sont nombreux, répartis aux angles du turion, parfois manquants ou très dispersés ; ils sont robustes et incurvés en forme de crochet (**Ferrez et Bornand, 2019**)

Les fruits se distinguent par leur petite taille, leur allure séduisante noire et leur goût plaisant, légèrement acidulé (**Bellido et al., 2019**)



Figure 9: Tiges, fleurs, feuilles et fruits de *Rubus ulmifolius* s (**Photo originale., 2025**)

IV.2. Répartition géographique

Cette espèce *Rubus ulmifolius* s. est répandue dans le bassin méditerranéen, en Europe, en Asie et en Afrique du Nord (Fernandes., 2017).

IV.3. Nomenclature

Rubus ulmifolius est une plante qui pousse dans plusieurs régions d'Algérie. Il porte des noms variés selon les régions, en raison des différences linguistiques et culturelles. On le trouve souvent dans les zones montagneuses et humides (Davis, 1972).

- ✓ **Nom vernaculaire algérien** : Âlaieg (Ounaissia et al., 2019).
- ✓ **Nom vernaculaire français** : La ronce de mûre sauvage ou de mûre à feuilles d'orme (Lazli et al., 2019).
- ✓ **Nom amazigh** : Tassenante (Ait youcèf, 2006)
- ✓ **Nom anglais** : Elm-leaved Blackberry (Anonyme, 2002)

IV.4. Classification botanique de *Rubus ulmifolius* s.

Rubus ulmifolius Schott appartient à la Famille des Rosacées (Silva et al., 2021), sa classification botanique est comme indiquée dans le tableau suivant :

Tableau 2: Classification botanique de *Rubus ulmifolius* (Silva, et al., 2021)

Règne	Planta
Sous règne	Tracheobionta
Embranchement	Spermatophyta
Sous embranchement	Angiospermatophyta
Classe	Magnoliopsida, dicotylédon
Sous classe	Lédones
Ordre	Rosidae
Famille	Rosaceae
Genre	<i>Rubus</i>
Espèce	<i>Rubus ulmifolius</i> Schott

IV.5. Composition De *Rubus ulmifolius*

Cette plante renferme des flavonoïdes et des acides phénoliques. Ce dernier est principalement composé de l'acide caféique, de l'acide férulique, du laquercétine-3-O- glucuronide, du kaempférol-

3-O-β-D-glucuronide, de l'acide gallique et du tiliroside (**Panizzi et al., 2002**), ainsi que de l'acide ellagique (**Martini et al., 2009**). De plus, elle renferme des acides organiques, des tanins et des huiles essentielles (**Wada et al., 2002**) et elle joue un rôle crucial dans l'apport des éléments indispensables à une nutrition saine (**Schulz et al., 2019**).

Elle propose une vaste sélection de substances comme : les fibres alimentaires, les minéraux tels que le potassium, le sodium, le calcium, le magnésium et le manganèse, les vitamines, notamment l'acide ascorbique, communément appelé « vit C », Vitamine K, acide folique et vitamine B (**Pandey et al., 2013 ; Silva et al., 2019**).

IV.6. Utilisation thérapeutique

Dans la médecine traditionnelle, le *Rubus ulmifolius* Schottt est employé pour soigner divers troubles de la santé, entre autres les infections urinaires, les maux de gorge, les douleurs au ventre et la diarrhée. On utilise aussi les vertus anti-inflammatoires et antioxydants de la plante pour soigner des affections chroniques inflammatoires comme l'arthrite et le psoriasis. Des recherches initiales ont aussi démontré que *Rubus ulmifolius* S. pourrait être utile dans la prise en charge du diabète de type 2 et de l'hyperlipidémie (**Medini et al., 2020**).

Chapitre II

Matériel et méthodes



I. Matériel

I.1. Matériel végétal

I.1.1. Critères de choix de la plante

À la suite de recherches approfondies sur ses propriétés thérapeutiques et après consultation d'experts en phytothérapie concernant ses usages, cette plante *Rubus ulmifolius* s a retenu notre attention. Elle est couramment utilisée dans la région de Skikda pour ses vertus curatives, notamment en matière de cicatrisation. Ainsi, les critères retenus dans notre étude reposent sur plusieurs aspects, notamment : son utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement des troubles digestifs, des infections urinaires, de certaines affections cutanées, et surtout ses propriétés anti-inflammatoires avérées.

I.1.2. Récolte et préparation de la plante

La plante objet de notre étude *Rubus ulmifolius* a été récolté le 09 février 2025 dans la région de Aïn bouziene (Skikda). Elle a été identifiée par Dr. Hamel Tarek, professeur au département de Biologie, université de Badji Mokhtar Annaba.



Figure 10: Carte géographique montrant la région de Aïn bouziene

Les feuilles de *Rubus ulmifolius* s sont purifiées et déshydratées à l'abri des rayons lumineux et de l'humidité, à une température ambiante, dans un endroit bien ventilé pendant une 20 de jours. Après les avoir séchées, nous les avons minutieusement réduites en poudre à l'aide d'un mixeur électrique. La poudre est stockée dans des contenants jusqu'à son emploi.



Figure 11: Récolte et préparation de la plante (photos originales, 2025)

I.2. Matériel animal

L'expérience *in vivo* est effectuée sur des rats Albinos Wistar mâles, dont le poids varie entre 150 g et 250 g, fournis par l'Institut Pasteur d'Alger. Les animaux passent par une phase d'acclimatation de 15 jours dans des enclos où ils ont un accès illimité à l'eau et à la nourriture, au sein du département S.N.V de l'université du 20 août 1955 Skikda, Algérie.

I.3. Solutions de travail

Les solutions de travail employées dans nos études sont :

- Méthanol, Chlorure d'aluminium (AlCl₃), réactif de Folin
- Solution de carbonate de sodium à 2%
- Solution de lavage péritonéal : Na cl 0.9% stérile.
- Solution aspirine
- Solution de xylène pure.
- Solution turk k, préparée en mélangeant 1 ml de violet de gentiane avec 1ml d'acide acétique.

Le volume est complété à 100 ml avec de l'eau distillée.

- λ-carraghénane (1 %) : préparé dans du NaCl 0.9% stérile.

II. Méthodes

Ci-dessous un résumé de la méthode de travail adoptée dans ce mémoire :

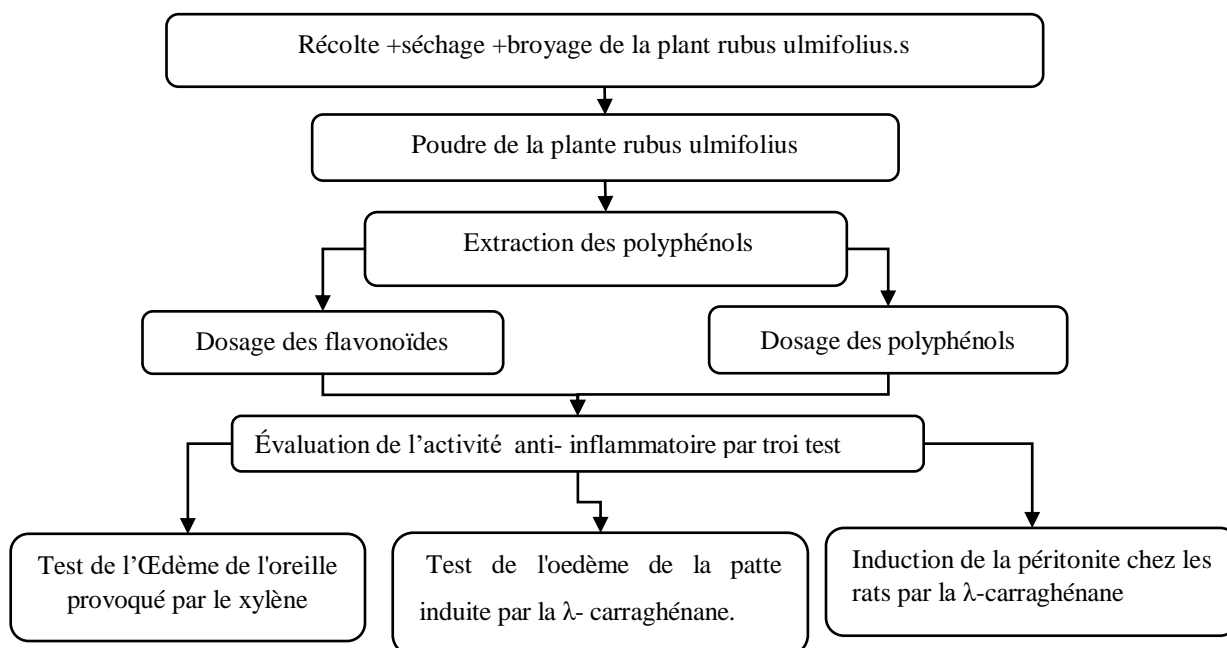


Figure 12: schéma générale du protocole d'étude expérimentale

II.1. Extraction des composés phénoliques

II.1.1. Principe

Le processus d'extraction des polyphénols totaux s'appuie sur l'emploi de solvants organiques via la méthode de « macération ». Pour obtenir une solution riche en composés phénoliques, le méthanol demeure le solvant d'extraction le plus efficace, en comparaison avec l'eau (Bonnaillie et al., 2012).

II.1.2. Mode opératoire

L'extraction des polyphénols totaux à partir des feuilles sèches de *Rubus ulmifolius* a été faite par une macération dans une solution hydro-méthanolique à 80% selon la méthode utilisée par Owen et Johns (1999).

Une quantité de 20 g de matière sèche finement broyée est macérée dans un volume de 200 ml de méthanol/eau. Le rapport matériel végétal / solvant étant de (1/10 g/ml) (Marston et Hotsmann, 2006). Le mélange est conservé à température ambiante sous agitation pendant 72h, avec renouvellement du solvant chaque 24h pour permettre une meilleure extraction des composés phénoliques. Après filtration à l'aide d'un papier filtre (Watman n°1) et un entonnoir, les filtrats combinés sont soumis à une évaporation en utilisant évaporateur rotatif à une température de 60°C. L'extrait obtenu, contenant principalement de l'eau est transféré dans un cristalliseur et mis dans une étuve à une température de 45°C pendant une semaine afin d'éliminer le maximum de solvant et de concentrer l'extrait. Les substances obtenues sous forme visqueuse sont stockées dans des boîtes de pétri à +4°C Jusqu'à utilisation ultérieure.

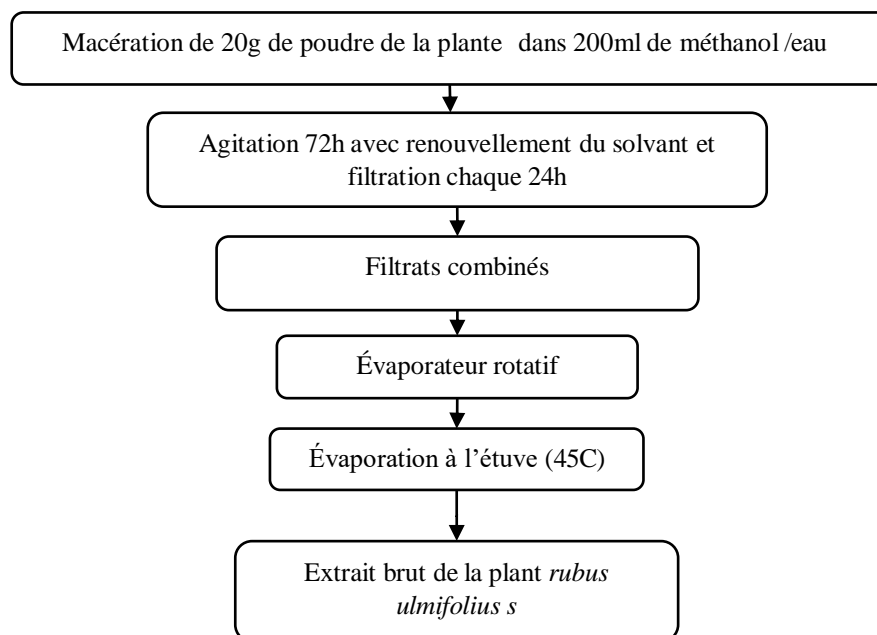


Figure 13: Les étapes d'extraction des polyphénols

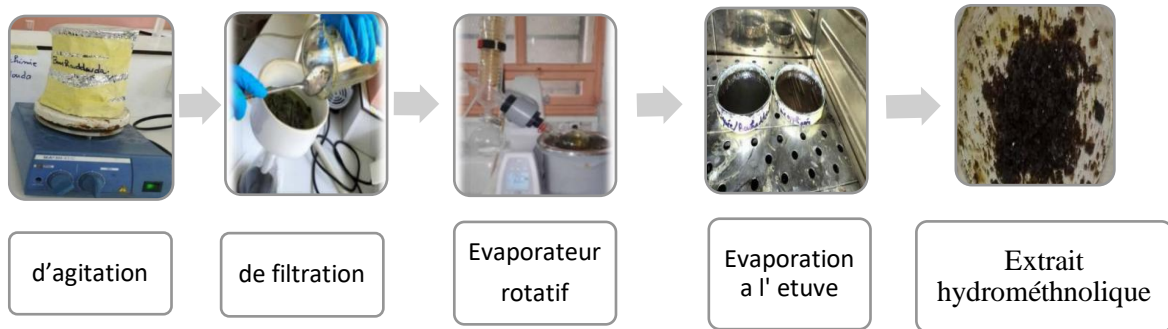


Figure 14:extraction des polyphénols (photos originales, 2025).

❖ **Calcul du rendement :**

Le rendement en extrait méthanolique (R) est le rapport entre la masse de l'extrait et la masse de la matière végétale utilisée. Il est calculé par la formule suivante :

$$Rdt(\%) = \left(\frac{P1}{P2}\right) * 100$$

P1 : poids de l'extrait après évaporation en g.

P2 : poids de la plante en g

II.2. Analyse quantitative de l'extrait brut

II.2.1 Dosage des phénols totaux

II.2.1.1. Principe

Selon la méthode colorimétrique, la teneur phénolique totale est déterminée avec un spectrophotomètre en utilisant le réactif de folin ciocalteu, qui est un acide de couleur jaune, il est constitué par un mélange de deux acides, d'acide phosphotungstique et l'acide phosphomolybdique. Lors de l'oxydation des polyphénols, le mélange d'acide phosphotungstique et l'acide phosphomolybdique est réduit, en un mélange d'oxyde bleu de tungstène et molybdène, ce dosage repose sur la quantification de concentration totale de groupement fonctionnel (groupement hydroxyle) présent dans l'extrait végétal. L'absorbance est mesurée à 760nm (Ali rachedi, 2018). L'intensité de la couleur, donc l'absorption, est proportionnelle aux taux des composés phénoliques oxydés et présents dans les extraits végétaux (Boizot et charpentier., 2006)

II.2.1.2. Mode opératoire

Le taux de polyphénols des extraits méthanoliques est déterminé par spectrophotométrie selon la méthode de Folin-Ciocalteu (**Slinkard et Singleton, 1977**).

En premier lieu, 100 µl de solution d'extrait contenant 1mg d'extrait végétal sec sont placés dans une fiole jaugée. 46 ml eau distillée et 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu sont ajoutés, le mélange est agité puis incubé à température ambiante pendant 3 minutes, ensuite 3 ml Na₂CO₃ à 2% sont ajoutés au mélange.

Les polyphénols totaux sont déterminés après 2h d'incubation à température ambiante par lecture de l'absorbance à 760nm, le témoin étant 100µl méthanol sans extrait.

Une courbe d'étalonnage est réalisée dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique avec des concentrations allant de 1000 µg à 0 µg/ml.

Les teneurs en polyphénols totaux sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g extrait). Les tests sont réalisés en triplicata.

II.2.2. Dosage des Flavonoïdes

II.2.2.1. Principe

Le dosage des flavonoïdes totaux est basé sur un test colorimétrique utilisant le trichlorure d'aluminium AlCl₃ avec lequel ils forment des complexes acides stables soit avec le carbonyle (C=O) en position C-4, soit avec le groupe hydroxyle en C-3 ou C-5 des flavones et des flavonols. Ces complexes absorbent à 430 nm et la comparaison de l'absorbance observée à celle obtenue par un étalon de quercétine de concentration connue permet d'évaluer la teneur totale en flavonoïdes (**Chang et al., 2002**).

II.2.2.2. Mode opératoire

La détermination des flavonoïdes est effectuée par la méthode du trichlorure d'aluminium (AlCl₃) (**Bahorun et al., 1996**). Dans des tubes à essai, on mélange 1 ml solution méthanolique d'extrait avec 1 ml de solution d'AlCl₃ (2%) et 2ml de méthanol. Après 30 min d'incubation à température ambiante et à l'abri de la lumière, la lecture des absorbances est faite à 430 nm contre un blanc préparé en mélangeant 3ml de méthanol avec 1ml de solution AlCl₃. La concentration des flavonoïdes est calculée à partir de l'équation de régression d'une courbe d'étalonnage de la quercétine réalisée dans les mêmes conditions opératoires en utilisant des concentrations allant de 1000 µg à 0 µg/ml. Les résultats du dosage sont exprimés en mg équivalent de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g extrait). Les tests sont réalisés en triplicata.

II.3. Etude *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire

Dans cette étude, nous avons examiné l'effet anti-inflammatoire de l'extrait de plante *Rubus ulmifolius* en utilisant divers modèles d'inflammation expérimentale chez le rat, notamment l'œdème de l'oreille provoqué par le xylène, l'œdème de la patte induite par la λ - carraghénane et péritonite induite par la λ -carraghénane.

II.3.1. Test de l'Œdème de l'oreille provoqué par le xylène

Le xylène induisant un œdème de l'oreille a servi de modèle d'inflammation aiguë expérimentale chez le rat selon la méthode décrite par **Atta et Alkofahi (1998)** à laquelle certaines modifications ont été introduites pour examiner l'effet anti-inflammatoire de l'extrait *Rubus ulmifolius*.

Des rats Albinos Wistar mâles pesant entre 150 et 250 g, sont mis à jeun pendant 18 heures avant l'expérimentation. L'extrait à tester est administré par voie orale à une dose de 400 mg/kg, une heure avant l'induction de l'inflammation. Celle-ci est provoquée par l'application de 60 μ l de xylène pur sur les faces interne et externe de l'oreille droite de chaque rat.

Dans cette étude les rats ont été répartis en 4 groupes :

Groupe Témoin (-) : Les rats reçoivent l'injection de NaCl 0.9% stérile et aucun autre traitement.

Groupe Contrôle (+) : Les rats ont reçu 60 μ l de xylène et ne sont traité par aucune substance.

Groupe test : Les rats ont reçu une administration orale de la solution de *Rubus ulmifolius* à raison de 400mg/kg une heure avant l'exposition au xylène.

Groupe de référence : Les rats ont reçu une administration orale de la solution d'aspirine à raison de 400mg/kg une heure avant l'application du xylène.

L'épaisseur des oreilles droite et gauche des rats a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse numérique, avant l'application du xylène (t_0), puis toutes les heures pendant quatre heures (t_1 , t_2 , t_3 et t_4) après son administration. Une augmentation de l'épaisseur auriculaire est considérée comme un indicateur du développement de l'inflammation.



Figure 15: Test de l'Œdème de l'oreille induit par le xylène (**Photos originales, 2025**).

II.3.2. Test de l'œdème de la patte induite par la λ - carraghénane

L'œdème de la patte induit par la λ - carraghénane a été utilisé comme modèle d'inflammation expérimentale aigue chez le rat pour évaluer l'effet anti-inflammatoire d'extrait de *Rubus ulmifolius* selon la méthode décrite par (Maity et al., 1998) à laquelle certaines modifications ont été introduites. Des rats Albinos Wistar mâles pesant entre 150 à 250g sont maintenus à jeun pendant 18h avant le test. Pour cela, l'extrait a été administré aux rats par voie orale (400 mg/kg) une heure avant l'induction de l'inflammation par injection de 0.1.ml de solution de λ -carraghénane (1%) sur la patte droite de chaque rat.

Dans cette étude, quatre groupes de 6 rats ont été formés comme suit :

Groupe Témoin (-) : Les rats reçoivent l'injection de NaCl 0.9% stérile et aucun autre traitement.

Groupe Témoin (+) : Les rats ont reçu l'injection de λ -carraghénane et ne sont traités par aucune substance.

Groupe test : Les rats ont reçu 400mg/kg de la solution de *Rubus ulmifolius* par voie orale, une heure avant l'injection de λ -carraghénane

Groupe Référence : Les rats ont reçu (400 mg/kg) de la solution d'aspirine par voie orale, une heure avant l'injection de λ -carraghénane

L'épaisseur des deux pattes (droite et gauche) des rats est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse digital (**figure 17**) avant l'injection de λ -carraghénane (t_0) et toutes les 60 minutes durant 4h (t_1 , t_2 , t_3 et t_4) après administration du λ -carraghénane. L'augmentation de l'épaisseur étant indicateur de l'inflammation de la patte



Figure 16: Test l'œdème de la patte induite par la λ - carraghénane (photos originales, 2025).

II.3.3. Induction de la péritonite chez les rats par la λ -carraghénane

L'efficacité anti-inflammatoire de l'extrait des feuilles de *Rubus ulmifolius* examiné est également mesurée par le test de la péritonite provoquée par la λ -carraghénane chez les rats, en suivant la procédure établie par **Prekar et al.,2015**, à laquelle quelques ajustements ont été apportés. L'injection de 0.2ml de solution de λ -carraghénane (1%) dans la cavité péritonéale des rats, qu'ils aient reçu ou non un traitement approprié, entraîne une péritonite. Avant le test, rats Albinos Wistar mâles pesant entre 150et 250g sont mis à jeun pendant une durée de 18 heures. On constitue quatre groupes de six rats chacun de la manière suivante :

Groupe témoin (-) : Les rats reçoivent une injection intra-péritonéale de solution saline stérile à 0,9 % (NaCl), sans administration de traitement complémentaire.

Groupe témoin (+) : L'inflammation a été induite chez les rats par une injection intra-péritonéale de λ -carraghénane, sans administration d'agent anti-inflammatoire.

Groupe test : Administration par voie orale (gavage) d'une solution d'extrait de *Rubus ulmifolius* à 400mg/kg une heure avant l'induction de la péritonite par une injection intra-péritonéale de λ -carraghénane.

Groupe de référence : Administration par voie orale de 400 mg/kg de la solution d'aspirine une heure avant l'induction de la péritonite.

Quatre heures après l'administration de la λ -carraghénane, les rats sont euthanasiés par asphyxie au chloroforme, suivie immédiatement de l'ouverture de la cavité péritonéale qui sera rincée avec 3 ml d'une solution saline stérile à 0,9 % (NaCl) (Figure18). Le liquide de lavage péritonéal est récupéré à l'aide d'une micropipette, puis coloré avec la solution de Türk. Il est ensuite déposé sur une lame de Malassez pour effectuer le comptage des neutrophiles.

Le nombre de leucocytes est calculé selon la formule suivante :

$$Nbr = N * F * 1000 * V$$

Nbr : nombre total de leucocyte.

N : nombre de leucocyte par champs de lecture.

V : volume du liquide aspiré depuis la cavité péritonéale.

F : Facteur de dilution



Figure 17: test de la péritonite induit par la λ -carraghénane (photos originales, 2025).

Chapitre III

Résultats et discussion



III.1. Extraction des composés phénoliques

La macération de la plante *Rubus ulmifolius* dans le méthanol permet d'extraire les composés phénoliques. Après filtration et obtention du filtrat, celui-ci est évaporé dans une étuve afin d'obtenir un extrait méthanolique visqueux, marron à odeur prononcée.

Le rendement de l'extrait méthanolique de *Rubus ulmifolius* a été estimé à **25,9 %**, ce qui constitue un excellent résultat. Ce rendement dépasse nettement ceux rapportés dans des études antérieures, notamment celle de **Benghima (2020)**, qui avait obtenu un rendement de 19,05 % pour une population provenant de la région de Tlemcen, ainsi que celle d'**Ivona et al. (2016)**, qui avaient enregistré un rendement de 10,62 % pour des échantillons issus de la région de Belgrade. Cette variation de rendement pourrait s'expliquer par des différences dans les conditions de culture, les méthodes d'extraction appliquées, les caractéristiques génétiques propres à chaque population de *Rubus ulmifolius*, ainsi que par les conditions climatiques locales. En effet, des facteurs tels que la température, l'humidité, la pluviométrie ou l'ensoleillement peuvent influencer le métabolisme secondaire des plantes et, par conséquent, la quantité de composés extraits (**Yang et al., 2018**).

Le rendement élevé observé dans notre étude met en évidence le potentiel de cette variété comme source prometteuse de composés bioactifs, soulignant son intérêt pour des applications pharmacologiques.

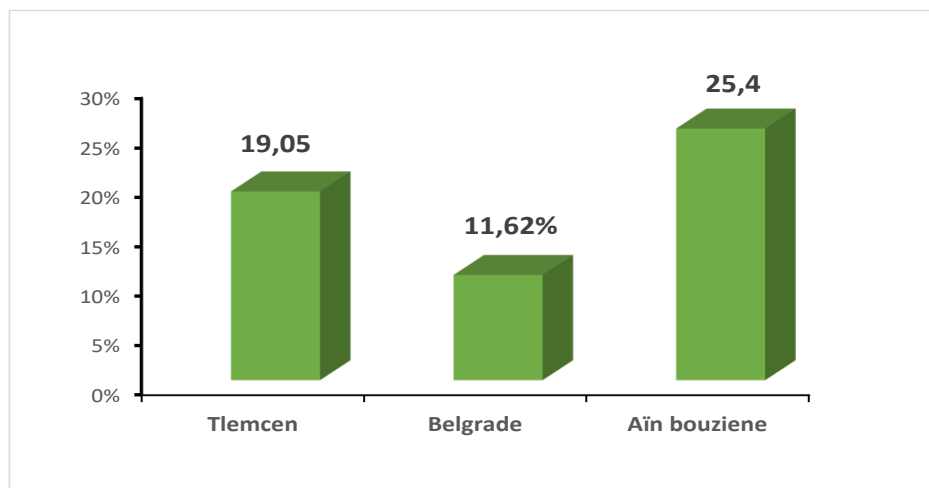


Figure 18: Histogramme des variations des rendements de trois régions différentes

III.2. Analyse quantitative de l'extrait brut

III.2.1. Dosage des polyphénols totaux

La teneur en polyphénols totaux est déterminée par la méthode de Follin Ciocalteu. L'acide gallique a été utilisé comme standard. L'absorbance a été lue à une longueur d'onde de 760 nm.

Le contenu en polyphénols totaux est déterminé à partir de l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage réalisée avec l'acide gallique à différentes concentrations (figure 20). Les résultats sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique (EAG) par g d'extrait.

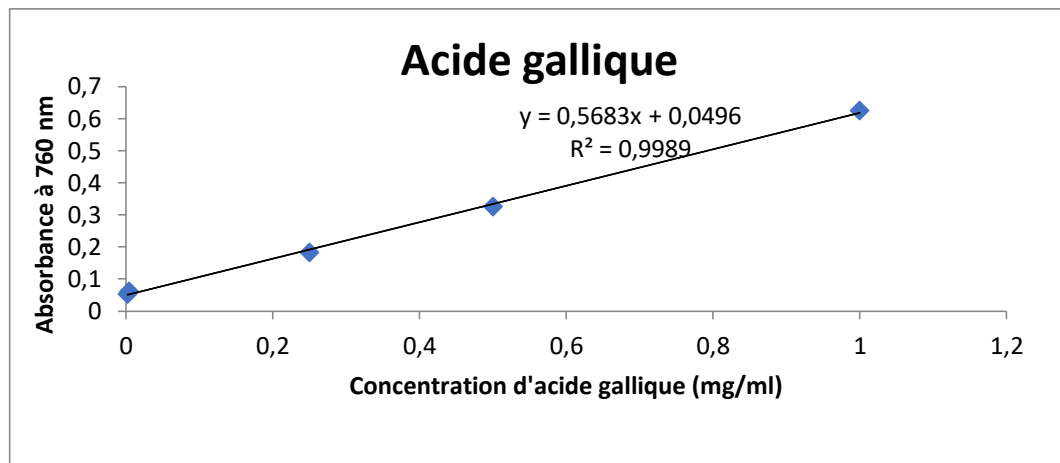


Figure 19: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique

La teneur en polyphénols totaux de l'extrait méthanolique de *Rubus ulmifolius* a été estimée à **25,4 ± 0,018 mg EAG/g**, témoignant de la richesse de cet extrait en composés phénoliques. Cette valeur est significativement plus élevée que celle rapportée par **Dall'Aqua et al. (2008)** pour la même espèce, soit $27,6 \pm 0,8$ mg EAG/g de poids sec. En revanche, elle reste nettement inférieure aux résultats obtenus par **Luis et al. (2011)**, qui ont rapporté une concentration de $167,6 \pm 6,1$ mg EAG/g de poids sec. Aussi, l'étude menée par **Ivona et al. (2016)** sur les feuilles de *Rubus* récoltées dans la région de Belgrade a révélé une teneur de $277,19 \pm 2,04$ EAG mg/g. , tandis que celles issues de la région de Cer affichaient une concentration encore plus élevée, atteignant $341,14 \pm 3,01$ mg/g

De manière générale, la teneur en polyphénols d'un extrait végétal peut varier en fonction de plusieurs facteurs, notamment le type de solvant utilisé, le protocole d'extraction appliqué, les caractéristiques biologiques comme le génotype, ainsi que les conditions environnementales telles que l'exposition aux rayonnements UV, la température, ou encore le stade de développement de la plante (**Hayouni et al., 2007**)

III.2.2. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl₃).

Une couleur jaunâtre est formée après l'addition de la solution d'AlCl₃ à l'extrait, cette coloration relèvera la présence des flavonoïdes dans l'extrait analysé. L'absorbance a été lue à une longueur d'onde de 430 nm. La concentration des flavonoïdes est calculée à partir de la gamme d'étalonnage établie avec la quercétine et les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalent de quercétine par un gramme d'extrait (mg EQ/g). (Koné et al., 2017)

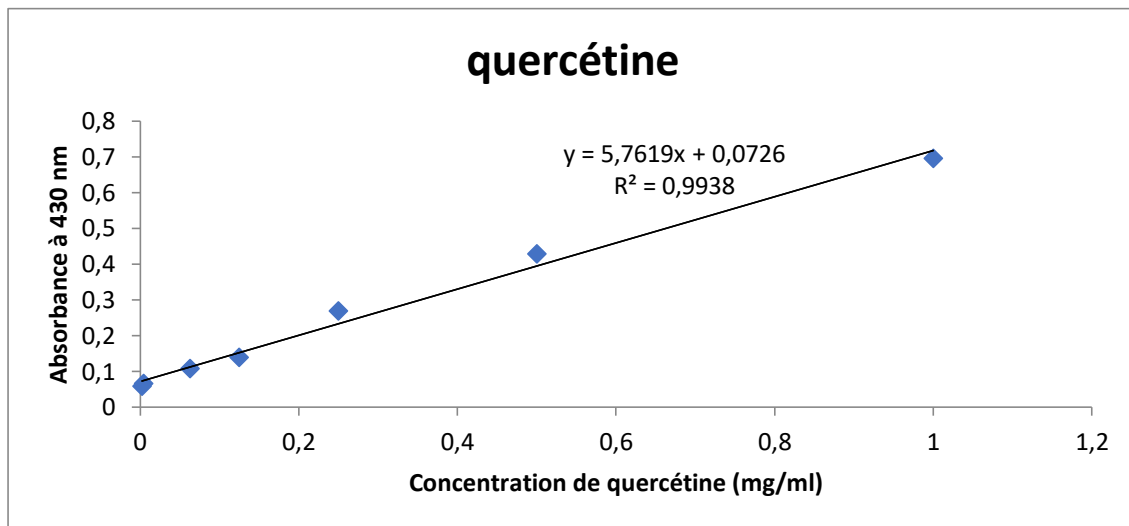


Figure 20: Courbe d'étalonnage de la quercétine

La teneur en flavonoïdes de l'extrait méthanolique de *Rubus ulmifolius* a été estimée à $3,4 \pm 0,05$ mg EQ/g d'extrait. Ce résultat est nettement inférieur à ceux rapportés par Ivona et al. (2016), qui ont évalué la teneur en flavonoïdes des feuilles de *Rubus* récoltées dans la région de Belgrade à $36,74 \pm 0,47$ mg EQ/g, et à $30,97 \pm 0,76$ mg EQ/g. pour celles provenant de la région de Cer. Cette variation des concentrations peut être attribuée à la localisation géographique des échantillons, ces différences environnementales pouvant influencer la composition chimique des plantes, même au sein de la même espèce.

III.3. Étude *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-méthanolique de *Rubus ulmifolius* Schott. Pour ce faire, trois modèles expérimentaux d'inflammation aiguë ont été utilisés chez le rat : l'œdème de l'oreille induit par le xylène, l'œdème de la patte provoqué par la λ -carraghénane, ainsi que la péritonite aiguë induite par injection intrapéritonéale de λ -carraghénane.

III.3.1. Effet de l'extrait sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène

Tous les rats ayant reçu une application de xylène sur l'oreille droite ont présenté des signes cliniques caractéristiques d'une inflammation aiguë, notamment une rougeur, un gonflement, une élévation locale de la température et une sensibilité au toucher. Le volume de l'œdème a été mesuré au niveau de l'oreille droite de chaque animal à l'aide d'un pied à coulisse digital, afin de quantifier l'inflammation induite par l'application de xylène.

Dans notre étude, les résultats obtenus montrent une différence significative entre tous les groupes étudiés

Ainsi, les résultats obtenus pour le groupe contrôle positif montrent que l'épaisseur de l'oreille avant l'application de xylène était de $0,43 \pm 0,03$ mm. Une heure après l'induction de l'inflammation, une augmentation significative de l'épaisseur a été observée, atteignant un maximum de $0,63 \pm 0,03$ mm. Quatre heures après l'application, l'inflammation avait partiellement régressé, avec une épaisseur mesurée à $0,46 \pm 0,02$ mm (Figure 22)

Chez les rats traités par voie orale avec la solution de l'extrait de *Rubus ulmifolius*, l'épaisseur de l'oreille avant induction de l'inflammation était de $0,41 \pm 0,01$ mm. Une heure après l'application de xylène, une augmentation modérée a été observée, atteignant $0,51 \pm 0,02$ mm. L'œdème a ensuite diminué progressivement, pour retrouver une épaisseur initiale de $0,41 \pm 0,01$ mm au bout de 4 heures (Figure 22). Le pourcentage d'inhibition de l'inflammation à ce stade a été estimé à 99 %, traduisant une efficacité anti-inflammatoire remarquable de l'extrait testé.

En revanche, chez les rats traités par l'aspirine, l'épaisseur de l'oreille avant l'application de xylène était de $0,42 \pm 0,01$ mm. Elle atteint un pic inflammatoire après une heure, avec une valeur de $0,49 \pm 0,02$ mm, avant de revenir à $0,42 \pm 0,01$ mm au bout de 4 heures (Figure 22). Le pourcentage d'inhibition observé à ce stade est également estimé à 99 %, indiquant une efficacité comparable à celle de l'extrait testé.

Ces résultats démontrent que l'extrait hydro-méthanolique de *Rubus ulmifolius* exerce une activité anti-inflammatoire très significative, avec une inhibition comparable à celle de l'aspirine ($p < 0,01$).

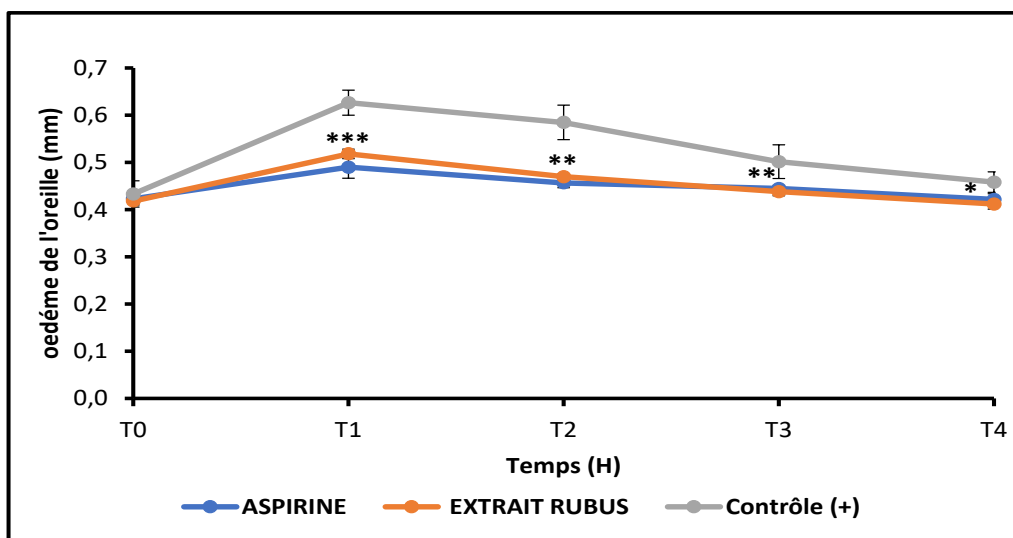


Figure 22 : Évolution de l'épaisseur de l'oreille (en mm) après induction de l'œdème par le xylène, en fonction du temps, chez les rats traités par voie orale avec la solution testée. Les données sont exprimées en moyenne \pm SEM (n = 6). Les différences statistiques par rapport au groupe contrôle positif ont été évaluées à l'aide du test de Student : *** si $p < 0,001$; ** si $p < 0,01$; * si $p < 0,05$.

- En effet, l'utilisation du xylène sur l'oreille provoque une accumulation de liquide, entraînant ainsi la création d'un œdème caractéristique de l'inflammation aiguë. Ce phénomène est causé par la vasodilatation, l'infiltration des leucocytes polynucléaires dans les tissus, une hausse de l'IL-1 β et la formation de l'œdème, sans oublier l'intensification de l'activité de la myélopéroxydase et celle de la PLA2 (Ravelo et al., 2011). La PLA2 provoque l'hydrolyse des phospholipides présents dans les membranes cellulaires en acides aminés, qui jouent un rôle clé dans la production des PG et LT, constituant ainsi la phase initiale de la réponse inflammatoire.

Les rats traités par voie orale avec *Rubus ulmifolius* ont montré une réduction significative de l'œdème auriculaire induit par le xylène. Cet effet pourrait être attribué aux polyphénols présents dans les feuilles de *Rubus ulmifolius*. Assurément, les polyphénols sont réputés pour leurs propriétés anti-inflammatoires (Fiorini et al., 1998 ; Paulina et al., 2024) et pourraient intervenir à divers stades du processus inflammatoire.

III.3.2. Effet de l'extrait de *Rubus ulmifolius*.S sur l'œdème de la patte induit par la λ – carraghénane :

Tous les rats ayant reçu une injection de λ -carraghénane dans la patte droite ont présenté des signes caractéristiques d'une inflammation aiguë, notamment une rougeur, une irritation, une douleur, une sensation de brûlure, ainsi qu'un gonflement localisé. L'intensité de l'œdème a été quantifiée en

mesurant l'épaisseur de la patte enflammée de chaque animal à l'aide d'un pied à coulisse digital. Les résultats de notre étude ont révélé des différences significatives entre les groupes expérimentaux. Dans le groupe contrôle positif, l'épaisseur de la patte avant l'injection de λ -carraghénane était d'environ $2,5 \pm 0,22$ mm. Après l'injection, l'inflammation a progressivement augmenté pour atteindre un maximum de $6,70 \pm 0,63$ mm à la fin de l'expérience (Figure 23).

Chez les rats ayant reçu par gavage oral l'extrait de *Rubus ulmifolius*, l'épaisseur de la patte mesurée avant l'induction de l'inflammation était de $3,12 \pm 0,06$ mm. Deux heures après l'injection de λ -carraghénane, l'œdème a atteint son maximum avec une valeur de $4,79 \pm 0,17$ mm, puis a progressivement régressé pour atteindre $3,46 \pm 0,11$ mm après quatre heures (Figure 23). Ce résultat correspond à un taux d'inhibition de 92 %, traduisant une inhibition marquée de la réponse inflammatoire.

En revanche, chez les rats traités à l'aspirine, l'épaisseur initiale de la patte était de $2,70 \pm 0,21$ mm et a augmenté progressivement pour atteindre $4,80 \pm 0,64$ mm après quatre heures. Le pourcentage d'inhibition observé dans ce groupe a été estimé à 49 % par rapport au groupe contrôle positif, suggérant une activité anti-inflammatoire plus modérée comparée à celle de l'extrait de *Rubus ulmifolius*.

Les résultats confirment donc que l'extrait de *Rubus ulmifolius* présente une très forte activité anti-inflammatoire ($p < 0,01$) (Figure 23)

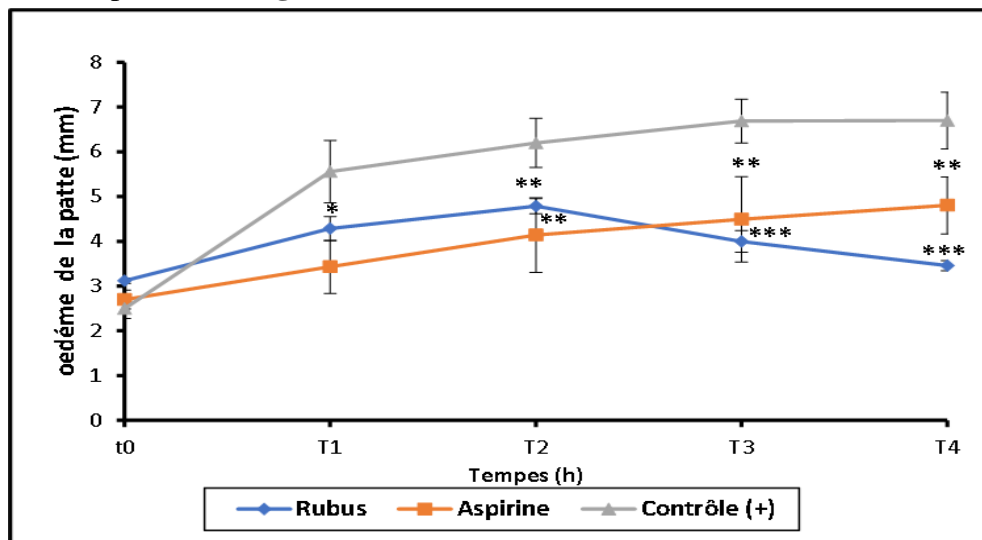


Figure 23 : Évolution de l'épaisseur de la patte (en mm) après induction de l'œdème par injection de λ -carraghénane à 1 %, en fonction du temps, chez les rats traités par voie orale avec la solution de *Rubus ulmifolius*. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM (n = 6). Les différences statistiques par rapport au groupe contrôle positif ont été analysées à l'aide du test t de Student : ***p < 0,001 ; **p < 0,01 ; *p < 0,05.

➤ L'injection de λ -carrageenan entraîne la diffusion de divers médiateurs chimiques qui sont à l'origine du processus inflammatoire (Skerget et al., 2005). Ce processus s'effectue en deux phases : la phase initiale (une ou deux heures après l'injection) est provoquée par l'effet de médiateurs chimiques comme l'histamine, la sérotonine et la bradykinine sur la perméabilité des vaisseaux sanguins (Yousuf et al., 2013). La deuxième phase se distingue par la sécrétion de prostaglandines et d'oxyde nitrique, générés par la cyclo-oxygénase (COX) et l'oxyde nitrique synthase (iNOS) au sein des tissus. (Aliyu et al., 2015). Ces médiateurs amplifient la perméabilité des capillaires au lieu de l'inflammation et favorisent le passage de l'exsudat du système circulatoire vers l'espace interstitiel, entraînant un œdème localisé qui, par conséquent, génère une sensation de douleur (Rousselet et al., 2005).

Il est probable que les composés phénoliques présents dans l'extrait soient à l'origine de l'activité anti-inflammatoire observée, en raison de leur capacité à inhiber certaines enzymes impliquées dans les processus inflammatoires, telles que les cyclo-oxygénases (Skerget et al., 2005). Les flavonoïdes, en particulier, sont connus pour leur aptitude à inhiber la prostaglandine synthétase, une enzyme clé dans la biosynthèse des médiateurs pro-inflammatoires (Kumar et Kumud, 2010). Ces observations suggèrent que l'extrait de feuilles de *Rubus ulmifolius* exerce une inhibition marquée des cyclo-oxygénases, ce qui pourrait expliquer la réduction significative de la production de prostaglandines (Ouédraogo et al., 2012).

III.3.3. Effet de l'extrait sur la péritonite induite chez le rat par la λ -carraghénane :

Ce test repose sur l'induction d'une péritonite aiguë chez le rat par injection de λ -carraghénane, servant de modèle expérimental pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait hydro-méthanolique de *Rubus ulmifolius* Schottt. Le nombre de leucocytes présents dans la cavité péritonéale est mesuré quatre heures après l'induction de la péritonite

Le liquide de lavage péritonéal des rats du groupe contrôle positif, ayant reçu une injection intrapéritonéale de λ -carraghénane uniquement, présentait une infiltration importante de neutrophiles. Le nombre de ces cellules a été estimé à environ 291×10^6 neutrophiles dans la cavité péritonéale (Figure 24).

L'administration orale de la solution de l'extrait de *Rubus ulmifolius* Schottt a entraîné une diminution marquée du nombre de neutrophiles dans la cavité péritonéale. Ainsi, chez les rats traités, on a observé environ $32,53 \times 10^6$ neutrophiles, correspondant à un taux d'inhibition de l'inflammation de près de 89 % par rapport au contrôle positif (Figure 24).

En comparaison, les rats ayant reçu de l'aspirine ont présenté environ $44,33 \times 10^6$ neutrophiles, avec un taux d'inhibition estimé à 85 % (Figure 24).

Cette comparaison montre que l'extrait de *Rubus ulmifolius* exerce une activité anti-inflammatoire très significative, avec une différence hautement significative ($p < 0,001$) par rapport au groupe contrôle positif. L'effet induit par l'extrait de *Rubus ulmifolius* s'est révélé plus marqué que celui de l'anti-inflammatoire de référence

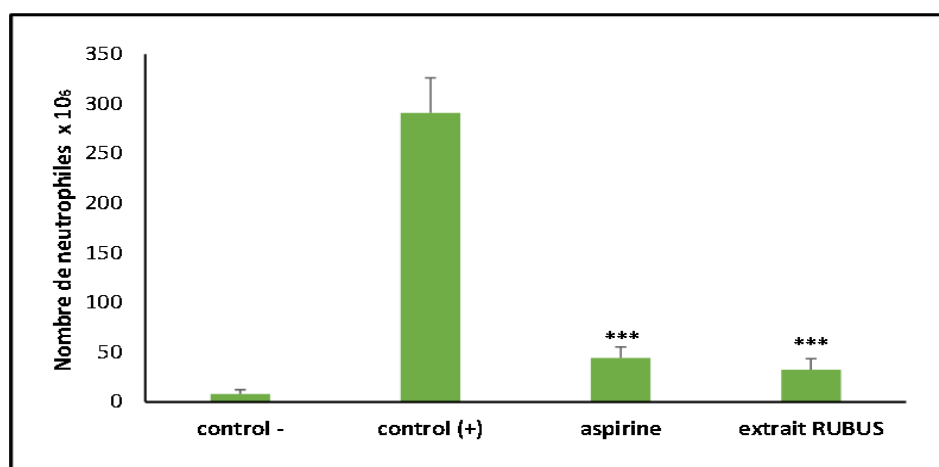


Figure 24 : Effet de la solution de l'extrait de *Rubus ulmifolius* schottt sur le nombre de leucocytes recrutés au niveau de la cavité péritonéale après l'injection de 0.2ml de la λ -carraghénane 1% en IP. Les rats sont traités par 1 ml de l'extrait de *Rubus ulmifolius* schottt de par voie orale. Les histogrammes représentent la moyenne ($n=6$) \pm SEM; ** : $p < 0.001$ (test de student).

- L'activité anti-inflammatoire observée pourrait être attribuée à la présence de composés bioactifs capables d'interférer avec la production ou l'action des médiateurs chimiques impliqués dans la réponse inflammatoire, notamment au niveau de la cavité péritonéale des rats. En effet, les polyphénols présents dans l'extrait pourraient agir comme antagonistes de médiateurs tels que l'histamine, la sérotonine, la bradykinine, ainsi que sur la biosynthèse des prostaglandines (**Nour Yahfoufi, 2018**). D'autres recherches ont également indiqué que les flavonoïdes pourraient inhiber le déplacement des leucocytes en entravant leur attachement à la paroi vasculaire (**Middleton et al., 1968 ; Manthey et al., 2000**), ainsi que l'inhibition de la production de l'IL-1 et du TNF- α , qui sont les principaux stimulateurs de l'expression des molécules adhésives sur la paroi vasculaire (**Cho et al., 2000**). Cela engendre une interruption dans la séquence de la cascade des médiateurs inflammatoires, diminuant ainsi le recrutement des leucocytes sur le site de l'inflammation (**Atta, 1998**).

À notre connaissance, cette étude constitue la première investigation portant sur l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait hydro-méthanolique de *Rubus ulmifolius*, évaluée à travers trois modèles expérimentaux : l'œdème de l'oreille induit par le xylène, l'œdème de la patte et la péritonite induits par la λ -carraghénane. Les résultats obtenus révèlent que l'extrait exerce un effet anti-inflammatoire notable, démontré dans l'ensemble des modèles utilisés.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Cette recherche s'inscrit dans le cadre d'un programme de valorisation des plantes médicinales de la pharmacopée algérienne, avec pour objectif la découverte de nouvelles molécules ou activités biologiques à partir d'extraits végétaux, susceptibles de constituer des alternatives thérapeutiques prometteurs.

Dans ce contexte, l'extrait hydro-méthanolique des feuilles de *Rubus ulmifolius* a été préparé et soumis à une série de tests visant à évaluer sa teneur en composés phénoliques totaux, en flavonoïdes, ainsi que son activité anti-inflammatoire *in vivo*. Trois modèles expérimentaux ont été utilisés chez le rat : l'œdème de l'oreille induit par le xylène, l'œdème de la patte induit par la λ -carraghénane et la péritonite également induite par la λ -carraghénane.

Les résultats ont révélé que l'extrait administré à une dose unique de 400 mg/kg, riche en polyphénols, exerce une activité anti-inflammatoire marquée, notamment dans le modèle de péritonite où une forte inhibition de la migration leucocytaire a été observée. Une activité modérée a également été notée dans les modèles d'œdème de l'oreille et de la patte.

Les résultats obtenus dans cette étude mettent en évidence le potentiel anti-inflammatoire de l'extrait hydro-méthanolique des feuilles de *Rubus ulmifolius* Schottt, et soutiennent son intérêt en tant que source de composés bioactifs d'origine végétale. Toutefois, cette recherche constitue une première étape, et plusieurs pistes méritent d'être explorées afin de compléter et approfondir ces données.

Dans cette optique, il serait pertinent de :

- Étudier les mécanismes d'action impliqués dans l'effet anti-inflammatoire observé, notamment à travers l'analyse de l'inhibition d'enzymes clés telles que les cyclo-oxygénases, la lipoxigénase ou la NO-synthase ;
- Isoler et caractériser les composés actifs responsables de l'activité biologique à l'aide de techniques de chromatographie et de spectrométrie de masse ;
- Étendre l'évaluation biologique de l'extrait en explorant d'autres activités pharmacologiques potentielles telles que les effets antioxydants, antibactériens, antifongiques ou anticancéreux ;
- Développer des formulations innovantes (nanoparticules, systèmes d'encapsulation, etc.) afin d'améliorer la biodisponibilité, la stabilité et l'efficacité thérapeutique de l'extrait ou de ses composés isolés.

L'ensemble de ces investigations contribuera à mieux comprendre le potentiel pharmacologique de cette espèce végétale et à envisager son intégration dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques à base de produits naturels.

Références bibliographiques

- Abotaleb M , Samuel S, Varghese E, Varghese S, Kubatka P, Liskova A. et Büsselberg D,(2019).** Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers*. 11(1): 13-28
- Ait Youcef, M. (2006).** Plantes médicinales de Kabylie. (Edit) IbissPress. Paris, pp.349
- Agjit L., (2023).** Plante médicinales en dermatologie et en cosmétologie : enquête auprès des herboristes de la région d'Agadir. Thèse d'état de doctorat en médecine. Marrakech : Université Cadi Ayyad, Faculté de médecine et de pharmacie. p 112.
- Ali rachedi F., Meraghni S., Touaibia N., Sabrina M., (2018).** Analyse quantitative des composés phénoliques d'une endémique algérienne *Scabiosa Atropurpurea sub.Maritima L* , Bulletin de la société Royale des science de liège , Vol .87 , p.13-21.
- Aliyu M, Samaila S C. (2015).** Analgesic and anti-inflammatory activities of ethanolic extract of rheumatic tea formula (RTF) in rats and mice. *International Journal of Herbs and Pharmacological Research*.
- ANNONYME :**journal of Ethno pharmacology. Volume 79,numéro 2,2002
- Asif J Iqbal1, Edward A Fisher, David R. Greaves1.(2016)**.Inflammation – a critical appreciation of the role of myeloid cells.
- Atta, A et Alkofahi,A. (1998).**«nociceptive and antiinflammatory effects of some jordanian medicinal plant extracts.» *journal of ethnopharmacologie*.
- Azmir J., Zaidul I. S. M., Rahman M. M., Sharif K. M., Mohamed A., Sahena F.,Jahurul M. H. A., Ghafoor K., Norulaini N. A. N. et Omar, A. K. M. (2013).** Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*, 117: 4, p 427-42
- Bahorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Vasseur, J., Gazin,J.C., Pinkas, M., Luyckx, M., Gazin, M. (1996).** Oxygen species scavenging activity of phenolic extract from Hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations.*Arzneimforschung*, 46 (11): 1086-108
- Barnes, P. J. (1998).** Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinicalscience*,94(6), 557-572.

Bayart M., (2019). Élaboration et caractérisation de biocomposites à base d'acide polylactique et de fibres de lin: compatibilisation interfaciale par dépôt de revêtements à base d'époxy, de dioxyde de titane, de lignine ou de tanin.

Bellido EE, González MF, Carrera C, Palma M, Álvarez JA, Gerardo FB, Ayuso J. Extraction of Antioxidants from Blackberry (*Rubus ulmifolius* L.): Comparison between Ultrasound- and Microwave-Assisted Extraction Techniques. *Agronomy*. 9(11), 745, 2019

Beloued A., (1998). les plantes médicinales d'Algérie : Ed .Algérie : offices des publications universitaire.

Besançon., (2012). Progrès en dermato-allergologie. Groupe d'étude et de recherche en dermatoallergologie. Edition John libbey eurotext. p 111.

Blain, H., Jouzeau, J. Y., Netter, P., & Jeandel, C. (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives.

Boizot N. et Charpentier JP.,(2006). Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. Le cahier des techniques de l'INRA. pp: 79-82.

Boizot N. & Charpentier J.P., (2006). Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. Le cahier des techniques de l'INRA. pp: 79-82.

Bonnaillie C., Salacs M ., Vassiliova E ., Saykova,I., (2012). Etude de l'extraction de composés phénoliques à partir de pellicules d'arachide (*Arachis hypogaea* L.). *Revue de génie industriel*. Vol. 7. pp. 35-45

Calixto. (1992). Action of compounds from *Mandevilla velutina* on croton oil-induced ear oedema in mice. A comparative study with steroidal and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *ohytherapy researc*.

Carillon A., (2009). Place de la phytothérapie dans les systèmes de santé au XXIème siècle. Djerba : Séminaire International sur les plantes Aromatiques et Médicinales.

Chang C., Yang M., Wen H. & Chern J., (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *J. Food Drug Analysis*, 10, 178-182.

Chira K., Suh J. H., Saucier C., Teissèdre P. L. (2008). Les polyphénols du raisin, *Phytothérapie*, 6, 75-82.

Clos, Jean..(2012). l'immunité chez les animaux et les végétaux ,La voisier

- Colette C., (2007).** Aromathérapie et les huiles essentielles. Edition Masso/Réflexo. P 3.
- Collin S.et Crouzet J., (2011).** Polyphénols et procédés: transformation des polyphénols autre vers des procédés appliqués à l'agro-alimentaire. (Lavoisier).12,564-582.
- Collin S.et Crouzet J., (2011).** Polyphénols et procédés : Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agroalimentaire. Paris, France : Lavoisier Tec&Doc
- CoPath.(2012).** La réaction inflammatoire. Les inflammations. 1-52.
- Coulibaly SL., (2008)** .Contribution à L'évaluation de la qualité des Médicaments traditionnels améliorent. Thèse d'état de doctorat en pharmacie. Université de Bamako, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie. p 17.
- Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J,Lamuela-RavenR,RuizGutiérrez V, Bulló M, Basora J, Covas MI (2008).** Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status
- Cheynier V et Sarni-Manchado P., (2006).** Structures phénoliques et goût. Les polyphénols en agroalimentaire. Lavoisier: 398.
- Charis M., (2018).** Polyphenols :properties, recovery and applications. Food waste recovery group. Austria.
- Davis.P.H.,(1972)** Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol. 4, Edinburgh University Press
- Desmier T., (2016).** Les antioxydants de nos jours : définition et applications. Thèse de doctorat d'état, université de Limoges, France, 88 p.
- Diallo, I. (2019).** Potentiels anti-oxydants et anti-inflammatoires de sporophores de Lentinula edodes (Shiitake) sous différentes conditions de culture. Thèse de Doctorat, Université MNoack M, Kolopp-Sarda M,N., (2018). Cytokines et inflammation: physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. Rev Fr Lab, 489 (3), 28-37.
- Eming SA, Krieg T, Davidson JM. (2007).** Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. Journal of Investigative Dermatology, 127, p: 514– 525.
- Ernst E., (2001).** A primer of complementary and alternative medicine commonly used by cancer patients. Med J Aust 174: 88–92.
- Falleh H, Trabelsi N, Bonenfant-Magné M,Le Floch, G, Abdelly C, Magné C.et Ksouri R, (2013).** Polyphenol content and biological activities of Mesembryanthemum edule organs after fractionation. Industrial Crops and Products, 42, 145-152.

Fleuriet A, Macheix J. et Jay-Allemand C, (2005). Les composés phénoliques des végétaux. un exemple de métabolites secondaires d'importance économique

Frédérich M., (2014) .les plantes qui nous soignent : de la tradition à la médecine moderne. Liège : Université de Liège, Faculté de médecine. p 5/14.

Ferreira SH. (2002). Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs. International Journal of Clinical Practice Supplement, 128: 2-10.

Fernandes. A, (2017). Phytochemical composition and potential health benefits of *Rubus ulmifolius* (commonly known as elmleaf blackberry). Journal of Plant Biochemistry, 42(3), 123-135

Ferrez Y, Royer JM. Identification de dix espèces communes de *Rubus* du nord-est de la France. Les Nouvelles Archives de la Flore jurassienne et du nord est de la France. (13), 121-142, 2016.

Ferrez Y. Bornand C. Nouvelles observations de taxons de *Rubus* (sous-genre *Rubus*) dans le canton de Vaud. Bulletin du Cercle vaudois de botanique. 48: 125-140, 2019

Ghimi W., (2015). Etude phytochimique de l'extrait de deux euphorbiacées : *Ricinus communis* et *Jatropha curcas*. Evaluation de leur propriété antioxydant et de leur action inhibitrice sur l'activité de l'acétylcholinestérase. Thèse doctorat. Université de lorraine, Bizert

Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C. et Chapelle JP, (2007). Le stress oxydant. 62 (10) : 628-638

Harrag A., (2020) .Etude ethnobotanique et pharmacognosique des plantes médicinales de la région de Sétif. Thèse d'état de doctorat en sciences. Université Ferhat Abbas Sétif 1, Faculté de la Nature et de la vie. p 22/23.

Heymonet, C. (2013). Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie. Thèse de doctorat. Université De Lorraine, Franc

Iserin P., (2001). Encyclopédie des plantes médicinales. 2ème édition. Londres : Larousse.

Itou E, Ossibi E, Epa C, Ntandou N, Bokia C B, Ouamba J M, Abena A A. (2017). Antiinflammatory and analgesic effects of leaves of *Chromolaena odorata* L. (King and Robinson). African Journal of Pharmacy and Pharmacology.

Jean-Jacques Macheix J. J., Fleuriet A., Jay-Allemand C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique, Lausanne, Presses Polytechniques et universitaires romandes

Kashif A., Shahbaz H. M. et Kwon J. (2017). Green Extraction Methods for Polyphenols from Plant Matrices and Their Byproducts. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16: 295-315.

Kessel, L., Tendal, B., Jørgensen, K. J., Erngaard, D., Flesner, P., Andresen, J.2019.

Koné, K. P. F. O., Soro, Y., & Siaka, S. (2017). Détermination des paramètres influençant le rendement d'extraction hydro-alcoolique des métabolites secondaires de *Alchornea cordifolia* (Euphorbiaceae) et *Tridax procumbens* linn (Asteraceae). *Journal de la Société OuestAfricaine de Chimie*, 44, 15-22

Kouadio, K. J., Ouattara-Soro, F. S., Abizi, G., Zougrou, N. E., Kouakou, K. R., Begbin, K. E., Kplé, T. K. M., Kablan, K. J-J., & Koffi, S. (2021). Activité antiinflammatoire et études phytochimiques de l'extrait aqueux des écorces *distemonanthus benthamianus* baill. (caesalpiniaceae :le guminosaecaesal pinoideae). *European scientific Journal*, 17(7), 74-93.

Kozarski M, Klaus A, Jakovljevic D, Todorovic NJ, Vunduk J, Petrovic P, Niksic M, Vrvic MM.et Griensven LV ,(2015). Antioxidants of Edible Mushrooms. *Molecules*.

Kumar S.M, and Kumud U. Anti-inflammatory activity of root of *Dalbergia sissoo* (Rox.b) in carrageenan-induced paw edema in rats , 2010. *J. Available Online*. Vol. 2, p. 427-430.

Kumar V, Sharma A, Kohli SK, Bali S, Sharma M, Kumar R, Bhardwaj R.et Thukral AK,(2019). Differential distribution of polyphenols in plants using multivariate techniques. *Biotechnology Research and Innovation*. 3(1):1421.

Kumar, S., Bajwa, B. S., Kuldeep, S., & Kalia, A. N. (2013). Anti-inflammatory activity of herbal plants: review. *Int J Adv Pharm Biol Chem*, 2(2), 272-281.

Lazli. A, Beldi. M, Ghouri. L, Nouri. N. E. H (2019). Étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de Bougous (Parc National d'El Kala,- Nord-est algérien). Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège, 88 : 22 – 4

Létard, JC , Canard JM, Costil V, Dalbiès p, Grunberg B, Lapuelle J. et les commissions nutrition et thérapies complémentaires du CREGG,(2015). Phytothérapie– Principes généraux. 5(1) :29-35 .[https://DOI : 10.4267/2042/56337](https://doi.org/10.4267/2042/56337).

Létard JC, Canard JM, Costil V, Dalbiès P, Grunberg B. et Lapuelle J,(2015). Phytothérapie– Principes généraux. Hegel, 5(1), 29-35.[http:// DOI : 10.4267/2042/56337](http://doi.org/10.4267/2042/56337)

Limonier AS., (2018). La phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie. [Thèse de Doctorat], Marseille, 99 p.

Louffar I. et Mahdjoub S., (2016) .Enquête ethnobotanique dans la wilaya de Boumerdes. Mémoire d'état de doctorat en pharmacie .Tizi Ouzou : Université Mouloud Mammeri, Faculté de médecine. p 9/10/29/3.

Macheix JJ, Fleuriet A. et Jay-Allemand C, (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Lausanne, Presses Polytechniques et Unuversitaires Romandes. 192.

Macheix JJ, Fleuriet A. et Allemond CJ, (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Lausanne : Presses polytechniques et universitaires romandes. 202 p.

Maity, T. K., Mandal, S. C., Mukherjee, P. K., & Saha, B. P. (1998). Studies on anti-inflammatory effect of Cassia tora leaf extract. Journal of Ethnopharmacology, 60(2), 157-162.

Manolaraki F.,(2011). Propriétés anthelminthiques du sainfoin (*Onobrychis viciifoliae*) : Analyse des facteurs de variations et du rôle des composés phénoliques impliqués. Thèses.

Nadja S., Wabont. G.(2019). Immunologie. Edition, De Boek (Paris). P: 23-25

Mansour S. (2015). Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium* L., *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericum scarboides* - Etude in vivo-. Thèse de doctorat. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf (USTO). Faculté des sciences de la nature et de la vie : 155..

Manthey JM. (2000). Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation. *Microcirc*, 7, 28-34.

Martini. S, D'Addario. C, Colacevich.A, Focardi. S, Borghini. F, Santucci.A, Rossi.C, (2009). Antimicrobial activity against *Helicobacter pylori* strains and antioxidant properties of blackberry leaves (*Rubus Ulmifolius*) and isolated compounds. *International journal of antimicrobial agents*, 34(1), 50-59

Matou M.,(2019).Composition et propriétés biologique d'extraits de *phyllanthus amarus schumacher* & *thonning* utilisés en médecine traditionnelle aux Antilles. Thèses.

Mebirouk, R. (2017). Recherche et évaluation des activités biologiques de trois extraits d'*Helix aspersa* (aqueux, hydro alcoolique et organique). Thèse de doctorat. Université Constantine

Medini. F, Fellah. H, Ksouri. R, Abdely. C,2020. "*Rubus ulmifolius* Schottt: Phytochemistry, Traditional Uses and Pharmacological Potential". *Revue*

Merad F.et Mahiout T., (2019) .Contribution à l'étude de conformité des drogues pour tisanes vendues en officines. Mémoire d'état de doctorat en pharmacie. Tizi Ouzou : Université Mouloud Mammeri, Faculté de médecine. p 110.

Merad F.et Mahiout T., (2019) . Contribution à l'étude de conformité des drogues pour tisanes vendues en officines. Mémoire d'état de doctorat en pharmacie. Tizi Ouzou : Université Mouloud Mammeri, Faculté de médecine. p 110.

Mousavi M.,2019.isolement de métabolite secondaire & caractérisation de composés bioactifs issus de matrices végétales, thèse de doctorat, université de Lorraine-Metz

Nicolas, J. F., Florence, C., & Jean, T. (2001). Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. John Libbey Eurotext, 55-58.

Ouédraogo N., Lompo M., Sawadogo R.W., Tibiri A., Hay A.E., Koudou J., Dijoux M.G. and Guissou I.P. Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae), 2012. *J. Phytothérapie*. P. 1-7.

Oullai L. et Chamek C., (2018). Contribution à l'étude ethnopharmacognosique des plantes Médicinales utilisées pour le traitement des affections de l'appareil digestif en Kabylie. Mémoire d'état de doctorat en pharmacie .Tizi Ouzou : Université Mouloud Mammeri, Faculté de médecine. p 8/19/22.

Ounaissia. K, Smati. D, Laredj. H, Djafer. R, Boualam. S, (2019). Plantes cicatrisantes utilisées en médecine traditionnelle dans l'Est Algérien. ALGERIAN JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, 7(1), 663-678.

Owen P. Johan T ., (1999). Xanthine oxidase inhibitory activity of northeastern North American plant remedies used for gout .Journal of Ethnopharmacology .64: 149-160. **Marston.A., Hosttmann K., (2006).** Separation and Quantification of Flavonoids.

Panche AN, Diwan AD. et Chandra SR,(2016). Flavonoids: an overview, J Nutr Sci. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>.

Pandey R, Pandey Ra et Shukla, S. S (2013). Anti-inflammatory potential of ethanol extract of *Rubus ulmifolius* (Schottt). Research Journal of Pharmacy and Technology, , vol. 6, no 3, p. 300-303

Panizzi. L, Caponi. C, Catalano. S, Cioni. P, Morelli. I, (2002). In vitro antimicrobial activitof extracts and isolated constituents of *Rubus Ulmifolius*. Journal of Ethnopharmacol, 79(2), 1653168F

Paulina Komisarska, Anan Pinyosinwat, Mutaz Saleem, and Matgorzata Szczuko. (2024). Carrageenan as a Potential Factor of Inflammatory Bowel Diseases. Department of Human Nutrition and Metabolomics, Pomeranian Medical University, 71-460

Patrice Magnard (2014). La réaction inflammatoire aiguë. Copyright 2000-2014.Maxicours RCS PARIS B432623429.

Rahmani s, belboukhari n ,sekkoum k.et cheriti a,(2016) . Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles limoniastrum feei (plumbaginacea). Algerian journal of arid environment, 6(1),80-86.

Rousselet M.C., Vignaud J.M., Hofman P. et Chatelet F.P. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire.

Rahmani S, Belboukhari N, Sekkoum K, Cheriti A. (2016). Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles Limoniastrum feei (Plumbaginacea). Algerian journal of arid environment.

Rankin JA. (2004). Biological mediators of acute inflammation. AACN Clin Issues, 15, p: 3-17.

Ravelo-Calzado, Yazmín, Vivian Molina-Cuevas, Sonia Jiménez-Despaine, et Yohani Pérez-Guerra.(2011).«Effects of D-002 on xylene-induced oedema in ear.» Revista CENIC Ciencias Biológicas.

Rousselet M.C., Vignaud J.M., Hofman P. et Chatelet F.P. Inflammation et pathologie inflammatoire, 2005. Chapitre 3, p. 1-58.

Shaikh, A. A., & Karjaluoto, H. (2015). Mobile banking adoption: A literature review. Telematics and informatics, 32(1), 129-142.

Skerget M., Kotnik P., Hadolin M., Hras A.R., Simonic M. et Knez Z. Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities, 2005. J. Food Chemistry. Vol. 89, p. 191-198.

Slinkard K. & Singleton V.L., (1977). Total phenol analyses: automation and comparison With manual methods. Am. J. Enol. Viticult. 28: 49–55.

Strang C., 2006. Larousse medical. Edition Larousse. Tec & Doc, Paris, éditions médicales internationales.P : 483-560.

Szczecin (A P Almeida, B M Bayer , Z Horakova , M A Beaven , 1980 , Influence of indomethacin and other anti-inflammatory drugs on mobilization and production of neutrophils: studies with carrageenan-induced inflammation in rats , J Pharmacol Exp Ther. 1980 Jul;214(1):74-9.)

Theophile M., (2017). Contribution à l'élaboration d'une méthode pour la caractérisation des tanins condensés dans les végétaux. Thèses, France. Université des Antilles-Site de Guadeloupe (UA).

Tomas-Barberan FA.et Espin JC.,(2001). "Phenolic compounds and related enzymes as determinants of quality in fruits and vegetables." Journal of the Science of Food and agriculture 81: 853-876.

Verbois S., (2015). Tour d'horizon historique. In la phytothérapie. 61, bd Saim-Germain 75240 Paris Cedex OS : Éditions Eyrolles, p21-p27.

Wagner JG et Roth RA. (2000). Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature.Pharmacol Rev, 52, p: 349-374.

Wang L. et Weller C. L. (2006). Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends Food Sci Tech*, 17(6) : 300–312.

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

Wichtl M. et Anton R.,(2003). Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et Thérapeutique. Paris : TEC & DOC. 636 p.

Winkel BSJ.,(2004). "Metabolic channeling in plants." *Annual Review of Plant Biology* 55: 85-107

Yakoubi, M. (2022). Etude de la composition chimique et l'activité antiinflammatoire de l'huile essentielle de *Warionia saharae*. Thèse de Doctorat. Université de Mascara

Yang, L., Wen, K.-S., Ruan, X., Zhao, Y.-X., Wei, F., & Wang, Q. (2018). Response of plant secondary metabolites to environmental factors. *Molecules*, 23(4), 762

Yousuf P H, Noba N Y, Shohel M, Bhattacharjee R, Das B K. (2013). Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effect of *Mentha spicata* (Spearmint). *British Journal of Pharmaceutical Research. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. Taylors and Francis: 1-36

Zeghad N.,(2018).Evaluation des propriétés biopharmacologiques, standardisation chimique et valorisation des agroressources fonctionnelles cas de granatum, *Citrus aurantium* et *Opuntia*.Thèses