



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REpubLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE Et POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة 20 اوت 1955- سكيكدة

UNIVERSITE 20 AOUT 1955- SKIKDA

Faculté des Sciences

كلية العلوم

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم علوم الطبيعة و الحياة

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Intitulé :

*Etude in vivo des effets anti-inflammatoires de
Laurus nobilis .L*

Présenté par

- Bouchala Chaima
- Bouchaali Maroua
- Chekkat Lina

Jury d'évaluation

- Promotrice : Dr.Belambri Sahra Amel (Université du 20 Août 1955 – Skikda)
- Président : Pr.Djerrou Zouhir (Université du 20 Août 1955 – Skikda)
- Examinatrice : Dr.Ouamane Souheila (Université du 20 Août 1955 – Skikda)

Année universitaire :2023/2024



Dédicaces et remerciements

Remerciements

On exprime d'abord nos profonds remerciements à الله le tout puissant, merci de nous avoir accordées la force et la patience d'aller jusqu'au bout de notre rêve et le bonheur d'achever ce travail.

*On tiens particulièrement à remercier notre promotrice **Dr. Belambri Sahra Amel**, pour avoir dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle Nous a accordées durant la réalisation de ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.*

*Merci infiniment à **Mr. Aouzal Badis** pour son aide précieuse dans la réalisation de notre mémoire, ses conseils ont été inestimables pour nous et nous lui sommes éternellement reconnaissant.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à **Pr. Djerrou Zouhir**, et au **Dr. Ouamane Souheila** de l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'examiner ce mémoire.*

Chaima , Maroua , Lina





Dédicace

Bien que cette page soit ordinaire, elle a pourtant une importance capitale. A titre personnel, je suis ravie d'avoir l'occasion d'exprimer ma gratitude vis-à-vis des personnes qui ont un rôle réel ou relatif à cette thèse. J'espère que ces mots que je m'appête à écrire réussiront à retranscrire fidèlement mes sentiments à leur égard.

Je dédie cet humble travail à vous très chers parents,

• **Maman**, quoi que je dise ou quoi que je fasse, je ne saurai point te remercier assez pour tous les sacrifices que tu consens pour mon bien être, mon éducation et mon instruction. Ta bienveillance, ton assistance et ta présence à mes côtés ont toujours été ma force pour affronter les différents obstacles de la vie et ont guidé mes pas vers la réussite.

• **Papa**, toi qui a toujours été et restera toujours un exemple pour moi. Ta compréhension, tes encouragements et tes précieux conseils sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Aucune dédicace ne saurait être à la hauteur de vos mérites. Que Dieu, tout puissant vous préserve et vous accorde santé et longue vie. Acceptez ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance et ma gratitude et profond amour

• A mes frères **Badr Eddine** et **Seif el islam** pour leur encouragement, je vous souhaitant que de bonheurs et de succès.

• A cette personne qui m'était une source de courage, à toi mon futur homme **Achraf Bouteldja**, ta gentillesse sans égal et ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Merci pour ton soutien inestimable et tes conseils aussi nobles et pour votre confiance en ma réussite et en me poussant vers le mieux. Les mots ne suffisent pas pour vous exprimer ma gratitude Merci infiniment pour ton accompagnement, Que dieux te garde pour moi

• A mes collègues **Maroua** et **Lina**

• Sans oublier mes chères amies **Anfel, Nedjla, Hiba, Imen** et **Chaima**

Chaima





Avec une immense joie et un grand plaisir, je dédie ce travail à mes chers parents qui m'ont toujours soutenu et encouragé, et qui m'ont apporté l'énergie dont j'ai besoin pour réussir dans cette vie.

Je dédie également ce travail à :

- mes chers frères Rami et Salah Eddine.*
- ma chère sœur Meriem Enfel.*
- mes collègues et amis Chaima et Lina .*
- Ainsi qu'à toute la famille Bouchaali.*

Qu'Allah protège tous ces êtres chers et qu'il les bénisse!

Maroua





الحمد لله حمداً كثيراً طيباً مباركاً، الصلاة والسلام على رسول الله

(وَقُلْ رَبِّيَ ذُنَيْبِي حِلْمًا)

إلى روحك الطاهرة، جدي الحنون في هذه اللحظة الفارقة في حياتي، حيث أحتفل بتحقيق هدف طالما سعيت إليه، لا أستطيع إلا أن أستحضر ذكراك العطرة وابتسامتك الدافئة التي كانت دائماً تملأ حياتي بالأمل والدعم إلى روحك أقدم هذا الإنجاز، ولعلك تشعر بالفخري من عالمك الآخر. رغم أنك لست هنا جسداً، فإن وجودك الروحي يرافقني في كل خطوة أخطوها. شكراً لكل ما قدمته لي من حب ودعم وإلهام. رحمك الله وأسكنك فسيح جناته

إلى من احمل اسمه بكل افتخار إلى مصدر قوتي، سندي وضلعي الثابت الذي لا يميل، الذي

أحسن تربيته، أكرمني واعزني، الحمد لله الذي جعلك من بين صفوة الرجال أبا لي

إلى المرأة الحنونة، جوهرتي الغالية دفاً البيت ومصدر الأمان، أُمي حفظها الله وادامها نعمة

إلى شقيقة الروح من كانت لي دوماً داعمة ومشجعة اختي، مؤنستي وبئر اسراري

إلى جدي الحنون أُمي الثانية التي لطالما انتظرت هذا اليوم ولم تتركني يوماً بدعائها،

إلى كل عائلتي وصديقاتي ملهمين نجاحي

إلى جميع اساتذتي الكرام

وأخيراً من قال أنا لها نالها، وأنا لها ان ابت رغما عنها اتيت بها. كانت رحلة طويلة حملت في

طياتها التعب والفرح وها أنا اليوم أقف على عتبة تخرجي فالحمد لله الذي وفقني لهذا.

Lina



Résumé

Laurus nobilis.L est largement utilisée en médecine traditionnelle en Algérie et dans la zone Méditerranéenne pour ses propriétés thérapeutiques. L'objectif de cette étude était d'évaluer le pouvoir anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait hydrométhanolique des feuilles *Laurus nobilis.L* et de confirmer son usage traditionnel ainsi que d'analyser quantitativement les composés phytochimiques .Pour cela deux modèles d'inflammation aigüe et un test d'analgésie ont été utilisés pour tester l'activité anti-inflammatoire de la solution préparée. Le test de l'œdème de l'oreille induit par le xylène a montré que l'administration orale de l'extrait hydrométhanolique des feuilles de *Laurus nobilis.L* à une dose de 200 mg/kg donne une réduction significative l'œdème de l'oreille(**23%**),. D'autre part, la péritonite induite chez les rats par l'injection intrapéritonéale de la λ -carraghénane (1%) a montré que l'administration orale de hydrométhanolique de *Laurus nobilis.L* à une dose de 200 mg/kg , inhibe le nombre de neutrophiles recrutés au niveau de la cavité péritonéale de près de **65%** ($p<0,001$). Cette inhibition qui est pratiquement proche à celle obtenue avec l'aspirine qui est de **83%**($p<0,001$). En outre, l'administration de l'extrait hydrométhanolique des feuilles de *Laurus nobilis.L* à une dose de 200mg/kg a montré une activité analgésique remarquable. En effet nous avons constaté une augmentation du temps de réaction du rat l'eau chaude d'un pourcentage de **63%**. Ces effets obtenus avec l'extrait d'étude sont très proches de ceux obtenus avec l'aspirine qui a augmenté le temps de latence d'un pourcentage près de **68%**.

Ces effets anti-inflammatoires peuvent s'expliquer probablement par la présence de composés phénoliques (polyphénols :**79.822±0.001mg EAG/g ES**,flavonoïdes :**20.279±0.004 mg EQ/g ES**, tanins :**22.661±0.004mg EAT/g ES**) .

Ainsi, les résultats de la présente étude approuvent que l'extrait hydrométhanolique de *Laurus nobilis.L* possède des activités anti-inflammatoires et analgésiques très significatives ce qui confirme son utilisation par la médecine traditionnelle Algérienne

Mots clés : *Laurus nobilis.L* , Anti-inflammatoires, analgésique, Inflammation, xylène ,œdème

ملخص

يستخدم ورق الغار في الجزائر وفي منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط في الطب التقليدي على نطاق واسع وذلك لخصائصه العلاجية. كان هدفنا من هذه الدراسة هو تقييم فعالية المستخلص الهيدروميثانولي لأوراق نبات ورق الغار كمضاد للالتهابات وتأكيده جدوى استخدامه في الطب التقليدي وكذلك تحليل كمية المواد الفيتوكيميائية. ولهذا قمنا باستخدام نموذجين للالتهاب الحاد واختبار آخر للقدرة على تسكين الألم للمحلول المحضر

أظهر اختبار وذمة الأذن التي يسببها الزيلين أن تناول المستخلص الهيدروميثانولي لأوراق نبات الغار بكمية 200 مع/كغ انخفاض في وذمة الأذن (23%). من ناحية أخرى أظهر اختبار التهاب الصفاق الناتج عن حقن الكرا جينان) 1% (داخل الصفاق أن تناول المستخلص الهيدروميثانولي لأوراق نبات الغار بكمية 200 مع/كغ للفئران يخفض عدد الكريات البيضاء التي تم تجنيدها داخل الصفاق بنسبة تقارب 65%. هذا الانخفاض تقريبا قريب للذي حصلنا عليه مع الأسبيرين الذي خفض عدد الكريات البيضاء في تجويف الصفاق بنسبة 83%. من ناحية أخرى فإن اختبار غمر الذيل الذي تم إجراؤه في ظل ظروفنا التجريبية أظهر تناول المستخلص الهيدروميثانولي لأوراق نبات الغار بكمية 200 مع/كغ نشاط مسكن للألم معتبر حيث لاحظنا زيادة في وقت ردة الفعل عند الفار للماء الساخن بنسبة 63% هذا التأثير المتحصل عليه من محلول الدراسة قريب جدا من المتحصل عليه من الاسبيرين الذي زاد وقت الاستجابة بنسبة قريبة من 68% .

هذه النشاطات المضادة للالتهاب ممكن ان تشرح بوجود المركبات الفينولية

(بوليفينولات 0.001 ± 79.822 و فلافونويدات 0.004 ± 20.279 وتانينات 0.004 ± 22.661)

(وبالتالي فإن نتائج الدراسة الحالية توافق على ان نبات ورق الغار يمتلك قدرة كبيرة جدا مضادة

للالتهاب مما يؤكد فعالية استخدامه في الطب التقليدي الجزائري

الكلمات المفتاحية: ورق الغار. مضادات الالتهاب. مسكنات الألم. وذمة. الزيلين

Abstract

Laurus nobilis L., is widely used in traditional medicine in Algeria and in the Mediterranean area for its therapeutic properties. The objective of this study was to evaluate the *in vivo* anti-inflammatory power of the hydromethanolic extract of *Laurus nobilis.L* leaves and to confirm its traditional use as well as to quantitatively analyze the phytochemical compounds. For this two models of acute inflammation and an analgesia test were used to test the anti-inflammatory activity of the prepared solution. The xylene-induced ear edema test showed that oral administration of the hydromethanolic extract of the leaves of *Laurus nobilis.L* at a dose of 200 mg/kg gave a significant reduction in ear edema (**23%**). On the other hand, peritonitis induced in rats by the intraperitoneal injection of carrageenan (1%) showed that oral administration of the hydromethanolic extract of *Laurus nobilis.L* at a dose of 200 mg/kg inhibits the number of neutrophils recruited at the level of the peritoneal cavity of nearly **65%** ($p<0.001$) This inhibition which is practically close to that obtained with aspirin which is **83%** ($p<0.001$). In addition, the administration of the hydromethanolic extract of the leaves of *Laurus nobilis.L* at a dose of 200 mg kg showed remarkable analgesic activity. Indeed, we observed an increase in the reaction time of the rat to hot water by a percentage of **63%** These effects obtained with the study extract are very close to those obtained with aspirin which increased the latency time by a percentage close to **68%**.

These anti-inflammatory effects can probably be explained by the presence of compounds phenolic (polyphenol: **79.822±0.001**mg EAG ES, flavonoids **20.279±0.004** mg EQ/ ES, tanins **22.6614±0.004**mg EAT ES).

The results of the present study approve that the hydromethanolic extract of *Laurus nobilis.L* has very significant anti-inflammatory and analgesic activities which confirms its use by traditional Algerian medicine.

Key words: *Laurus nobilis.L*, Anti-inflammatory activity, Xylene, edema, Analgesia •

Liste des figures et des tableaux

1. Liste des figures

•Figure 1 : Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins lors de la réponse inflammatoire •

•Figure 2 : Les composants de la réaction inflammatoire aigue et chronique

•Figure 3 : Mécanisme d'action d'AIS et AINS

•Figure 4 : L'arbre de *Laurus nobilis.L*

•Figure 5 : Photographie de la feuille du Laurier local

•Figure 6 : Les rats Albinos wistar

•Figure 7 : Photographie des feuilles séchées de *Laurus nobilis.L*

•Figure 8 : Les étapes de préparation de l'extrait hydrométhanoliques de *Laurus nobilis.L*

•Figure 9 : Le xylène

Figure 10 : Application du xylène sur l'oreille

Figure 11 : Gavage du rat par l'extrait de Laurier

Figure 12 : Pied à coulisse

Figure 13 : Mesure de l'œdème de l'oreille

Figure 14 : Test de l'œdème induit par la carraghénane

Figure 15 : Test de l'immersion de la queue

Figure 16 : Courbe d'étalonnage d'acide gallique

Figure 17 : Courbe d'étalonnage de la quercétine

Figure 18 : Courbe d'étalonnage de l'acide tannique

•Figure 19 : Effet de *Laurus nobilis.L* sur le nombre de leucocytes recrutés au site de l'inflammation.

•Figure 20 : Evolution de l'épaisseur de l'oreille suite à l'apparition de l'œdème induit par le xylène après l'application *Laurus nobilis.L*

•Figure 21 : Effet analgésique de *Laurus nobilis.L* par administration orale suite au test de l'immersion de queue.

2. Liste des tableaux

•Tableau 1 : Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire.

•Tableau 2 : Les médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire

•Tableau 3 : Les principaux composants des feuilles de *Laurus nobilis.L*

•Tableau 4 : Les résultats des tests phytochimiques de *Laurus nobilis.L*

Liste des abréviations

AA : acide arachidonique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdiens

COX : Cyclo-oxygénase

IL : Interleukine

LOX : Lipo-oxygénases

LT : Leucotriènes

PAF : Facteur d'activation plaquettaire

PG : Prostaglandines

PID : Pourcentage d'inhibition de la douleur

PLA2 : phospholipase A2

PMNs : Polymorpho-nucléaires neutrophiles

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

Sommaire

Introduction.....	1
Partie bibliographique	
Chapitre 1 : Inflammation	
1.Inflammation	4
1.1. Types de l'inflammation.....	4
1.1.1. Inflammation aiguë.....	4
1.1.2. Inflammation chronique.....	6
1.2. Cellules de l'inflammation.....	7
1.3. Médiateurs de l'inflammation.....	8
1.4. Thérapeutique de l'inflammation.....	10
1.4.1. Les anti inflammatoires non stéroïdiens.....	10
1.4.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens.....	11
1.4.3. Les anti-inflammatoires d'origine végétale.....	12
Chapitre 2 : <i>Laurus nobilis.L</i>	
2.Plante d'étude <i>Laurus nobilis.L</i>	14
2.1. Utilisation traditionnelle de la plante	15
2.2. Composition chimique.....	15
2.3. Activité biologique et usage thérapeutique.....	16
Matériel et méthodes	
3.1. Matériel.....	18
3.1.1. Animaux d'étude.....	18
3. 1.2. Matériel végétal.....	18
3. 1.3. Solutions de travail.....	18
3.2. Méthodes.....	19
3.2.1. Préparation de la plante.....	19
3.2.2. Préparation des extraits hydrométhanoliques	19
3.2.3. Dosage des composés phénoliques.....	20
a. Dosage des polyphénols totaux.....	20
b.Dosage des flavonoïdes	21
c.Dosage des tanins.....	21
3.2.4.Etude in vivo des effets anti-inflammatoires de l'extrait de <i>Laurus</i>	

<i>nobilis. L</i>	21
a. Œdème de l'oreille induit par le xylène.....	21
b. Induction de la péritonite chez les rats par la carraghénane.....	23
c. Etude in vivo de l'activité analgésique de la résine de <i>Laurus nobilis</i> <i>L</i>	24
3.3. Etude statistique.....	25
Résultats et discussion	
1. Résultats.....	27
1.1. Rendement d'extraction	27
1.2. Dosage des composés phénoliques.....	27
1.2.1. Teneurs en polyphénols totaux.....	27
1.2.2. Teneurs en flavonoïdes.....	28
1.2.3. Teneur en tanins.....	28
1.3. Effets anti-inflammatoires de l'extrait de <i>Laurus nobilis. L</i>	29
1.3.1. Effet de <i>Laurus nobilis. L</i> sur la péritonite induite par la λ - carraghénane.....	29
1.3.2. Effet de <i>Laurus nobilis. L</i> sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène	30
1.3.3 Evaluation de l'activité analgésique de <i>Laurus nobilis. L</i>	31
2. Discussion.....	33
Conclusion.....	36
Références.....	38



Introduction

Introduction

L'inflammation est une réaction physiologique corporelle de défense qui survient en réponse à différents types d'agression. Cependant, la réponse inflammatoire peut être liée à de nombreuses situations pathologiques différentes : infections, maladies systémiques, cancers, troubles thromboemboliques (**Coussens et Werb, 2002 ; Dandona et al., 2004**). Ainsi, même si elle est nécessaire à la survie de l'organisme agressé, l'inflammation n'en est pas moins préjudiciable (**Galanaud, 2003**).

Les traitements utilisés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont très efficaces dans la diminution des symptômes de la réaction inflammatoire, mais ne sont pas dépourvus d'effets secondaires qui peuvent être très délétères (**Renfrey et al., 2003**).

De nos jours, beaucoup d'études se sont focalisées sur la recherche de substances d'origine naturelle ayant un pouvoir anti-inflammatoire avec peu ou pas d'effets néfastes. Ces substances pourraient alors être utilisées directement comme agents thérapeutiques ou matières premières pour la fabrication de médicaments ou comme modèles pour les composés pharmacologiquement actifs (**OMS, 1998**). Environ 25% des traitements médicaux prescrits à travers le monde proviennent des plantes, dont 121 médicaments sur 252 sont considérés comme essentiels par l'Organisation Mondiale de la Santé, tandis que 11% proviennent exclusivement des plantes (**OMS, 2002**).

L'objectif général de ce travail est d'étudier les activités anti-inflammatoires et analgésique des feuilles isolées de *Laurus nobilis.L* et ce en appliquant des modèles expérimentaux d'inflammation induite chez le rat à savoir :

- L'œdème de l'oreille induite par le xylène.
- La péritonite induite par la λ -carraghénane.
- Le test de l'immersion de la queue.



Partie Bibliographique



**Chapitre 01 :
La réponse
inflammatoire**

1. Inflammation

L'inflammation est la réaction du système immunitaire face à des stimuli néfastes tels que des agents pathogènes, des cellules endommagées, des composés toxiques ou une irradiation et agit en éliminant ces stimuli et en initiant le processus de guérison (**Chang et al., 2017**). L'inflammation a deux fonctions principales : spécification des dommages et amélioration du traitement des tissus. Si l'inflammation est utile pour la défense contre les envahisseurs d'infection, elle peut devenir incontrôlée en cas de pathogenèse d'une maladie inflammatoire chronique (**Kaidama et al., 2015**).

Au niveau des tissus, l'inflammation se manifeste par une rougeur, un gonflement, une chaleur, une douleur et une diminution des fonctions tissulaires, qui sont des réactions cellulaires immunitaires, vasculaires et inflammatoires locales à une infection ou à une blessure sur le tissu (**Chang et al., 2017**).

1.1. Types de l'inflammation

L'inflammation peut être classée en deux catégories en fonction de la durée et de la vitesse du processus inflammatoire à savoir l'inflammation aiguë, physiologique de courte durée, néanmoins, un état d'inflammation aiguë incontrôlé peut devenir chronique, ce qui peut entraîner différentes maladies inflammatoires chroniques (**Mansour, 2015**).

1.1.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réaction immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), souvent spontanée et marquée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses (**Mansour, 2015**). Les inflammations aiguës se soignent de manière spontanée ou avec un traitement, mais peuvent entraîner des conséquences si la destruction tissulaire est grave (**Copath, 2012**).

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

- **Phase vasculaire (initiation)**

Trois phénomènes sont présents dans cette phase : une congestion active, un œdème inflammatoire et une diapédèse leucocytaire (**Copath, 2012**).

-La congestion active : C'est une dilatation des vaisseaux artériolaires puis capillaires dans la zone touchée. À l'échelle locale, cela entraîne une augmentation de la circulation sanguine et un ralentissement du flux sanguin. Un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques déclenchent rapidement la congestion (**Patrice, 2014**).

-L'œdème inflammatoire : Cela se produit lorsque la pression hydro statique augmente et que la paroi des petits vaisseaux devient plus perméable sous l'influence de médiateurs chimiques(**Copath,2012**).

-La diapédèse leucocytaire : Les leucocytes migrent en dehors de la microcirculation et s'accumulent dans le foyer de la lésion(**Copath,2012**).

- **Phase cellulaire (recrutement des leucocytes)**

Elle s'intéresse tout d'abord aux polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) aux monocytes et aux lymphocytes. C'est une traversée active des parois vasculaires qui implique différentes étapes (**figure 01**) :

1. Margination des leucocytes près des cellules endothéliales, facilitée par le ralentissement de la circulation sanguine (**Wagner et Roth, 2000**).

2. Les leucocytes adhèrent aux cellules endothéliales (figure 01) en utilisant des molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium (**Wagner et Roth, 2000 ; Rankin,2004**).

3. Des pseudopodes sont émis par les leucocytes qui s'insèrent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales et traversent la membrane basale par dépolymérisation transitoire des enzymes (**Rankin, 2004**).

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules sanguines ou tissu conjonctif environnant(**Russell,1994**).

Dans le sang, on retrouve des cellules polynucléaires, des monocytes et des lymphocytes. Par chimiotactisme, ces leucocytes quittent le territoire péri-vasculaire et se déplacent vers le site de la lésion après diapédèse(**Russell,1994**). Produits par les tissus altérés, par des bactéries et par les leucocytes déjà présents dans le foyer inflammatoire, les agents chimiotactiques se fixent sur des récepteurs membranaires des leucocytes, ce qui entraîne l'activation de leur cytosquelette et leur mobilisation(**Mansour,2015**). Il est possible de retrouver des fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents dans les tissus (**Jordana,1994**). Il est nécessaire de soutenir l'apport de nouveaux neutrophiles dans les premières phases de l'inflammation en augmentant la production hématopoïétique(**Clos,2012**). Les monocytes se transforment en macrophages activés qui peuvent se charger de la phagocytose, produire de nombreux médiateurs et collaborer avec les lymphocytes pour développer la réaction immunitaire (en présentant des molécules antigéniques aux lymphocytes). Ils ont une durée de vie supérieure à celle des polynucléaire(**Copath,2012**)

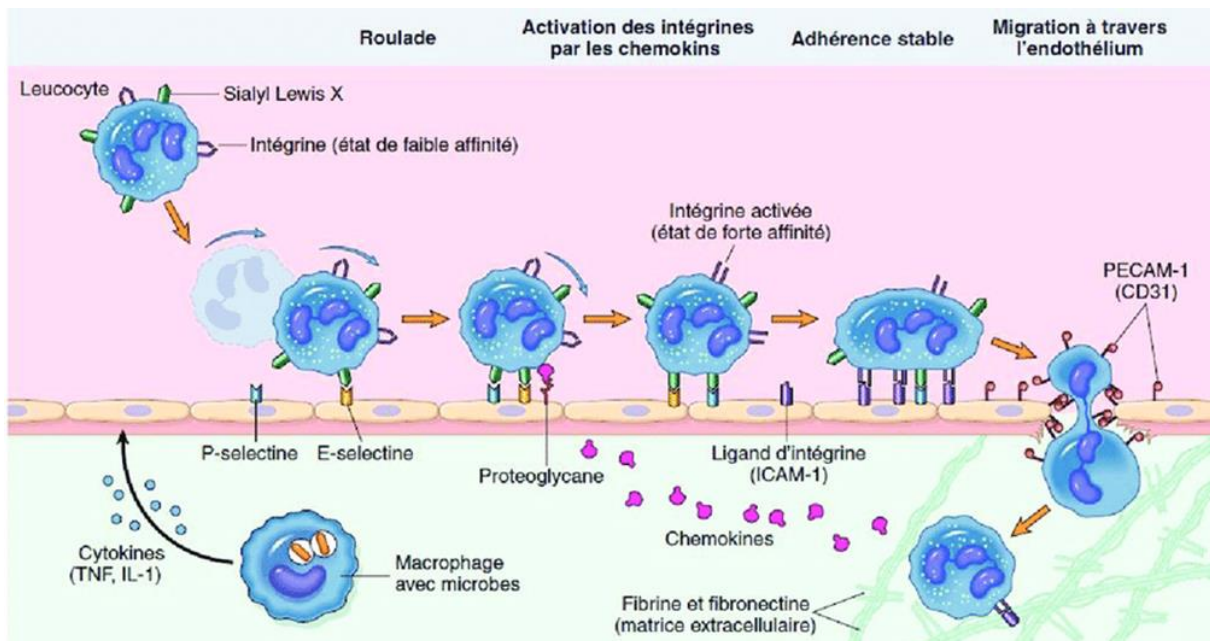


Figure 01 : Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins lors de la réponse inflammatoire(Mury, 2018).

- **Phase de réparation (résolution)**

Ce processus implique la formation d'un nouveau tissu conjonctif, connu sous le nom de bourgeon charnu, qui, peu à peu, remplace le granulome inflammatoire et remplace les tissus détruits pendant l'inflammation(Clos,2012). Les leucocytes du tissu de granulation, les fibroblastes et les myofibroblastes, ainsi que les néo-vaisseaux sanguins, se trouvent dans le bourgeon charnu (Eming et al., 2007). La matrice extra-cellulaire lâche du bourgeon charnu est initialement composée de glycosaminoglycanes (acide hyaluronique), de collagène de type III et de fibronectine. Ensuite, le bourgeon charnu se comble de fibres collagènes de type I, s'affaiblit en fibroblastes, néo-vaisseaux et leucocytes et perd de volume par l'action contractile des myofibroblastes. Au fil du temps, le bourgeon charnu se transforme soit en une cicatrice, soit en une reconstitution d'un tissu conjonctif similaire au tissu préexistant à l'inflammation (Weill et Batteux, 2003).

Après la phase de bourgeon charnu, le foyer inflammatoire peut parfois laisser une cicatrice qui est parfois définitive. Il est constitué d'un tissu conjonctif fibreux (principalement composé de collagène) qui remplace les tissus définitivement détruits. Pendant plusieurs mois, la forme d'une cicatrice change peu à peu (Weill et Batteux, 2003).

1.1.2. Inflammation chronique

Néanmoins, un état d'inflammation aiguë incontrôlé peut devenir chronique, ce qui peut entraîner différentes maladies inflammatoires chroniques (Chang et al.,2017).

L'inflammation chronique est une inflammation qui ne guérit pas spontanément et qui persiste ou s'aggrave pendant plusieurs mois ou plusieurs années (Copath,2012).

L'inflammation chronique est le résultat de divers éléments :

- A la présence d'un agent pathogène que l'organisme ne peut pas éliminer.
- La réaction inflammatoire se poursuit même après l'élimination de la substance qui l'a déclenchée(Clos,2012).
- L'auto-immunité et de la présence constante d'antigènes identifiés par les auto-anticorps comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (Asif J Iqbal,2016).
- L'inflammation non résolutive est l'incapacité d'éliminer les macrophages présents dans les lésions artérioscléreuses dans les artères principales (Asif J Iqbal,2016) .

1.2. Cellules de la réaction inflammatoire

Plusieurs types cellulaires interviennent dans le déroulement de la réaction inflammatoire (Kummar,2014) (figure 02), en des temps différents dans des compartiments différents également.

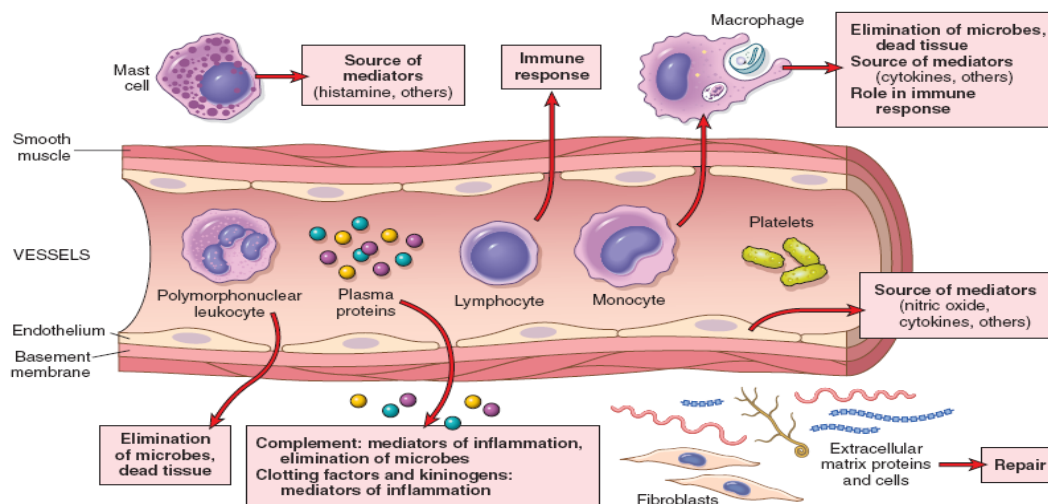


Figure 02. Les composants de la réaction inflammatoire aiguë et chronique (kummar,2014).

Le tableau ci-dessous présente les principales cellules impliquées dans la réaction inflammatoire :

Type cellulaire	Fonction basique dans l'inflammation
Neutrophiles	Se déplacent vers le tissu extravasculaire, possèdent des caractéristiques phagocytaires et sont activés par des chimio-attractants dans le lieu de l'agression (Serhan et al., 2010).
Monocytes/macrophages	Les monocytes circulants migrent vers les tissus et se différencient en tissulaires, dans le foie, les poumons... où ils peuvent maintenir leur

	<p>vie pendant des années. Il s'agit de phagocytes puissants qui jouent un rôle dans présentation de l'antigène aux lymphocytes T et B ainsi que dans la libération des médiateurs inflammatoires (Serhan et al., 2010).</p>
Lymphocytes	<p>Il s'agit de cellules qui arrivent dans un foyer inflammatoire ou infectieux et qui peuvent libérer des médiateurs qui régulent l'apport ultérieur et l'activation des autres cellules, ce qui entraîne le début de l'immunité adaptative(Russell,1994).</p>
Mastocytes	<p>Sont des cellules résidentes des tissus, elles ont un rôle crucial dans a régulation de l'homéostasie et de la régulation immunitaire (Frenzel et al.,2013).</p>
Basophiles	<p>Migrent vers le tissu extravasculaire et possèdent des caractéristiques phagocytaires. Participent aux réactions allergiques (Serhan et al., 2010).</p>
Fibroblastes	<p>Producteurs des protéines de la matrice extracellulaire donc ils jouent un rôle crucial dans la cicatrisation(Jordana,1994) .</p>
Plaquettes	<p>Elles jouent un rôle crucial dans le déclenchement et le développement de l'inflammation en libérant des médiateurs de l'inflammation lorsqu'ils sont activés lors de la coagulation ou lors du contact avec un complexe antigène-anticorps (Strassel et al.,2020).</p>
Eosinophiles	<p>Ils ont pour principale fonction de s'attaquer aux parasites en utilisant le contenu de leurs granules. Elles jouent également un rôle essentiel dans la régulation et la diffusion de la réponse immunitaire adaptative en activant directement les lymphocytes T (Hogan et al.,2008).</p>
Les cellules endothéliales vascularisées	<p>Elles participent au processus de réparation post-inflammatoire en synthétisant des protéines matricielles et différentes protéases (Serhan et al.,2010)</p>

1.3. Médiateurs de la réaction inflammatoire

Les médiateurs inflammatoires constituent l'ensemble des molécules impliquées dans la régulation du processus inflammatoire. Le tableau ci-dessous présente les principaux médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire :

Médiateur	Exemple	Origine	Rôle dans le processus inflammatoire
Amines et peptides Vaso-actives	Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes.	-Assure la vasodilatation -Améliore la perméabilité des vaisseaux sanguins. -Stimule l'expression des molécules d'adhérence à l'intérieur des vaisseaux sanguins (Mayouf,2019)
	5-hydroxytryptamine (5HT) Sérotonine	Mastocytes et plaquettes.	-Augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins. -Favorise la dilatation des capillaires. -Stimule la contraction des muscles lisses(Mayouf,2019)
Cytokines Pro inflammatoires	l'IL-6	Cellules Th2 activées, CPA et autres cellules somatiques	-Réponse de la phase aigue -Prolifération des cellules B -Thrombopoïèse (production des plaquettes). -Synergie avec IL-1 et TNF sur les cellules T(Jun et al .,2007).
	TNF	Polynucléaires neutrophiles, mastocytes	-Mise en place des molécules d'adhésion et des chimiokines sur l'endothélium est essentiel pour favoriser l'accumulation de leucocytes. -Amélioration de l'adhérence et de la migration des leucocytes. -Apoptose. -Production NO. -Il est essentiel pour contrôler l'activation des macrophages et les réponses immunitaires dans les tissus(Jun et al .;2007).
	IL8	Macrophages, cellules somatiques	Possédant des caractéristiques chimio attractantes qui attirent les neutrophiles, les cellules T (Jun et al .,2007).
Chimiokines	MCP-1	Monocytes, macrophages, fibroblasts, keratinocytes	-Activation des macrophages. -Amélioration de la production d'histamine basophile. -Favorisation l'immunité TH2 (Jun et al .,2007).

Médiateurs lipidiques	Prostaglandines	Leucocytes	-Vasodilatation -Favorise l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins causée par l'histamine et la bradykinine. -Responsable de la douleur (augmentation de sensibilité des neurones) (Roumili,2024) .
	PAF	Basophiles, Neutrophiles, macrophages	-Libération de médiateurs par les plaquettes. -Vasodilatation. -Production des ROS -Activation des neutrophiles (Roumili,2024) .
Système du complément	Anaphylatoxines C3a et C5a	Fraction C3, C5 du complément inactif.	-Provoque la production d'histamine par des basophiles et les mastocytes ce qui entraîne une vasodilatation. -La présence de C3a empêche la migration et la dégranulation des neutrophiles (Merle et al.,2015) .
Cytokines anti inflammatoires	IL10	Cellules T, monocytes, et Macrophages	-Cytokine à double action : immunosuppresseur et immunostimulant . -Inhibition de la production d'IL-2 chez les auxiliaires T. -Favorise la prolifération des cellules B et la production des anticorps (Jun et al .,2007) .

1.4. Thérapeutique de l'inflammation

Les principales catégories d'anti-inflammatoires utilisées dans le traitement des pathologies inflammatoires sont les anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS) comme les glucocorticoïdes et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

1.4.1. Anti -inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent l'enzyme cyclooxygénase (figure 03), ce qui entraîne une augmentation du métabolisme de l'acide arachidonique et, par conséquent, une augmentation des niveaux de cystéinyl-leucotriènes pro-inflammatoires et sont recommandés pour soulager la douleur modérée et légère ainsi que le contrôle de la température corporelle **(Clara dos et al.,2020)**. Historiquement, des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'acide acétyle salicylique (Aspirine®),

l'indométacine, l'ibuprofène et le piroxicam ont été utilisés dans le traitement de l'inflammation en raison de leur inhibition des effets de l'activité COX (**Bacchi et al., 2012**).

Néanmoins, la consommation d'AINS est liée à de nombreux effets secondaires, avec une forte prévalence de nouvelles maladies et de décès (**Bidaut Russell,2001 ;Clara dos et al.;2020**). Le traitement par les AINS entraîne des effets secondaires en inhibant non sélectivement les isoformes de la cyclooxygénase, y compris la COX-1, qui est constitutive dans la plupart des tissus humains (**Kendra et al.;2016**). Cette fonction consiste à contrôler plusieurs processus physiologiques tels que la préservation de l'intégrité de la muqueuse gastrique, la fonction rénale et l'accumulation de plaques (**Vonkeman et al., 2008**).

Alors, donc Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent causer des maux de tête ou des vertiges, ainsi que des effets secondaires digestifs plus ou moins sévères (nausées, douleurs ou brûlures d'estomac, ulcère ou hémorragie du tube digestif) (**Thiéfin, 2003, Nagata et al., 2016**). D'allergies (éruption cutanée, asthme) et de problèmes rénaux dans certaines situations exceptionnelles (**Hörl, 2010**).

1.4.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens(AIS)

Les AIS (les glucocorticoïdes) agissent en inhibant les prostaglandines et les protéines impliquées dans les processus inflammatoires (figure 03), tels que les corticostéroïdes, qui sont utilisés entre autres dans le traitement de l'asthme et de la réponse inflammatoire auto-immune (**Clara dos et al.,2020**).

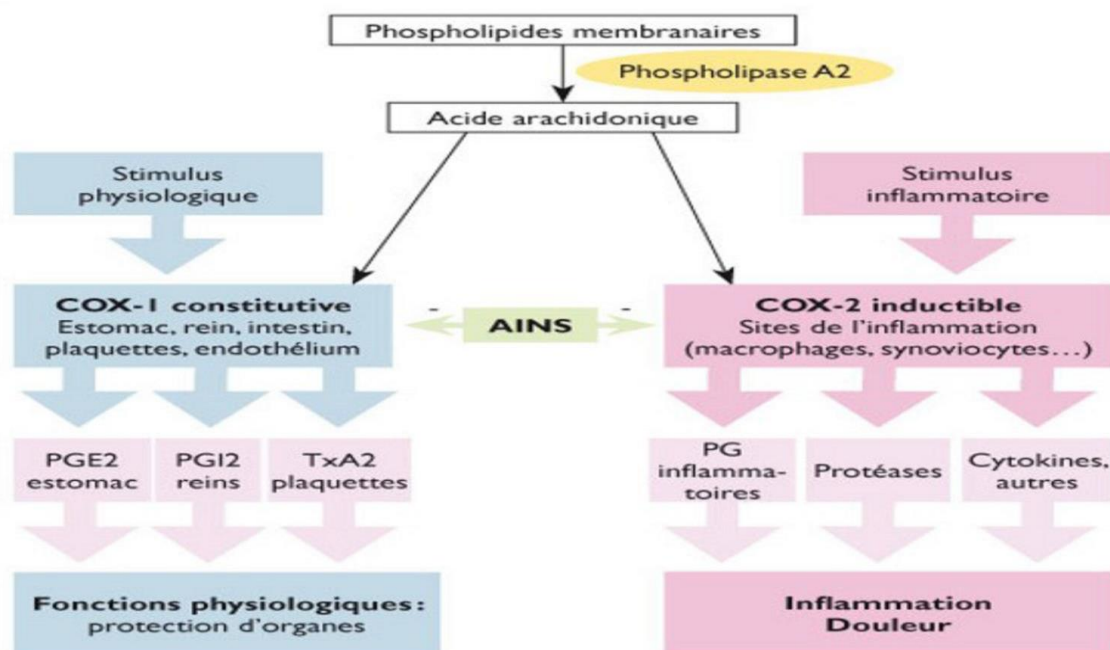


Figure 03. Mécanisme d'action d'AIS et AINS(**Guerin,2020**).

Les glucocorticoïdes, comme les AINS, sont liés à de nombreux effets secondaires. Il est plus probable que ces effets indésirables surviennent lorsque la durée du traitement est prolongée et que la dose est augmentée. Il peut y avoir différents troubles. On peut observer des troubles aigus tels que l'hypertension artérielle, la dérégulation de la production naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement, l'euphorie accompagnée d'insomnie pouvant entraîner une psychose aiguë et l'apparition d'ulcères gastro-duodénaux. L'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids peuvent également être des troubles chroniques **(Henzen, 2003)**.

1.4.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale

L'utilisation des plantes ou des produits de plantes pour des fins médicales est principalement enregistrée dans des ouvrages et, récemment, sur un grand nombre de sites. De plus, des données provenant de la littérature scientifique ont démontré que des molécules d'origine végétale ont des propriétés anti-inflammatoires significatives et que de nombreuses de leurs actions sont liées à leur capacité à inhiber la synthèse ou l'action de cytokines, de chimiokines et d'adhérence, ainsi qu'aux voies de l'acide arachidonique et de l'oxyde nitrique **(Clara dos et al.,2020)**.



Chapitre02 :

Laurus nobilis.L

***“ Le don d’une plante utile me paraît plus précieux
que la découverte d’une mine d’or et d’un monument plus
durable qu’une pyramide”***
Bernardin de Saint-Pierre

2. Plante d'étude *Laurus nobilis*.L

La plante étudiée appartient à la famille des lauracées, qui est une famille botanique comprenant au moins 2000 espèces différentes, mais pouvant atteindre jusqu'à 3500 espèces (Erika ,2013). Il s'agit d'un arbrisseau ou d'un petit arbre aromatique (figure 04), généralement glabre, mesurant de 1 à 8 mètres de hauteur, pouvant atteindre parfois 20 m de hauteur (Quezel et Santa, 1963). Originaires d'Asie mineure et présents dans le bassin méditerranéen, elles sont réparties dans diverses régions du monde, notamment en Australie, en Amérique du Sud, en Amérique du Nord, en Asie (dont la Chine et l'Indonésie), en Europe, et même en France (Geerts et al.,2002). Cette plante possède divers appellations Laurier noble, Laurier-sauce, Laurier d'Apollon, Laurier franc, Laurier commun (Erika,2013)



Figure 04 :L'arbre de *Laurus nobilis*.L(photo originale,2024)

Le Laurier est bien connu par son usage fréquent dans nos cuisines où ses feuilles sont utilisées comme simple condiment, alors qu'il possède de nombreuses propriétés et vertus thérapeutiques. C'est est un arbre ou un arbuste, dont la hauteur peut atteindre 15 m, à feuilles aromatiques permanentes un peu dures, de forme effilée, et de couleur vert sombre (Geerts et al .,2002)

Les feuilles du *Laurus nobilis* .L sont persistantes, de couleur vert foncé sur le dessus et plus claire en dessous (figure 05). Elles sont allongées, parfois lancéolées, avec des extrémités pointues et un pétiole court. Le limbe présente un bord légèrement ondulé et épaissi, recourbé vers l'intérieur. Les feuilles mesurent environ 3 à 5 cm de large sur 10 cm de long. Initialement velues, elles deviennent ensuite brillantes et glabres (Quezel et Santa, 1963).



Figure 05 : Photographie de la feuille du Laurier local

2.1. Utilisation traditionnelle de la plante

Le laurier noble, *Laurus nobilis*.L, est largement utilisé comme épice et aromatisant naturel à travers le monde. En plus de ses qualités culinaires, il est prisé pour ses propriétés médicinales, ce qui le rend populaire dans les remèdes traditionnels (**Barla et al., 2007**). Les feuilles sont traditionnellement utilisées par voie orale en infusion pour traiter divers troubles digestifs tels que les ballonnements, ainsi que les infections virales comme la toux et la diarrhée. Elles sont également réputées pour leur effet calmant sur les douleurs hémorroïdales (**Barla et al.,2007**). En décoction, les feuilles de laurier sont employées dans le traitement des bronchites sévères, des insomnies et des règles douloureuses (**Ballabio et Goetz.,2010**). À usage externe, elles sont utilisées dans des bains aromatiques antirhumatismaux (**Vasey, 2013**) ainsi qu'en gargarismes et en bains de bouche pour lutter contre l'angine et les infections bucco-pharyngées(**Vasey,2013**). Pour soulager la douleur causée par la sinusite, il est recommandé d'appliquer une compresse imbibée sur le front (**Beloued, 2005**).

2.2. Composition chimique

Les feuilles de *Laurus nobilis*.L sont connues par une composition chimique diversifiée (tableau 03), comprenant notamment des acides phénoliques et des flavonoïdes, qui sont des métabolites secondaires importants pour ses propriétés médicinales et aromatiques(**Sangun et al.,2010**).

Classes	Composés	Références
Acides phénoliques	Acide phénylacrylique,acides p-cumarique,fénulique, sinapique	

Flavonoïdes	Rutine, isoquercitine, hypéroside, kampférol-3 rhamnoside	(Sangun et al., 2010)
Hétérosides de lignanes	Méthoxisolarecirénol-9-O-xylosides, schizandraside	
Alcaloïdes	ctinodaphnine, launobine, nandigérine	
Lactones sesquiterpéniques	Reynosine, santamarine, artémoreine	
Huiles volatiles	1,8-cinéole, eugénol, acétate de linalyle, sabinène, géraniol	
Tannins	Cathéchines, procyanidine B4, B5 et B7, proanthocyanidines	
Vitamine E		

Tableau 03 : les principaux composants des feuilles de *Laurus nobilis* L

2.3. Activité biologique et usage thérapeutique

Plusieurs études ont attribué au Laurier noble des propriétés biologiques et thérapeutiques non négligeables (Sangun et al., 2010). En effet, l'activité antioxydante des différents extraits des feuilles, de l'écorce et des fruits de *Laurus nobilis*.L a été rapportée par plusieurs études (Simić, 2003 ; Sangun et al., 2010). De plus, il a été montré que les feuilles de *Laurus nobilis*.L contiennent des agents anti-infectieux puissants et polyvalents, agissant contre les bactéries, les virus et les champignons, offrant ainsi une efficacité étendue (Francehomme et al., 2001 ; Lira et al., 2009).

D'autres études ont mis en évidence des propriétés anti-inflammatoires remarquable du Laurier noble (Fang et al., 2005 ; Olivier et Imael, 2017).

Matériels et méthodes



III. Matériel et Méthodes

3.1. Matériels

3.1.1 Animaux d'étude

Cette étude est réalisée sur des rats Albinos wistar de sexe mal dont le poids varie entre 200 et 250g fournies par l'institut Pasteur, Alger. Ils sont utilisés après une période d'adaptation d'un mois et placés dans des cages où ils ont accès libre à l'eau et à l'alimentation au sein de l'animalerie du département des S.N.V université 20 août 1955 Skikda, Algérie.



Figure6: Les rats Albinos wistar

3.1.2. Matériel végétal

Cette étude a porté sur les feuilles du Laurier noble achetées du marché local de Skikda afin de tester leurs éventuels effets anti-inflammatoires sur des modèles d'inflammation expérimentales chez le rat.



Figure 07 : Photographie des feuilles séchées de *Laurus nobilis. L* (photo originale, 2024).

3.1.3. Solutions de travail

Les solutions de travail utilisées dans cette étude sont préparées comme suit :

-Solution de lavage péritonéal : Na cl 0.9% stérile.

-Solution de xylène pure

-Solution turk, 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 Na cl 0.9% stérile.

-Solution d'aspirine : 400mg d'aspirine poudre dissoute dans 10ml du Na cl 0.9% stérile.

3.2. Méthodes

3.2.1. Préparation de la plante

Notre étude a porté sur les feuilles du *Laurus nobilis.L* qui ont été testées pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Après avoir identifié l'espèce végétale par Le Dr.Sakhraoui (université 20 Aout 1955, Skikda), nous avons procédé à une purification des feuilles pour les débarrasser de toute impureté. Par la suite, elles ont été soumises à une dessiccation contrôlée dans un environnement sombre, ventilé, sans humidité et maintenu à température ambiante. Après leur dessèchement, les feuilles ont été tamisées puis pulvérisées finement à l'aide d'un appareil mécanique de broyage électrique (Figure8)

3.2.1. Préparation des extraits hydrométhanoliques

La préparation de l'extrait hydrométhanolique de *Laurus nobilis.L* (Laurier) a été réalisée en mélangeant 100 g de poudre dans une solution hydrométhanolique 96% (500 ml) à température ambiante maintenue sous agitation pendant 72 heures. Par la suite le mélange est filtré à travers un papier filtre Whatman No.1. Le filtrat est soumis à une évaporation rotative sous pression à 50°C (rotavapor) pour éliminer la phase méthanolique présente dans le mélange. Une dernière étape de séchage à l'étuve à 35°C est indispensable pour éliminer les phases aqueuses. Enfin, les résidus obtenus sont conservés dans des flacons sombres et à l'abri de la lumière à + 4°C jusqu'à leur utilisation (Figure8)





Figures 8 : Les étapes de préparation de l'extrait hydro-méthanolique de *Laurus nobilis.L*

Afin d'évaluer le rendement de la plante en extrait sec, il est nécessaire de calculer le rapport suivant. :

$$\text{Rdt (\%)} = (P1 - P2 / P3) \times 100$$

P1 : poids du ballon après évaporation.

P2 : poids du ballon vide avant évaporation.

P3 : poids de la matière végétale de départ en poudre (100 g).

3.2.3. Dosage des composés phénoliques

a. Dosage des polyphénols totaux

Les polyphénols totaux sont généralement quantifiés en utilisant le réactif Folin-Ciocalteu, qui est composé d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique. Lorsque les phénols sont oxydés, le réactif se transforme en une combinaison d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène, ce qui donne une teinte qui absorbe la lumière à une longueur d'onde de 725 à 750 nm. L'intensité de cette coloration est liée à la quantité de polyphénols présents dans les extraits de plantes. Pour les extraits du Laurier, 2 ml de l'extrait sont mélangés avec 0,2 ml de réactif Folin-Ciocalteu et 1,4 ml de Na₂CO₃ à une concentration de 7,5 % (m/v). L'ensemble est mis en incubation à température ambiante, dans l'obscurité, pendant une durée de 2 heures. Après le temps d'incubation ; les absorbances à 760 nm sont mesurées à l'aide d'un spectrophotomètre UV-1800 (**Shimadzu**). Selon, les résultats sont mesurés en mg d'acide gallique équivalent par g d'extrait sec, en utilisant une courbe d'étalonnage de l'acide gallique, qui est obtenue avec 6 concentrations allant de 0 à 1 mg/ml (**Waterhouse ,1999**) .

b. Dosage des flavonoïdes

La méthode utilisée pour mesurer les flavonoïdes est basée sur la méthode décrite par **Chang et al. (2002)**, mais avec quelques ajustements mineurs. Cette technique consiste à créer un complexe extrêmement stable entre les atomes d'oxygène présents sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes et le chlorure d'aluminium, ce qui donne une teinte jaune et absorbe dans le visible à une longueur d'onde de 415nm. Dans les extraits de *Laurus nobilis.L* on ajoute 0,2 ml d'extrait à 1,72 ml d'éthanol à 96%, 0,4 ml de chlorure d'aluminium à 10% et 1 ml d'acétate de sodium 1 M pour évaluer les flavonoïdes.

Après cela, le mélange est agité et laissé incuber dans l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes, puis on évalue l'absorbance à 415 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-1800 (**Shimadzu**). On exprime les résultats en mg de quercétine équivalente par gramme d'extrait sec en utilisant une courbe d'étalonnage de la quercétine.

c. Dosage des tanins

On a employé la méthode de la réaction vanilline afin de mesurer la quantité de tanins. Afin d'accomplir cela, on a préparé un milieu réactionnel de 6 ml en mélangeant 1 ml d'échantillon, 2,5 ml de réactif A (mélange de vanilline à 1% p/v dans le méthanol) et 2,5 ml de réactif B (mélange de HCl ou dans l'éthanol), conformément aux recherches de (**Price et al.;1978**). La réaction s'est déroulée pendant 15 minutes à une température de 30°C, puis l'absorbance a été évaluée à une longueur d'onde de 500 nm (A500). En utilisant une courbe d'étalonnage d'acide tannique, les résultats obtenus ont été exprimés en mg équivalent d'acide tannique par gramme d'extraits.

3.2.4. Etude in vivo des effets anti-inflammatoires de l'extrait de *Laurus nobilis. L*

Dans cette étude, nous avons évalué l'activité anti-inflammatoire de *Laurus nobilis.L* en ayant recours à différents modèles d'inflammation expérimentale induite chez le rat à savoir, l'œdème de l'oreille induit par le xylène, la péritonite induit par la λ -carraghénane et le test d'immersion de la queue.

a. Œdème de l'oreille induit par le xylène

Les extraits hydrométhanolique de laurier ont été testés pour évaluer l'effet – inflammatoire par le test de l'œdème de l'oreille induit par le xylène (**Atta 1998**). Pour cela, l'extrait méthanolique de *Laurus nobilis.L* a été administrée aux rats par voie orale (200mg/kg) une heure avant l'induction de l'inflammation par l'application de 60 μ l de xylène pure sur la face interne et externe de l'oreille gauche de chaque rat, et la droite étant considérée comme contrôle.



Figure 9: Le xylène



Figure10 : application du xylène sur l'oreille gauche

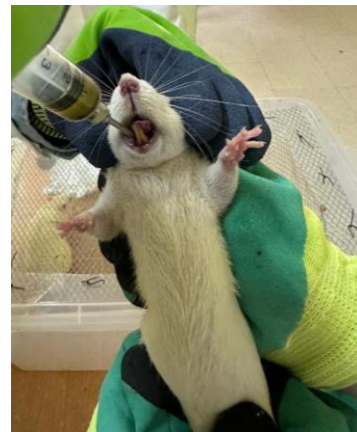
Dans cette étude, 3 groupes de 6 rats ont été formés comme suit :

Groupe Contrôle (+) : Les rats ont reçu 60 μ l de xylène sur l'oreille gauche et ne sont traités par aucune substance.

Groupe test : Les rats ont reçu 200mg/kg de l'extrait méthanolique de *Laurus nobilis.L* par voie orale, une heure avant l'application de xylène.



Figures 11:Gavage du rat par l'extrait de Laurier



Groupe Référence : Les rats ont reçu 1ml de la solution d'acide salicylique (anti-inflammatoire de référence) par voie orale, une heure avant l'application du xylène.

L'épaisseur des deux oreilles (droite et gauche) des rats est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse digital (figure) avant l'application du xylène (t₀) et toutes les 60 minutes durant 3h (t₁, t₂, et t₃) après administration du xylène, l'augmentation de l'épaisseur étant indicateur de l'inflammation de l'oreille.



Figure 12 : Pied à coulisse



Figure 13 : Mesure de l'œdème de l'oreille

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

Le pouvoir anti-inflammatoire de *Laurus nobilis.L* étudiée est également évalué par le test de la péritonite induite par la λ -carraghénane chez les rats selon la méthode décrite par **(Prekar et ses collaborateurs. ; 2015)** à laquelle certaines modifications ont été introduites. La péritonite est induite par injection de 0.2ml de solution de λ -carraghénane (1%) dans la cavité péritonéale des rats qui ont reçu ou non un traitement adéquat. Des groupes de 6 rats sont formés comme indiqué :

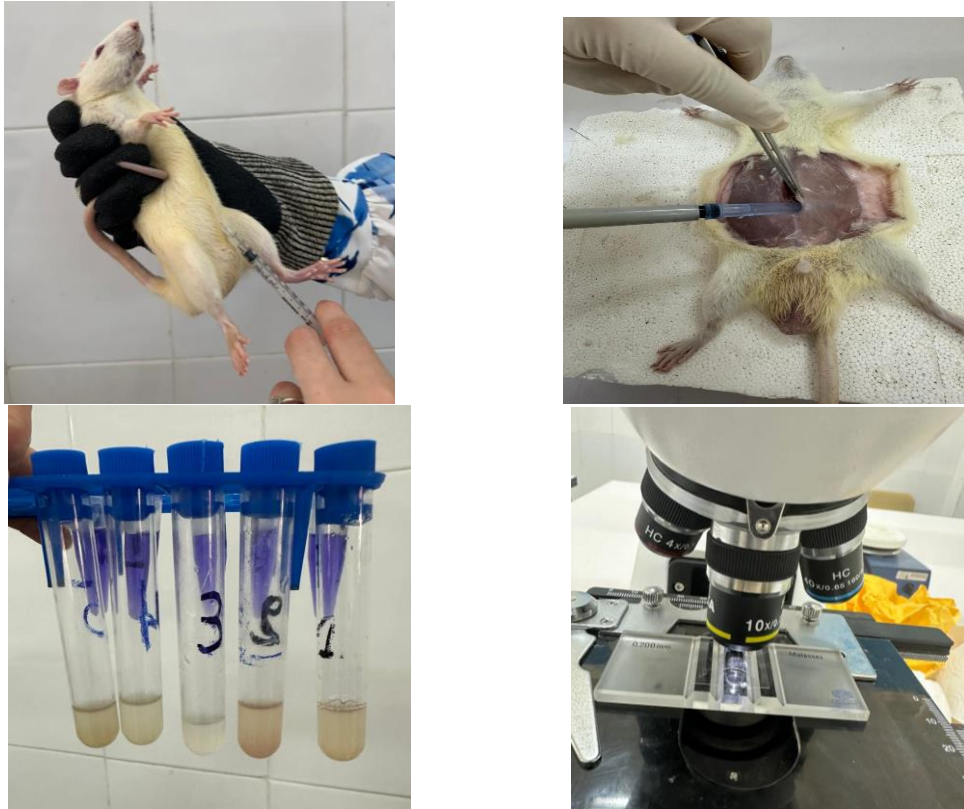
Groupe contrôle (+) : Les rats reçoivent l'injection de λ -carraghénane et aucun autre traitement.

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

Groupe Test : Administration de (200mg/kg) de l'extrait de *Laurus nobilis.L* par voie orale (gavage) une heure avant l'induction de la péritonite.

Groupe référence : Administration de l'Acide salicylique (200mg/kg) par voie orale 1 heure avant l'induction de la péritonite.

Quatre heures après l'injection de la λ -carraghénane, les rats sont sacrifiés par asphyxie au chloroforme, suivi immédiatement par l'ouverture de la cavité péritonéale qui sera lavée par puis on 2 ml de l'eau physiologique à 0.9% (figure 11) Le liquide résultant du lavage péritonéal est récupéré à l'aide d'une micropipette et soumis à un comptage sur une lame de Malassez après coloration à la solution turk, pour déterminer le nombre de neutrophiles présents.



Figures 14 : Test de l'œdème induit par la carraghénane

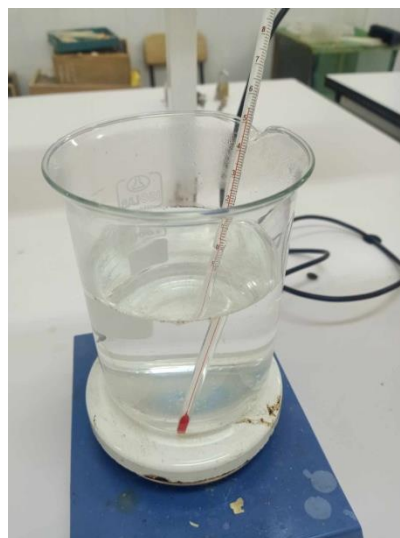
c. Evaluation de l'activité analgésique

Le pouvoir analgésique de *Laurus nobilis.L* a été également évalué dans cette étude et ce par le test de l'immersion de la queue des rats selon le Protocol de (**Arselan et ses collaborateurs. ;2015**). Le test consiste en l'immersion du bout de la queue des rats (environ 2cm) dans de l'eau chaude maintenu à 55°C et à mesurer le temps de latence (temps au bout duquel le rat réagit en retirant la queue de l'eau) a temps t₀ (avant application de toute substance) puis chaque 30minutes (pendant deux heures) puis après 3heures après l'administration des substances d'étude. 3 groupes de six rats sont formés comme indiqué ci-dessous :

Groupe témoins : Le temps de latence est mesuré avant que les rats ne subissent tout traitement.

Groupe test : Administration orale de 200mg/kg de l'extrait de *Laurus nobilis.L* une heure avant la première immersion.

Groupe référence : Administration orale de 1ml de l'acide salicylique (200mg/kg) une heure avant la première immersion.



Figures 15 : Test de l'immersion de la queue

3.3. Etude statistique

Les résultats in vivo sont présentés sous forme de moyenne arithmétique (M) des n valeurs obtenues \pm l'écart moyen (SEM) $[M \pm SEM]$, $n=6$. Le test T de Student est utilisé pour évaluer la signification des effets des différentes substances testées in vivo et les différences sont considérées significatives pour $p < 0,05$: (*), $p < 0,01$: (**).

Résultats et discussion



Résultats et discussion

1. Résultats

1.1. Rendement d'extraction

Dans cette étude, les rendements ont été déterminés par rapport à une masse initiale équivalente à 100g de la poudre végétale de *Laurus nobilis.L*, le rendement obtenu par macération d'un échantillon de feuilles de *Laurus* est: **3,57%**

1.2. Dosage des composés phénoliques

1.2.1. Teneurs en polyphénols totaux

Les quantités de polyphénols correspondantes à chaque échantillon ont été calculées à partir de la courbe d'étalonnage (figure16)

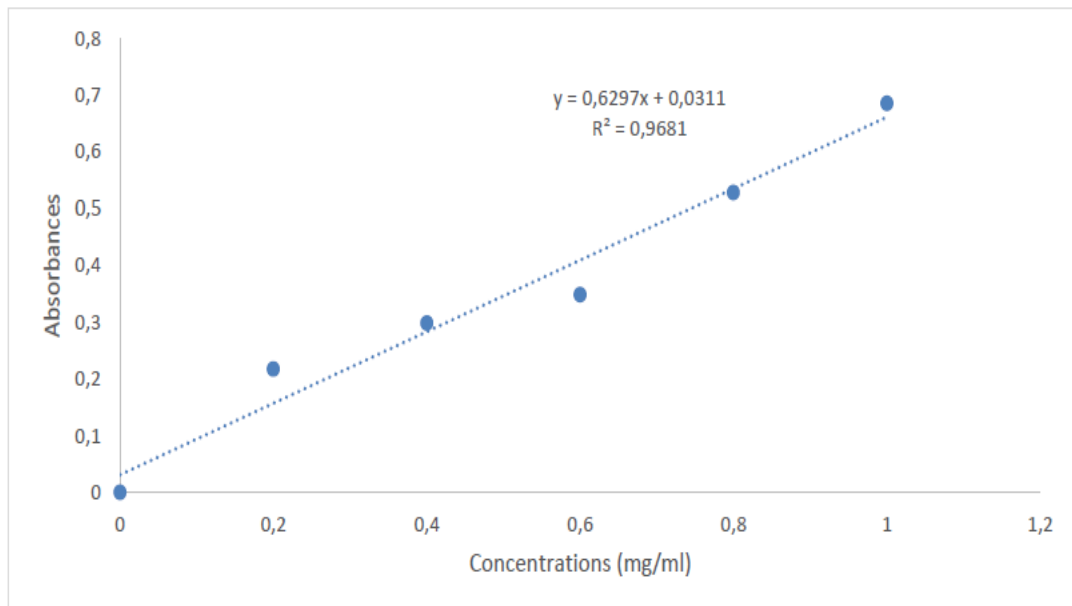


Figure 16: Courbe d'étalonnage d'acide gallique.

1.2.2. Teneur en flavonoïdes

Les quantités de flavonoïdes correspondantes à chaque échantillon ont été calculées à partir de la courbe d'étalonnage (figure17)

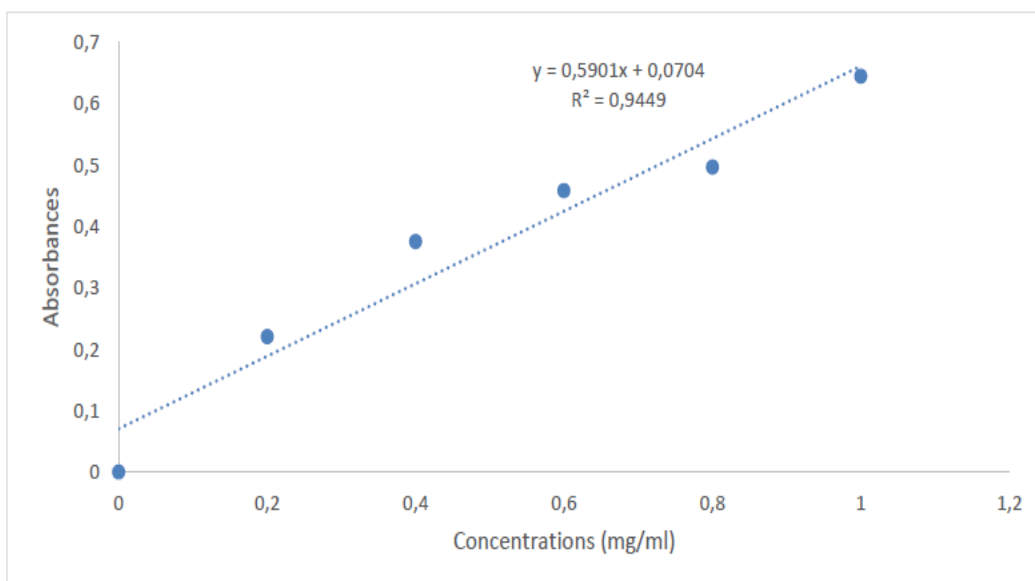


Figure 17: Courbe d'étalonnage de la quercétine.

1.2.3. Teneur en tanins

La courbe d'étalonnage des tanins, établie en fonction des variations d'absorbance de l'acide tannique à différentes concentrations (figure18), revêt une importance capitale dans cette étude.

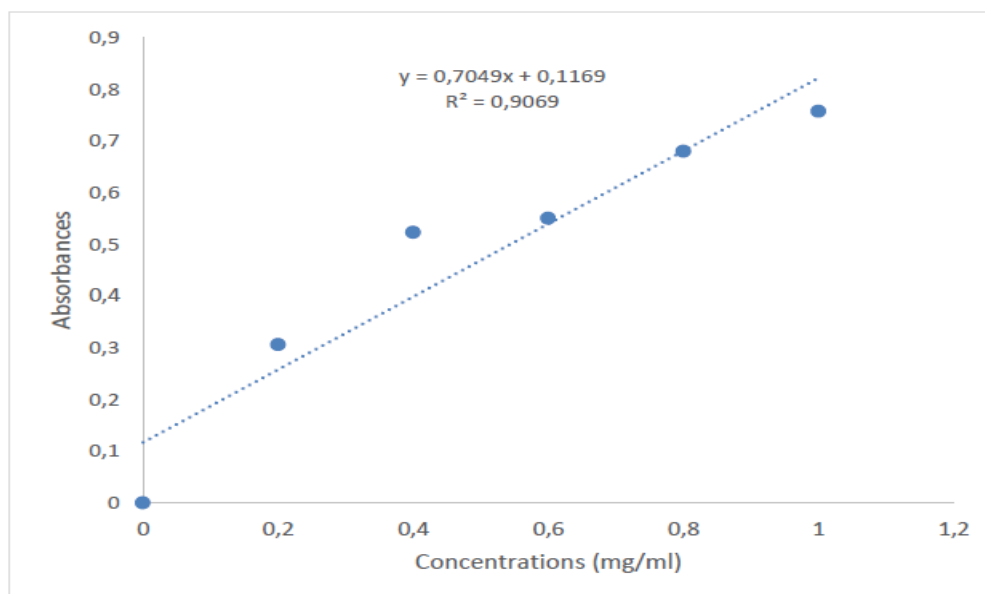


Figure 18: Courbe d'étalonnage de l'acide tannique.

Les tests phytochimiques réalisés sur l'extraits hydrométhanolique de *Laurus nobilis.L* ont donné les résultats montrés dans le tableau 07.

Paramètre	Extrait méthanolique
Teneur en polyphénols (mg EAG/g ES)	79.822±0,001
Teneur en flavonoïdes (mg EQ/g ES)	20,279±0,004
Teneurs en tanins (mg EAT/g ES)	22,661±0,004

1.3.Effets anti-inflammatoires de l'extrait de *Laurus nobilis. L*

Dans notre recherche, notre objectif était d'évaluer l'action anti-inflammatoire de l'extrait hydro méthanolique de *Laurus nobilis.L* et de confirmer son utilisation traditionnelle (l'administration par voie orale). Pour évaluer cette activité, deux modèles d'inflammation aiguë ont été réalisés in vivo chez le rat, à savoir la péritonite causée par l'injection de la λ -carraghénane et l'œdème de l'oreille causé par le xylène. Le pouvoir analgésique du laurier a également été étudié en utilisant le test de l'immersion de la queue.

1.3.1. Effet de *Laurus nobilis.L* sur la péritonite induite par la λ -carraghénane

La péritonite a été induite par l'injection de la λ -carraghénane chez les rats comme modèle d'inflammation aiguë pour évaluer l'action anti-inflammatoire de l'extrait hydro méthanolique de *Laurus nobilis.L*. Quatre heures après l'induction de la péritonite, le nombre de leucocytes dans la cavité péritonéale est mesuré. Le nombre de cellules dans le liquide de lavage péritonéal des rats du groupe contrôle négatif (témoin) qui ont reçu une injection intra-péritonéale de NaCl 0,9 % stérile était faible et ne dépassait pas les **4,16 x 10⁶ ± 1,16** leucocytes/rat (Figure 19). En revanche, le liquide péritonéal collecté des rats du groupe contrôle (+) présentait une grande quantité de neutrophiles, avec environ **78.83 x 10⁶** neutrophiles (Figure 19).

Les rats qui ont reçu l'extrait de *Laurus nobilis.L* à une dose de 200mg/kg par voie orale ont observé une diminution très importante ($p < 0,001$) du développement de la péritonite. Ils ont montré seulement près de **28 x 10⁶** leucocytes dans leurs cavités péritonéales (figure 19), ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de près de **65%** (figure 19). L'aspirine a induit un effet un peu plus important car elle a réduit la péritonite chez les rats de près **84%** (**13,2x 10⁶** leucocytes (figure19)

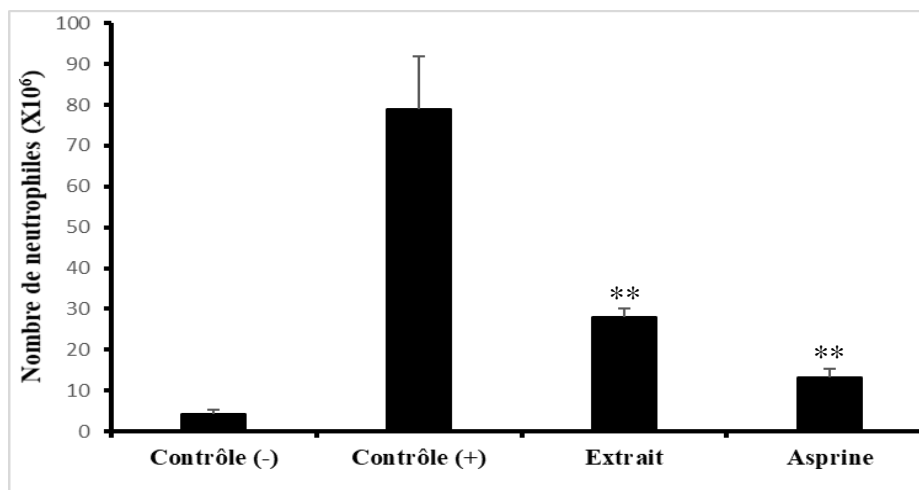


Figure 19 : Effet de la solution de l'extrait de *Laurus nobilis* sur le nombre de leucocytes recrutés au niveau de la cavité péritonéale après l'injection de 0.2ml de la λ -carraghénane 1% en IP. Les rats sont traités par 1 ml de l'extrait de *Laurus nobilis.L* par voie orale. Les histogrammes représentent la moyenne (n=6) \pm SEM; ** : p<0.001 (test de student).

1.3.2.Effet de *Laurus nobilis.L* sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène

Les symptômes classiques de l'inflammation aiguë causée par le xylène sont la rougeur, la chaleur, le gonflement et la douleur (Okoli et al.,2007), Ainsi, la mesure de l'œdème constitue un outil très efficace pour évaluer l'inflammation cutanée causée par le xylène. On mesure l'épaisseur de l'oreille de chaque rat à l'aide d'un pied à coulisse numérique. L'épaisseur de l'oreille avant tout traitement est d'environ **0.3** ou **0.4** mm qui est considéré dans cette étude comme contrôle positif.

L'application du xylène provoque un œdème de l'oreille qui atteint son maximum au bout de deux heures, avec une taille de près de **0.68 \pm 0.08** mm (figure20). Le gonflement diminue au fil du temps, atteignant **0.63 \pm 0.07**mm après 3h (figure20).

Les rats qui ont reçu un traitement oral avec *Laurus nobilis.L* à une dose de 200mg/kg présentaient une diminution très importante de l'oedème de l'oreille. En effet, la taille de l'oreille des rats atteint son maximum au bout d'une heure, avec une épaisseur de près de **0.65 \pm 0.06** mm ensuite on observe une diminution de l'œdème avec le temps atteignant **0.58 \pm 0.08** mm après 2h avec un pourcentage d'inhibition de **14%** et **0.48 \pm 0.06**mm après 3h (p<0.05) avec un pourcentage d'inhibition de **23%**.

En effet les rats traités par l'aspirine ne montrent pas d'œdème de l'oreille traitée au xylène et ce dès la première heure (max **0.46 \pm 0.11**) ce qui entraîne une prévention complète de l'inflammation.(p<0.01)

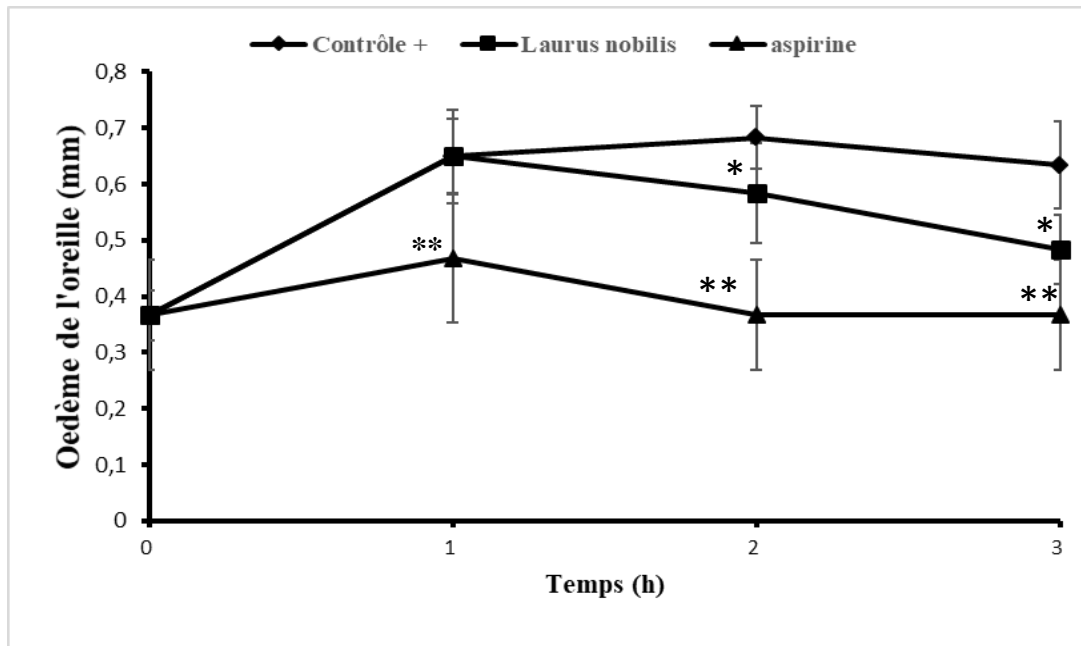


Figure 20 : Evolution de l'épaisseur de l'oreille suite à l'apparition de l'œdème induit par le xylène après l'application orale de la solution de *Laurus nobilis.L* en fonction de temps, les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour n=6 ;** : p<0.01 ;* : p<0.05 par rapport au control+.

1.3.3. Evaluation de l'activité analgésique de de l'extrait de *Laurus nobilis.L*

Un test d'immersion de la queue a également été effectué afin d'évaluer l'effet analgésique de *Laurus nobilis.L*. L'immersion de la queue du rat dans l'eau chaude entraîne le retrait de la queue par un mouvement brusque. On évalue le temps de l'apparition du réflexe pour chaque rat.

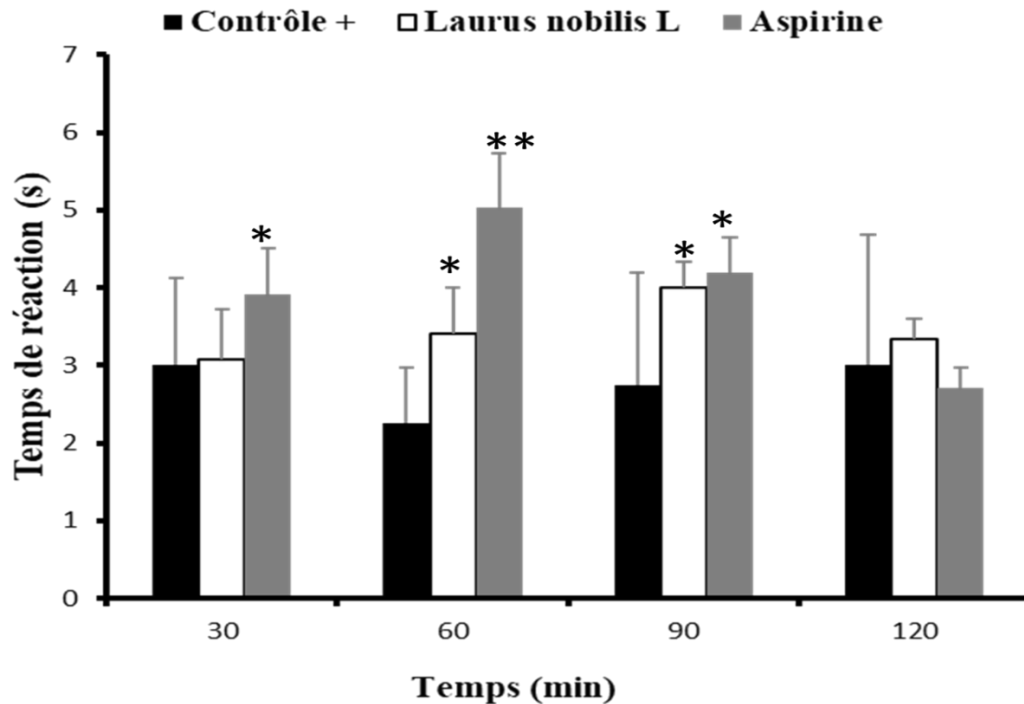


Figure 20 : Effet analgésique de *Laurus nobilis.L* par administration orale suite au test de l’immersion de queue, les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n= 6$. (**) Si $p<0,01$, (*) si $p<0.05$ par rapport au contrôle (+) (test de student).

Lors de l’immersion de la queue des rats témoins (non traitées) le temps de réaction des rats était assez court **2.75s** (figure 20). Les rats traités par l’extrait de la plante d’étude à une dose de 200mg/kg ont montré un temps de réaction prolongé de manière significative après 60 min de traitement, où on a vu le rat retirer sa queue de l’eau après un temps diminué de près de la moitié par rapport au contrôle ($p<0,01$). L’effet de l’extrait atteint son maximum après 90 de traitement qui a réduit du temps de réaction des rats de près de **63%** ($p<0,05$). Ces effets obtenus avec l’extrait d’étude sont très proches de ceux obtenus avec l’aspirine l’analgésique de référence. En effet, chez les rats traités avec l’Aspirine, on observe que le temps de latence est lent dès les premiers 30 minutes et atteint son maximum à 60 min de **5.75s** qui donne un pourcentage de réduction du temps de réaction de près de **67.6%** ($p<0,05$).

2. Discussion

Notre recherche vise à étudier l'effet anti-inflammatoire de l'extrait de *Laurus nobilis.L.* *in vivo*, incluant l'analyse quantitative de ses composés phytochimiques. Ces tests ont révélé que *Laurus nobilis.L* est pourvue d'un puissant effet anti-inflammatoire.

2.1.Préparation de l'extrait de *Laurus nobilis.L*

L'extraction par méthanol permet d'extraire une grande quantité de métabolites en augmentant la perméabilité des parois cellulaires et facilite l'extraction d'un grand nombre de composés polaires ainsi que de composés de moyenne et de faible polarité (Seidel et al., 2005). En effet, il a été montré que l'utilisation d'une solution hydroalcoolique permet d'extraire différents phénols, flavonoïdes, terpènes, terpénoïdes et alcaloïdes, qui sont réputés pour leurs propriétés anti-inflammatoires (Khoddami et al.,2013). Par ailleurs, il a été rapporté que les feuilles de *Laurus nobilis* sont une source précieuse de composés phénoliques, tels que les acides phénoliques et les flavonoïdes (Nasukhova et al., 2017). Il est connu que l'extrait méthanolique de *Laurus nobilis L* contient une teneur élevée en polyphénols (Dhifi et al., 2018). Ceci a été confirmé par nos résultats qui ont montré que l'extrait préparé dans notre étude était très riche en polyphénols ($79.82\pm 0,0061$ mg EAG/g ES)

2.2. Effet de l'extrait de *Laurus nobilis.L* sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène

L'œdème induit par le xylène chez le rat présente les mêmes symptômes de l'inflammation : rougeur, chaleur, gonflement, douleur. L'oreille des rats devient rouge et commence à gonfler après l'application de xylène. La mesure de l'œdème est donc un excellent outil pour la quantification de l'inflammation cutanée. L'application locale du xylène induit une réaction inflammatoire aiguë caractéristique.

Selon (Okoli et al.,2007), l'application du xylène sur l'oreille entraîne une accumulation de liquide, ce qui entraîne la formation d'un œdème qui est typique de l'inflammation aiguë et cela due à vasodilatation, infiltration des leucocytes polynucléaires dans les tissus, une augmentation dans l'IL-1 β et la formation de l'œdème ainsi que l'augmentation de l'activité de la myéloperoxydase et de l'activité de la PLA2 (Ravelo et al., 2011). La PLA2 catalyse l'hydrolyse des phospholipides membranaires en AA, ce dernier est impliqué dans la synthèse des PG et LT, ce qui constitue la première étape dans la réaction inflammatoire (José et al.,1992).

Les rats qui ont reçu un traitement oral avec *Laurus nobilis.L* présentaient une diminution très importante d'œdème de l'oreille induit par le xylène cet effet serait due à des polyphénols que contiennent les feuilles de *Laurus nobilis.L* dans leur composition chimique Selon (Manthey *et al.*, 2000 ;Ferreira, 2002). En effet, les polyphénols sont connus pour leur pouvoir anti-inflammatoire (Fiorini *et al.*, 1998 ; Barla *et al.*, 2007 ; Paulina *et al.*, 2024) et pourraient agir à plusieurs niveaux du processus inflammatoire responsable du développement de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez le rat.

2.3. Effet de l'extrait de *Laurus nobilis.L* sur la péritonite induite par la Carraghénane

Il est établi que l'inflammation provoquée par la carraghénane est un modèle très pratique pour évaluer les agents anti-inflammatoires actifs par voie orale (Olaleye *et al.*,2004). Dans nos conditions expérimentales, la carraghénane (un mucopolysaccharide sulfaté provenant d'un rhodophyceae) provoque une inflammation locale lorsqu'elle est injectée par voie intra péritonéal. Cette injection chez le rat a conduit, après 90 minutes, l'accumulation d'un grand nombre de neutrophiles (près de 80 millions) dans la cavité péritonéale, qui est environ 6 fois le nombre de neutrophiles circulants. En fait, il est connu que la carraghénane entraîne la synthèse de produits chimiques tels que l'histamine et la sérotonine, de prostaglandines, de leucotriènes, de PAF (facteur activateur des plaquettes), de cytokines, de NO (monoxyde d'azote) et de TNF (facteur de nécrose tumoral) qui maintiennent l'inflammation (Ndiaye *et al.*, 2016 ; Guedouari *et al.*, 2020 ; Paulina *et al.*, 2024).

Le traitement des rats par l'extrait de *Laurus nobilis.L* a grandement diminué le développement de la péritonite chez le rat (65% d'inhibition). Ceci est un effet assez important et seulement à une dose de 200 mg/kg. Il est très probable qu'à des doses supérieures, l'extrait d'étude aurait exhibé un plus grand effet, et ceci serait dû à sa richesse en polyphénols comme nous l'avons montré dans cette étude à l'instar de différentes autres recherches (Manthey *et al.*, 2000 ; Ferreira, 2002). Par ailleurs, il a été montré que l'extrait alcoolique des feuilles *Laurus nobilis.L* cultivées en Algérie et administré à une dose de 100mg/kg a donné une inhibition de 30% de la péritonite induite par la carraghénane (Guedouari *et al.*, 2020). Ce résultat va parfaitement dans le sens de notre étude car la moitié de la dose administrée dans notre étude a donné la moitié de l'inhibition obtenue (65%). Contrairement aux résultats obtenus par (Esra *et al.*,2007) qui a trouvé que l'administration orale de l'extrait éthanolique des feuilles de *Laurus nobilis.L* cultivées en Turquie à une dose

de 250 mg /kg n'a que faiblement diminué le développement de la péritonite induite chez le rat (6.6%). Ces différences pourraient être dues aux solvant utilisé pour l'extraction, à la région et le temps où la plante a été récoltée.

Ces effets anti-inflammatoires peuvent s'expliquer probablement par la présence de composés actifs dans les feuilles de cette plante : les polyphénols $79.822 \pm 0,001$ qui seraient probablement pourvus d'activité antagoniste à l'histamine, à la sérotonine, à la bradykinine et à la biosynthèse des PG (Nour Yahfoufi,2018). En effet, les flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de la production des prostaglandines, des molécules pro-inflammatoires très actives. Cet effet serait dû à la réduction du métabolisme de l'acide arachidonique par l'inhibition de la lipoxigénase, de la cyclooxygénase et de la phospholipase A2. Certaines études ont aussi rapporté que ces flavonoïdes pourraient aussi inhiber la migration des leucocytes en bloquant leur adhésion à la paroi vasculaire (Middleton et al.,1968 ;Manthey et al., 2000)et à l'inhibition de la synthèse de l'IL-1 et le TNF- α , principaux inducteurs de l'expression des molécules adhésives sur la paroi vasculaire (Cho et al., 2000). Il se produit alors une coupure dans l'enchaînement de la cascade des médiateurs de l'inflammation réduisant le recrutement des leucocytes au niveau du site inflammatoire (Atta,1998).

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont couramment utilisés en clinique pour leurs propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Leur mécanisme d'action est généralement attribué à l'inhibition de la biosynthèse de la prostacycline (PGI2) et de la prostaglandine E2 (PGE2) via la cyclo-oxygénase (COX) (Clara dos et al., 2020). Au site d'inflammation, ces prostanoides exercent des effets pro-inflammatoires et pronociceptifs, en amplifiant l'action d'autres médiateurs pro-inflammatoires comme : l'histamine et la 5- hydroxytryptamine (al-Swayeh et al., 2000).

2.4. Effet analgésique de l'extrait de *Laurus nobilis.L*

L'administration de l'extrait hydrométhanolique des feuilles de *Laurus nobilis.L* à une dose de 200mg/kg a montré une activité analgésique remarquable. En effet nous avons constaté une augmentation du temps de réaction du rat à la chaleur. Sa richesse en polyphénols et flavonoïdes pourrait expliquer sa capacité analgésique en inhibant la production de prostaglandines (Middleton et al.,1968).

Conclusion et perspectives

Dans le cadre du programme de recherche visant à promouvoir les plantes médicinales de la pharmacopée algérienne, cette étude vise principalement à identifier de nouvelles molécules ou activités à partir d'extraits de plantes qui pourraient être utilisées comme têtes de séries de médicaments. Dans cette étude, l'extrait méthanolique des feuilles de *Laurus nobilis.L* a été préparé et fait l'objet de différents tests afin d'évaluer sa teneur en polyphénols, son pouvoir anti-inflammatoire et analgésique. Pour cela nous avons appliqué trois modèles d'étude *in vivo* chez le rat à savoir, la péritonite induite par la λ -carraghénane, l'œdème de l'oreille induit par le xylène et le test de l'immersion de la queue dans l'eau chaude. L'ensemble des résultats apportés par notre étude indiquent que l'extrait méthanolique des feuilles de *Laurus nobilis.L* qui était très riches en polyphénols et administré à une dose de 200mg/kg seulement, a montré un puissant pouvoir anti-inflammatoire et inhibiteur de la péritonite induite chez le rat, un effet plus modéré sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène et un faible pouvoir analgésique.

En somme, les résultats de notre étude montrent que les feuilles de *Laurus nobilis.L* constituent une importante source de composés actifs ayant une activité anti-inflammatoire importante, ce qui expliquerait et conforterait leur utilisation en médecine traditionnelle.

Il serait intéressant de réaliser des études plus approfondies afin d'identifier le ou les principes actifs de l'extrait des feuilles de *Laurus nobilis.L* qui pourrait être utilisé comme molécule thérapeutique.

Références bibliographiques

- **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*.
- **Arslan, R., Bektas, N., Ozturk, Y. (2015).** Anti-nociceptive activity of methanolic extract of fruits of Capparisovata in mice. *Journal of Ethno-pharmacology*. P: 131, 28-32.
- **Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF.(2012).** Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a review *Anti-Inflammation Anti-allergy. Agents Med Chem*, 11, 52-64.
- **Ballabio R, Goetz P.(2010).** Huile de graine/fruit de laurier *Laurus nobilis L., Laurus azorica (Seub.) Franco, Laurus novocanariensis Rivas Mart., Lousã, Fern. Prieto, E. Dias, J.C. Costaet C. Aguiar. Phytothérapie. 8(2): pp. 141-144.*
- **Barla A, Topçu G, Oksuz S, Tumen G, Kingston, DG. (2007).** Identification of cytotoxic sesquiterpene from *Laurus n-obilis L.* *Food chemistry*, Vol. 104, n° 4, pp : 1478-1484.
- **Beloued A. (2005).** *Plantes médicinales d'Algérie. Office de publications universitaires : 284.*
- **Bidaut-Russell M. (2001).**Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*,15, 739-753.
- **Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., & Chern, J. C. (2002).** Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(3), 178-182.
- **Chang-Hoon Lee¹, Eun Young Choi.(2017).**Macrophages and Inflammation.Department of Biomedical Sciences, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea.
- **Charles N. Serhan. (2010).**Novel Lipid Mediators and Resolution Mechanisms in Acute Inflammation .the Center for Experimental Therapeutics and Reperfusion Injury, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Harvard Institutes of Medicine, Brigham and Women’s Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.
- **Cho Kj, Yun CH, Yoon DY, Cho YS, Rimbach G, Packer L and Chung AS.(2000).**Effect of bioflavonoids extracts from the bark of *Pinus maritime* on

proinflammatory cytokine interleukin-1 production in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7. *ToxicolAppl Pharmacol*, 168, 64-71.

- **Clara dos Reis Nunes , Mariana Barreto Arantes , Silvia Menezes de Faria Pereira , Larissa Leandro da Cruz , Michel de Souza Passos , Luana Pereira de Moraes , Ivo José Curcino Vieira and Daniela Barros de Oliveira .(2020).**Plants as Sources of Anti-Inflammatory Agents .Laboratório de Tecnologia de Alimentos, Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, RJ 28013-602, Brazil
- **Clos, Jean..(2012).** l'immunité chez les animaux et les végétaux ,La voisier
- **CoPath.(2012).** La réaction inflammatoire. Les inflammations. 1-52.
- **Coussens LM, Werb Z. (2002).** Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917): 860-867.
- **C Strassel ,F.Lanza,C.Gachet. (2020),**Plaquettes sanguines de culture :état de l'art.
- **Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. (2004).** Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes.*Trends in Immunology*, 25(1): 4-7.
- **Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Nasr, S., El Beyrouthy, M., Mnif, W. (2018).** Phytochemical composition and antioxidant activity of Tunisian *Laurusnobilis*. *Pak. J.Pharm. Sci.* 31, 2397–2402.
- **Eming SA, Krieg T, Davidson JM. (2007).** Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, p: 514– 525.
- **Erika L ,(2013)** Grimoire des plantes Laurier d'apollon :*Laurus nobilis*,p.96
- **Esra Kupeli, Ilkay Orhan & Erdem Yesilada. (2007)** .Evaluation of Some PlantsUsed in Turkish Folk Medicine for Their Anti-inflammatory and Antinociceptive Activities,*Pharmaceutical Biology*, 45:7, 547-555
- **Fang F, Shengmin S, Kuang YC, Alexander G, Chi-Tang H, Robert TR. (2005).** Acylated kaempferol glycosides from *Laurus nobilis* leaves. *phytochemistry*, Vol.41, n°5, p : 821-824.
- **Ferreira SH. (2002).** Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs.*International Journal of Clinical PracticeSupplement*, 128: 2-10.
- **Fiorini C, Daid B, Fourastet I, Vercauteren J. (1998).** Acylated kaempferol glycosides from *Laurus nobilis* leaves.*phytochemistry*,Vol.41,n°5,P 821-824
- **Franchomme, P. ; Jollois, R.; Penoel, D. (2001).** L'aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles. Roger Jollois.

- **Frenzel, L., Hermine, O. (2013).** Mastocytes et inflammation. J. Revue du rhumatisme. Vol. 80,p. 111-115.
- **Galanaud P. (2003).** Inflammation et anti-inflammatoires. La Revue du Praticien,53(5): 476-477.
- **Geerts P, Rameloo J, Van cauteren G, et al. (2002).** Laurus nobilis : le livre du laurier. Gand: ED. Ludion; p 131.
- **Guerin M. (2020).** Risque de complications infectieuses suite à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à visée antalgique et/ou antipyrétique: état des lieux et rôle du pharmacien d'officine. Université de Nantes. pp:17.
- **Henzen C. (2003).** Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. Forum médical suisse, 19, 442-446.
- **Hörl WH. (2010);** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. Pharmaceuticals.;3(7):2291-321.
- **Imene ROUMILI. (2024).**Thèse de doctorat Propriétés antioxydante, anti-inflammatoire et immunomodulatrice des extraits de Salix alba et Equisetum arvense .Ferhat Abbas University, Setif 1 Faculty of Nature and Life Sciences .
- **José C. Zanini Jr., Yara S. Medeiros, Alexandre B. Cruz, Rosendo R. A. Yunes, João B. 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. ohytotherapy research,.
- **Jun-Ming Zhang, MSc, and Jianxiong An, MSc. (2007).**Cytokines, Inflammation and Pain.Department of Anesthesiology, University of Cincinnati, 231 Albert Sabin Way, Cincinnati, Ohio,45267-0531
- **Kaidama Wa M et Gacche R N. (2015).** Anti-inflammatory Activity of Quercetin in Acute and Chronic Phases of Inflammation in Guinea Pigs. American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics. ISSN 2321 – 2748.
- **Kendra Sih . Ran D. Goldman. (2016).** Administration d'anti-inflammatoires
- **Khoddami A, Wilkes M A, Roberts T H. (2013).** Techniques for Analysis of Plant Phenolic Compounds. Review : Molecules. (18). (ISSN 1420-3049): 2328-2375.
- **Kummar. A. A. (2014).** Robbins basic pathology. Chapter 2. Inflammation and Repair .(9 éme Eds). Elsevier Health Sciences. P 29-73.

- **Lira, P. ; Retta , D. ; Tkacik, E. ; Ringuélet, J. ; Coussio, J.D. ; Baren, C.V. ; Bandoni, A.L. (2009).**Essential oil and products of bay leaves (*laurus nobilis*). Argentina-industrial corps and products , 259-264.
- **M. Jordana, B. Särnstrand, P.J. Sime, I.Ramis. (1994).** Immune-inflammatory functions of fibroblasts. □ERS Journals Ltd .
- **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.
- **Mayouf Nozha. (2019)** .Thèse de doctorat Propriétés antioxydante, anti-inflammatoire et immunomodulatrice des extraits d'*Asphodelus microcarpus*.Département de biochimie Université Ferhat Abbass Sétif .
- **Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V et Roumenina LT . (2015)** .Complement system part II: role in immunity.*Front. Immunol.* 6:257
- **Middleton E, Kandaswami C , Theoharides TC. (2000).** The effects of plants flavonoidson mammalian cells : Implication for inflammation, heart disease, and cancer.*Pharmacological reviews.* 52 (4), 673-751
- **Mury, Pauline. (2018).**Mécanismes et impact de l'activité physique et de la sédentarité sur les facteurs
- **Nasukhova N M, Logvinenko A, Kharchenko A L, Konovalov D A. (2017).** Biologically active substances of the *Laurus nobilis* leaves. *Pharmacy & Pharmacology.* 5(3): 200.non stéroïdiens aux enfants ayant des antécédents de sibilance.*Canadian Family Physician* .Le Médecin de famille canadien.
- **Nour Yahfoufi, Nawal Alsadi,1 Majed Jambi,1 and Chantal Matar. (2018).**The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols..
- **O A al-Swayeh, R H Clifford, P del Soldato, and P K Moore. (2000).** A comparison of the anti-inflammatory and anti-nociceptive activity of nitroaspirin and aspirin. *Br u Pharmacol.* 2000 Jan; 129(2): 343-350.
- **Okoli CO, Akah P A, Nwafor S V, Anisiobi A I, Ibegbunam I N, Erojikwe O. (2007)** Anti-inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia africana* C.D. Adams. *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 219–225.

- **Olaleye S B, Oke J M, EtuA K, Omotosho I O, Elegbe R A. (2004).** Antioxidant and anti-inflammatory properties of a flavonoids fraction from the leaves of *Voacanga africana*. Nigerian Journal of Physiological Sciences. 19(1-2): 69-76
- **Olivier G and Imaël H N B. (2017).** Essential Oils as an Alternative to Pyrethroids' Resistance against *Anopheles* Species Complex Giles (Diptera: Culicidae). *Molécules*, Vol,22, n°10, pp 13-21.
- **Ozcan B, Esen M, Sangun MK, Coleri A, Caliskan M. (2010).** Effective antibacterial and antioxidant properties of methanolic extract of *Laurus nobilis* seed oil. *Journal of Environmental Biology*, Vol. 31, n°5, pp 637-641.
- **Patrice Magnard (2014).** La réaction inflammatoire aiguë. Copyright 2000-2014. Maxicours RCS PARIS B432623429.
- **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 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.)
- **Price, M. L., Van Scoyoc, S., & Butler, L. G. (1978).** A critical evaluation of the vanillin reaction as an assay for tannin in sorghum grain. *Journal of agricultural and food chemistry*, 26(5), 1214-1218.:
- **Quezel P, Santa S. (1963).** La nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques Méridionales. Tome II Edition. Paris : Éditions du Centre National de la Recherche Scientifique. pp : 360-361.
- **R. Guedouari, M. Nabiev. (2020).** Anti-inflammatory activity of different extracts from *Laurus nobilis* growing in Algeria. Laboratory of Petrochemical Synthesis and Bioactive Molecules, Faculty of Hydrocarbons and Chemistry, University of M'hamed Bougara, Boumerdes, 35000 Boumerdes–Algeria.
- **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*,.

- **Renfrey S, Downton C, Featherstone J. (2003).**The painful reality. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2(3): 175-176.
- **Rizwana H, Al Kubaisi N, Al-Meghailaith N N, Moubayed N MS, Albasher G. (2019).** Evaluation of chemical composition, Antibacterial, Antifungal, and Cytotoxic Activity of *Laurus nobilis* L Grown in Saudi Arabia. *Journal Of Pure and Applied Microbiology.* 13(4): 2073-2085
- **Russel Ross. (1994).**The role of T lymphocytes in inflammation . Département of pathology University of Washington.
- **Seidel V. (2005).** Initial and Bulk Extraction. 2nd ed. *Natural Products Isolation.* United Kingdom :20.
- **Simic M, Kundakovic T, Kovacevic N. (2003).** Preliminary assay on the antioxidative activity of *Laurus nobilis* extracts. *Fitoterapia*, Vol 4, pp : 613–616.
- **Thiéfin G. (2003).**Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l’aspirine à faible dose. *Gastroentérologie Clin Biol.*;27(5):498-510.
- **Vasey, C. (2013).** Les anti-inflammatoires naturels. France: Jouvence.
- **Vonkeman H E, Laar M A V. (2008).** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Seminars in arthritis and rheumatism*,10, 10-16.
- **Wagner JG et Roth RA. (2000).** Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature.*Pharmacol Rev*, 52, p: 349-374.
- **Waterhouse, A. (1999).** Folin-Ciocalteu Micro Method for Total Phenol in Wine. *Food Anal.Chem.*, 299, 152–178
- **Weill B, Batteux F, Dhainaut J. (2003).** Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds,DeBoeck Université (Paris), p: 12-23