

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



جامعة 20 اوت 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

Spécialité : Biochimie appliquée

Intitulé :

**Évaluation *in vivo* de l'effet anti-inflammatoire de
l'extrait de *Mentha rotundifolia L***

Présenté Par : Lamri Isra
Bouhouche Mouna
Boudjadja Maïssa
Boulakrouche Dikra

Membre de Jury :

Dr Ouamane Souheila (MCA)	Examineur	Université du 20 Août 1955 – Skikda
Dr Belambri Sahra Amel (MCA)	Promoteur	Université du 20 Août 1955 – Skikda
Dr Ghannam Maya (MCB)	Président	Université du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2023/2024

Remerciement

Premièrement, je remercie Allah, qui m'a donné l'ambition, la force, la santé et le courage pour terminer cette thèse. On tient à présenter notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à notre promoteur, Dr Belambri Sahra Amel qui a accepté de nous encadrer et qui nous a fait bénéficier de son savoir et de ses conseils éclairés afin de perfectionner ce travail.

Un grand merci pour le président de jury et notre examinatrice pour avoir accepté de venir évaluer notre mémoire.

Merci beaucoup pour toute personne en particulier Monsieur Aouzal Badis ayant aidé de près ou de loin à réaliser ce modeste travail.

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.

Avec amour, je consacre ma réussite et mon diplôme :

A celui qui a décoré mon nom des plus beaux titres. Celui qui m'a soutenu sans limites et m'a donné quelque chose en retour. A celui qui m'a appris que le monde est une lutte et que son arme est la connaissance et le savoir. Dans ma carrière, mon soutien, ma force et mon refuge après Allah, ma fierté (mon père, Salah eddin).

À celle à qui Allah a placé le paradis sous ses pieds, dont le cœur m'a embrassé entre ses mains et m'a facilité l'adversité par ses prières, au cœur compatissant et à la bougie qui était pour moi dans les nuits obscures, le secret de ma force et le succès, mon paradis (ma mère, Naziha).

À celle qui m'a soutenu avec tout son amour quand j'étais faible et qui a éloigné les ennuis de mon chemin, m'ouvrant la voie, elle a implanté en-soi confiance et détermination. À celle avec qui Allah a renforcé mon soutien et a été la meilleure aide. Compagnon de mon âme (Enfel).

Aux anges avec lesquels Allah m'a béni pour que je puisse connaître à travers eux le goût de la belle vie, ces anges qui ont changé les concepts d'amour, d'amitié et de soutien dans ma vie, mes sœurs (Tesnim - Mohammed Ali).

À mes compagnons de lutte et de réussite, qui ont partagé la moitié du chemin avec moi et nous avons partagé des moments ensemble. A mes chers Mouna Maïssa Manel et Imen.

A ma grand-mère, que Allah la protège et nous accorde une longue vie, et tous les membres de ma famille des deux familles ont mes sincères remerciements.

À celle qui a été la meilleure de Maeen, et qui nous a facilité les ennuis de la recherche et a rendu possible l'impossible, Au bon Dr Belambri Sahra Amel.

Je dédie cet humble travail à tous ceux qui nous ont prêté un coup de main, de près ou de loin, par un mot gentil.

Isra

Dédicace

Je dédie humblement ce travail à mes parents, qui ont été une source inépuisable de soutien, d'encouragement et de motivation tout au long de mon parcours académique. Leur amour inconditionnel et leur confiance en moi ont été les fondements de ma réussite.

A ma sœur Inès, qui a partagé avec moi les joies et les peines de l'enfance.

A mes frères Tahar Abd Al Rahim et mon petite Noufel, qui m'ont toujours été mes amis fidèles.

A ma grand-mère, qui a transmis sa sagesse et sa générosité à travers les générations.

Ouisseem, Nour el houda, Nada Je vous remercie sincèrement pour votre amitié et pour tous les moments de partage et d'échange que nous avons partagés. Votre présence a été une source d'encouragement et de soutien inestimable.

Pour mes chers Isra, Maïssa, et Dikra Vous avez été mes binômes, mes confidents, et mes soutiens. Votre présence a été un élan pour moi, et je suis reconnaissant de vous avoir dans ma vie.

Je tiens également à remercier mon encadrant madame Belambri pour son soutien constant. Ces personnes ont été les pierres angulaires de mon parcours, et je les remercie de tout mon cœur.

Je leur dédie ce mémoire, qui est le fruit de mes efforts et de mes rêves. Je l'offre à eux, en signe de gratitude et d'amour.

Mouna

Dédicace

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de mémoire, madame Sahra Amel Belambri, pour son encadrement, sa patience et sa confiance tout au long de ce travail de recherche. Ses précieux conseils, son expertise et son soutien inébranlable ont été d'une aide inestimable et ont grandement contribué à l'aboutissement de ce projet.

Merci également aux membres du jury de ma soutenance de mémoire pour avoir accepté de faire partie du jury. Leurs remarques et suggestions ont été précieuses et m'ont permis d'en améliorer la qualité.

Je ne saurais oublier mon père Amar et ma jolie mère Fatiha, pour leur soutien indéfectible et pour avoir toujours cru en moi. Leurs encouragements ont été mon refuge et ma motivation durant tout le parcours académique.

Un merci spécial à mes camarades de classe et amis Dikra, Mouna et Isra pour leurs encouragements, leurs échanges intellectuels stimulants et pour tous les moments partagés.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Que ce soit à travers des discussions enrichissantes, des conseils ou simplement par leur présence, leur contribution a été précieuse.

Ce mémoire est le fruit d'un travail collectif autant que personnel, et je suis profondément reconnaissant envers tous ceux qui m'ont accompagné.

Maïssa

Dédicace

Ce mémoire est le fruit des efforts fournis et des sacrifices consentis par plusieurs personnes que je ne pourrai oublier de remercier.

Mes remerciements s'adressent d'abord à Dieu, créateur de toutes choses, pour son souffle et tous ses innombrables bienfaits.

Aussi, je remercie mon Directeur de mémoire Dr Belambri Sahra Amel d'avoir accepté de m'encadrer dans la conception et l'élaboration de ce travail, et aussi pour le dévouement manifesté malgré toutes ses nombreuses occupations.

Je me dois de remercier plus particulièrement mes parents : Mon père, boulakrouche Mohamed et ma mère Narimaine pour tous les conseils, pour tous les encouragements et pour tous les incommensurables sacrifices consentis pour toute ma formation.

Enfin, que tous ceux qui, de loin ou de près, ont participé à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.

Dikra

Liste des figures et des tableaux

1. Liste des figures

- **Figure 1** : les singes cardinaux de l'inflammation.....4
- **Figure 2** : les étapes de migration des leucocytes dans les tissus lors d'une réponse inflammatoire.....5
- **Figure 3** : la plante de *Mentha Rotundifolia L*.....10
- **Figure 4** : Récolte de la *Mentha Rotundifolia L*.....13
- **Figure 5** : la plante et la poudre sèche de *Mentha Rotundifolia L*.....14
- **Figure 6** : Photos d'extraction Hydrométhanolique de *Mentha Rotundifolia L*.....14
- **Figure 7** : photos de test de l'œdème de l'oreille induit par le xylène.....16
- **Figure 8** : photos de test de la péritonite induit par la λ -carrageenane.....17
- **Figure 9** : photos de test de l'immersion de la queue.....17
- **Figure 10** : Effet de la solution de l'extrait de *Mentha Rotundifolia L* sur le nombre de neutrophile recrutés au niveau de la cavité péritonéale après l'injection de 0.2ml de la λ - carrageenane 1%.....21
- **Figure 11** : Inhibition de la migration de neutrophiles vers la cavité péritonéale par l'extrait de *Mentha rotundifolia L* par l'administration orale.....21
- **Figure 12**: Evolution de l'épaisseur de l'oreille suite à l'apparition de l'œdème induit par le xylène après l'administration orale de l'extrait de *Mentha Rotundifolia L*.....22
- **Figure 13**: Effet analgésique de l'extrait de *Mentha Rotundifolia* par administration orale suite au test de l'immersion de queue.....23

2. Liste des tableaux

- **Tableau 1** : les types d'inflammations selon leurs causes.....6
- **Tableau 2** : les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire.....7
- **Tableau 3** : les médiateurs de l'inflammation.....8
- **Tableau 4** : Classification de l'espèce de *Mentha rotundifolia L*.....11

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : acide arachidonique.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdiens.

COX : Cyclo-oxygénase.

iNOS : oxyde nitrique synthase.

IL : Interleukine.

LOX : Lipo-oxygénases.

LT : Leucotriènes.

PG: Prostaglandins.

PLA2: phospholipase A2.

TNF: tumor necrosis factor.

ICAM: intercellular adhesion molecule.

PECAM: platelet endothelial cell adhesion molecule.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α .

Sommaire

Introduction.....	1
--------------------------	----------

Chapitre 1 : Inflammation

I. Réaction inflammatoire.....	3
I.2. Facteurs déclenchant la réaction inflammatoire.....	3
I.3. Signes cardinaux de l'inflammation.....	3
❖ Dolor : la douleur.....	3
❖ Calor : la chaleur.....	3
❖ Rubor : la rougeur.....	4
❖ Tumor : gonflement	4
❖ Functio Laesa : perte de fonction.....	4
I.4. Etapes de l'inflammation.....	4
I.4.1. Phase vasculaire	4
I.4.2. Phase cellulaire.....	4
I.4.3. Diminution de l'amplitude.....	5
I.4.4. Formation et persistance des lésions.....	5
I.4.5. Détersion.....	5
I.4.6. Réparation.....	5
I.5. Types d'inflammation.....	6
I.5.1. Selon leur durée et leur intensité.....	6
• Inflammation aiguë.....	6
• Inflammation chronique.....	6
I.5.2. Selon leur nature de l'infiltrat cellulaire.....	6
I.5.3. Selon leur mécanisme.....	6
I.5.4. Selon leur cause.....	6
I.6. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire.....	7
I.7. Médiateurs de l'inflammation.....	7

I.8. Médicaments anti-inflammatoire.....	7
I.8.1. Anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS).....	8
I.8.2. Anti-inflammatoires stéroïdien.....	8
I.8.3. Anti-inflammatoires d'origine naturelle	8

Chapitre 2 : Mentha rotundifolia L

II.1. Plante d'étude: Mentha rotundifolia L.....	10
II.2. Composition chimique.....	10
II.3. Classification botanique de Mentha rotundifolia	11
II.4. Préparations et usages.....	11
II.5. Activités biologiques.....	11

Matériel et méthodes

1. Matériel.....	13
1.1. Matériel animal.....	13
1.2. Matériel végétal.....	13
1.3. Solution de travail.....	13
2. Méthodes.....	14
2.1. Séchage et Broyage	14
2.2. Extraction Hydrométhanolique	14
2.3. Etude in vivo de l'activité anti-inflammatoire de la solution préparée	15
2.3.1. Œdème de l'oreille induit par le xylène	15
2.3.2. Induction de la péritonite chez les rats par la λ-carrageenane	16
2.4. Etude in vivo de l'activité analgésique.....	17
3. Etude statistique	18

Résultats et discussion

1. Préparation de l'extrait méthanolique de <i>Mentha rotundifolia</i>	20
2. Activité anti-inflammatoire de <i>Mentha rotundifolia</i>	20

2.1. Effet de l'extrait sur la péritonite induite par la λ -carrageenane	20
2.2. Effet de l'extrait sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène	21
3. Activité analgésique de <i>Mentha Rotundifolia</i>	22
4. Discussion général.....	23
Conclusion.....	26
Références.....	27

Résumé

L'extrait de *Mentha rotundifolia* L (timarssat) est largement utilisé en médecine traditionnelle en Algérie et dans la zone Méditerranéenne pour ses propriétés thérapeutiques. Notre objectif de cette étude était d'évaluer l'effet anti inflammatoire *in vivo* de l'extrait de l'espèce *Mentha rotundifolia* L et de confirmer son usage traditionnel par administration orale. 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'extrait donne une réduction très significative voire une prévention totale de l'œdème avec l'administration orale. Cet effet anti-inflammatoire obtenu était proche de celui donné par les anti-inflammatoire de référence (Aspirine). D'autre part, la péritonite induite chez les rats par l'injection intra-péritonéale de la λ -carrageenane (1%) a montré que L'administration orale de l'extrait induit une réduction du recrutement des leucocytes au niveau de la cavité péritonéale 75% ($p < 0.01$) ce qui constitue un effet efficace non moins important que celui induit par l'acide salicilique administrée qui a réduit la péritonite de près de 83% ($p < 0.01$). Par contre, le test d'immersion de la queue réalisé dans nos conditions expérimentales cela a donné des résultats significatifs lorsque la queue des rats était immergée dans l'eau. Ainsi, les résultats de la présente étude approuvent que l'extrait de *Mentha rotundifolia* L possède des activités anti-inflammatoires très significatives ce qui confirme son utilisation par la médecine traditionnelle Algérienne.

Mots clés : *Mentha rotundifolia* L, Extrait, Anti-inflammatoires, analgésique, utilisation traditionnelle.

Abstract

Mentha rotundifolia L (Timarssat) extract is widely used in traditional medicine in Algeria and the Mediterranean area for its therapeutic properties. Our objective of this study was to evaluate the anti-inflammatory effect in vivo of the extract of the *Mentha rotundifolia L* species and to confirm its traditional use by oral administration. For this, two acute inflammation models and an analgesia test were used to test the anti-inflammatory activity of the prepared solution. The xylene-induced ear edema test showed that the extract gives a very significant reduction or even total prevention of edema with oral administration. This anti-inflammatory effect obtained was close to that given by the reference anti-inflammatory drugs (Aspirin). On the other hand, peritonitis induced in rats by intra-peritoneal injection of λ -carrageenan (1%) showed that the Oral administration of the extract induces a reduction in leukocyte recruitment in the peritoneal cavity by 75% ($p < 0,01$) which constitutes an effective effect no less important than that induced by salicylic acid administered which reduced peritonitis by almost 83% ($p < 0,01$). On the other hand, the tail immersion test carried out under our experimental conditions this gave significant results when the rat's tail was submerged in water. And therefore, the results of the present study confirm that the extract of *Mentha rotundifolia L* has very significant anti-inflammatory activities, which confirms its use by traditional Algerian medicine.

Keywords: *Mentha rotundifolia L*, Extract, Anti-inflammatories, Analgesic, traditional use.

ملخص

يستخدم مستخلص النعناع مستدير الأوراق (تيمرسات) في الجزائر وفي منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط في الطب التقليدي على نطاق واسع وذلك لخصائصه العلاجية. كان هدفنا من هذه الدراسة تقييم فعالية مستخلص النعناع مستدير الأوراق كمضاد للالتهابات وتأكيد جدوى استخدامه في الطب التقليدي عن طريق الفم ولهذا قمنا باستخدام نموذجين للالتهاب الحاد واختبار آخر للقدرة على تسكين الألم للمحلول المحضر. أظهر اختبار وذمة الأذن التي يسببها الزيلين أن المستخلص يعطي انخفاضا يصل لحد الوقاية الكاملة من الوذمة مع الإغناء عن طريق الفم. هذا التأثير المضاد للالتهابات الذي تم الحصول عليه متقارب من التأثير الذي قدمته الأدوية المرجعية المضادة للالتهابات (الأسبيرين). من ناحية أخرى أظهر اختبار التهاب الصفاق الناتج عن حقن الكرا جينان (1%) داخل الصفاق أن إعطاء محلول المستخلص عن طريق الفم أدى الى خفض عدد الكريات البيضاء في تجويف الصفاق بنسبة 75% وهو تأثير فعال لا يقل أهمية عن ذلك الناجم عن حمض الساليسيليك الذي تم اعطاؤه مما يقلل من التهاب الصفاق بنسبة 83% تقريبا. من ناحية أخرى فإن اختبار غمر الذيل الذي تم اجراؤه في ظل ظروفنا التجريبية أعطى نتائج مهمة عند غمر ذيل الجردان في الماء . وبالتالي فإن نتائج الدراسة الحالية توافق على أن مستخلص النعناع المستدير يمتلك قدرة كبيرة ومهمة مضادة للالتهاب وتسكين الألم مما يؤكد فعالية استخدامه في الطب التقليدي الجزائري.

الكلمات المفتاحية: النعناع مستدير الأوراق. مستخلص. مضادات الإلتهاب. مسكنات الألم. الطب التقليدي.

Introduction

Introduction

L'inflammation est une réponse de défense locale pour maintenir l'homéostasie chez les organismes vivants en éliminant les agents pathogènes microbiens et les cellules anormales. Cependant, un état inflammatoire chronique, causé par une surproduction de médiateurs inflammatoires peut entraîner des maladies auto-immunes et des affections inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn (Ishida et al ., 2019).

Bien que de nombreux médicaments anti-inflammatoires soient employés en clinique, y compris les médicaments stéroïdiens et non stéroïdiens, ils sont tous susceptibles de provoquer des effets secondaires indésirables et parfois graves. Par conséquent ; le dépistage continu et le développement de nouveaux anti-inflammatoires efficaces sans effets indésirables sont encore nécessaire (Jin-Yao et al . , 2016).

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), près de 80% des populations mondiale a recours à la médecine traditionnelle. La plupart des plantes sont utilisées empiriquement, sans validation scientifique de leur efficacité et de leur sécurité (Moutinho, 2013).

Mentha rotundifolia est l'une des plantes médicinales les plus utilisées à travers le monde. Ses extraits sont largement employés en médecine traditionnelle depuis des siècles. Aujourd'hui, le Mentha a fait son entrée en médecine moderne (Boumellah , 2019).

Pour cela, nous avons structuré notre travail sur l'extrait de *Mentha rotundifolia* L comme suit :

- Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* par deux tests :
 - l'œdème de l'oreille induit chez le rat par le xylène
 - la péritonite induite chez le rat par la λ -carrageenane
- Evaluation de l'activité analgésique *in vivo* par le test :
 - d'immersion de la queue du rat

Chapitre 1

Inflammation

I. Réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est une réponse adaptative engendrée en réponse à des stimuli nocifs telle qu'une infection ou une agression tissulaire. Elle nécessite une régulation fine généralement bénéfique, elle conduit à l'élimination d'éventuels pathogènes et au retour à l'homéostasie du tissu lésé. Une régulation défectueuse peut engendrer des dommages irréversibles. Une réponse insuffisante conduit à une immunodéficience pouvant entraîner une infection secondaire ou même un cancer (Nathan, 2002).

L'inflammation prend son nom selon l'organe par exemple : amygdalite, appendicite, artérite, méningite, otite, endocardite...ect (Batteux et al., 2003).

1.2. Facteurs déclenchant la réaction inflammatoire

Les facteurs qui déclenchent les phénomènes inflammatoires peuvent être très divers :

❖ **Les substances physiques** : telles que la chaleur (brûlure), le froid (gelure), les rayonnements ionisants peuvent causer des dommages aux tissus et la libération des produits de dégradation tels que le collagène (Weill et al., 2003).

❖ **Des substances solides provenant de l'extérieur ou de l'intérieur** : telles que les pathogènes microbiens, un dard d'insecte ou des microcristaux (cristaux d'urate), des substances chimiques (acide, base, toxique), des substances biologiques (toxines, produits de dégradation tissulaire), des composés provenant de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques, cytokines) (Weill et al., 2003).

Peu importe la nature du stimulus, les signes de la réaction inflammatoire seront les mêmes. Les effets bénéfiques ou délétères de la réaction inflammatoire sont influencés par l'intensité des manifestations et leur durée (Weill et al., 2003).

1.3. Signes cardinaux de l'inflammation

Les signes de l'inflammation sont décrits par le médecin romain Celsus depuis 2000 ans (figure 01) comme étant « dolor », « calor », « rubor », et « tumor » puis un cinquième signe « Functio Laesa » a été rajouté en 1858 (Asif et al., 2016).

❖ **Douleur (Dolor)** : Les douleurs articulaires et musculaires sont fréquemment causées par l'inflammation. La douleur, la sensibilité et la raideur intenses peuvent être amplifiées par l'inflammation chronique, ce qui peut rendre les zones enflammées sensibles au toucher (figure 01) (Parham et al., 2003).

❖ **Chaleur (Calor)** : La chaleur dans les zones enflammées, qui est particulièrement évidente dans des situations comme l'arthrite, est due à une augmentation du flux sanguin dans le cadre de la réponse inflammatoire. Des infections et des maladies peuvent également entraîner de la fièvre, qui est une manifestation de cette inflammation accrue (figure 01) (Parham et al., 2003).

- ❖ **Rougeur (Rubor) :** Le sang qui pénètre dans les zones enflammées provoque des rougeurs visibles. Les vaisseaux sanguins sont remplis de plus de sang que d'ordinaire, ce qui entraîne cette décoloration (figure 01) .
- ❖ **Gonflement (tumor) :** La présence d'inflammation est fréquemment accompagnée d'un gonflement causé par l'accumulation de liquide dans les tissus. On peut observer cette accumulation de liquide dans des zones spécifiques ou dans l'ensemble du corps (figure 01) (Parham et al., 2003).
- ❖ **Perte de fonction (Functio Laesa) :** peut-être causé par une douleur qui restreint les mouvements ou par un gonflement sévère qui entrave les fonctions normales (figure 01) (Parham et al., 2003).

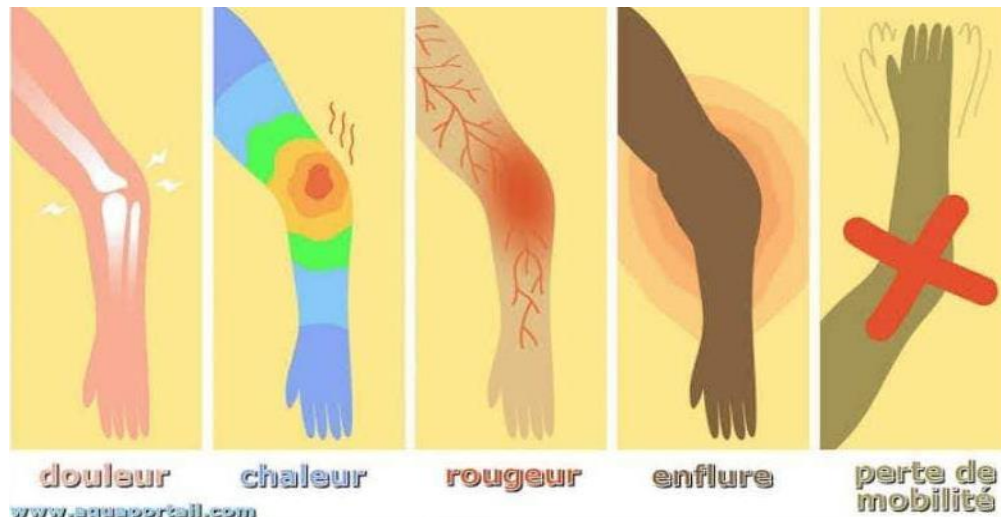


Figure 01 : Les Cinq signes cardinaux de l'inflammation(www.aquaportail.com)

1.4. Etapes de l'inflammation

La réponse inflammatoire s'articule autour de 6 grandes étapes successives (**Figure 2**) :

1.4.1 Phase vasculaire : les différents stimuli déclenchent une vasodilatation, un afflux de sang et une exsudation plasmatique, ce qui permet alors de (figure 02):

- Drainer vers le foyer infecté des leucocytes, des protéines sériques, des médiateurs chimiques, des moyens de défense et des facteurs de coagulation (Clos, 2012).
- Diluer les toxines accumulées dans la lésion (Clos, 2012).
- Limiter le foyer inflammatoire par une barrière de fibrine qui est formé à partir du fibrinogène (Clos, 2012).
- Ralentir le courant circulatoire par hémocoagulation ce qui facilite la phase cellulaire (Clos, 2012).
- Libérer des médiateurs chimiques par les cellules déjà présentes ou infiltrées pour amplifier l'inflammation (Clos, 2012).

1.4.2. Phase cellulaire : les macrophages résidents sont les premières cellules à agir face aux agents pathogènes ; puis les polynucléaires neutrophiles vont rejoindre le site inflammatoire par diapédèse

à travers les capillaires sanguins grâce au ralentissement du flux sanguin et en se fixant sur les molécules d'adhésion (les selectines et les intégrines), guidés par le gradient de concentration de chimiokines (figure 02) (Clos, 2012).

Par la suite, deux types supplémentaires de leucocytes se développent sur le site inflammatoire, à savoir les lymphocytes et les monocytes. Ces derniers se transforment en macrophages au niveau du site inflammatoire (S.H.Nguyen, 2007).

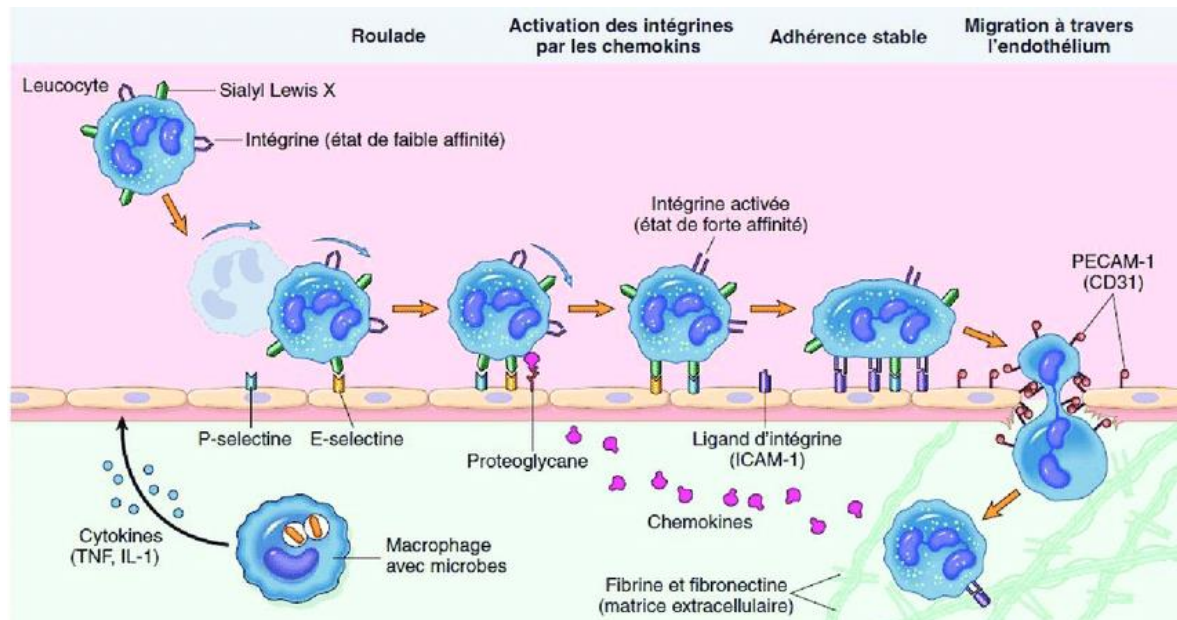


Figure 2 : les étapes de migration des leucocytes dans les tissus lors d'une réponse inflammatoire .TNF, tumor necrosis factor ; IL-1, interleukin 1 ; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1 ; PECAM-1, platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (Mury et al.,2018).

1.4.3. Diminution de l'amplitude : La diminution de l'amplitude de la réaction inflammatoire est assurée par les lipides anti-inflammatoires (les résolvines et les protectines) qui sont des dérivés des acides gras polyinsaturés (l'acide arachidonique) qui sont à leur tour issu de l'hydrolyse des phospholipides membranaires. Ces lipides anti-inflammatoires sont libérés par les macrophages au cours de la phagocytose des polynucléaires apoptotiques sur le site inflammatoire (Clos, 2012).

1.4.4. Formation et persistance des lésions : au niveau du tissu conjonctif, cette étape se produit et les dommages sont causés par la libération des enzymes de lysosomes et granules, ainsi que par la formation de produits oxygénés toxiques lors de la phagocytose (Clos, 2012).

1.4.5. Détersion : durant laquelle les agents envahisseurs qui agissent sont tués. Les macrophages sont responsables de la détersion interne, tandis que les déchets sont rejetés par la peau ou dans un conduit naturel (Clos, 2012).

1.4.6. Réparation : au cours de cette étape, toutes les traces de la réaction inflammatoire seront éliminées grâce à la circulation, la régénérescence des tissus endommagés et l'angiogenèse (Clos, 2012).

1.5. Types d'inflammation : La réponse inflammatoire peut être classée en plusieurs types en fonction de différents critères :

1.5.1. Selon leur durée et intensité : l'inflammation aiguë et inflammation chronique sont alors considérées :

- **Inflammation aiguë:** se distingue par sa rapidité, sa courte durée, elle est locale et elle évolue vers la guérison lorsque le stimulus disparaît. L'inflammation aiguë se caractérise par une réaction microcirculatoire qui présente une vasodilatation et une exsudation plasmatique intenses et par une mise en jeu explosive des médiateurs humoraux et par l'envahissement du foyer inflammatoire par les polynucléaires neutrophiles (Clos, 2012).
- **Inflammation chronique :** au-delà de six semaines, l'inflammation bascule vers la chronicité, les signes de début sont identiques à ceux de l'inflammation aiguë mais les destructions tissulaires sont plus graves et ont des conséquences fonctionnelles profondes ; elle se caractérise par la formation de granulome inflammatoire qui contient peu ou pas de polynucléaires neutrophiles et qui est constitué de lymphocytes, plasmocytes, monocytes, macrophages, fibroblastes et des mastocytes. Le macrophage est la cellule clef qui permet le passage de l'inflammation aiguë à la chronicité (Asif J et al., 2016).

1.5.2. Selon leur nature de l'infiltrat cellulaire : qu'elle soit polynucléaire ou macrophage, il peut s'agir d'une inflammation non immunitaire ou immunitaire (Clos, 2012).

1.5.3. Selon leur mécanisme : dans cette situation, il est possible que l'inflammation soit principalement vasculaire ou cellulaire (Batteux et al., 2003).

1.5.4. Selon leur cause : Le tableau 01 résume les différents types de l'inflammation classée selon l'agent causal :

Tableau 1: les différents types d'inflammation selon leurs causes (Hawiger et Zienkiewicz., 2019).

Types d'inflammation	Cause d'inflammation	Exemples de maladies
Inflammation microbienne	Bactéries, virus, champignons, protozoaires	Abcès ; Pneumonie ; Septicémie
Inflammation physique	Traumatisme, brûlure, radiation.	Blessure post-traumatique ; brûlures chimiques, électriques et thermiques (brûlures) ; Lésions radiologiques
Inflammation auto-immune	Attaque auto-immune aberrante par auto anticorps et/ou lymphocytes B et T auto	diabète de type 1 ; Sclérose en plaques ; Polyarthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Lupus

	réactifs	érythémateux disséminé
Inflammation constitutive	Erreurs congénitales de l'immunité innée	Maladies auto-inflammatoires telles que la fièvre méditerranéenne familiale ; Syndrome d'Aicardi- Goutieres ; Maladie intestinale et cutanée auto-inflammatoire liée à la mutation NEMO
Inflammation métabolique	accumulation excessive de métabolites (par exemple : acide urique)	Athéroscléroses ; Goute.
Inflammation allergique	Allergènes (p. ex. pollen, acariens, squames animales, champignons, piqûres et piqûres d'insectes)	Dermatite atopique/eczéma ; Rhume des foins ; Asthme ; dermatite de contact ; Anaphylaxie ; Réactions d'hypersensibilité aux médicaments

1.6. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

Il y a une interaction complexe entre diverses populations cellulaires dans la réponse inflammatoire, chacune ayant un rôle particulier dans la détection, l'élimination et la résolution des agents pathogènes et des lésions tissulaires (**tableau 02**) (O.Blétry et al.,2006).

Tableau 2 : les cellules impliquées dans l'inflammation (O.Blétry et al.,2006).

Cellules résidentes tissulaires	Cellules sanguines circulantes
Cellules apparentées	Polynucléaires neutrophiles
Mastocytes	Polynucléaires éosinophiles
Cellules endothéliales	Basophiles
Fibroblastes	Monocytes
Histiocytes	Plaquettes
Macrophages	Lymphocytes
	Plasmocytes

1.7. Médiateurs de l'inflammation

Les médiateurs de l'inflammation sont des substances biologiques qui contrôlent et amplifient la réponse inflammatoire, agissant à la fois localement et systémiquement afin de coordonner les divers aspects de la réaction inflammatoire (**tableau 03**) (O.Blétry et al.,2006).

Tableau 3 : les médiateurs de l'inflammation (O.Blétry et al.,2006).

Médiateurs cellulaires	Système d'activation plasmique
Amines vasoactives (histamine, sérotonine)	Coagulation
cytokines	fibrinof formation
Eicosanoides (prostglandines, leucotriènes)	complément
Neuromédiateurs	Fibrinolyse
Molécules d'adhésion	Système contact
Protéases de destruction tissulaire	
Radicaux libres	

1.8. Thérapies anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont l'un des médicaments les plus couramment prescrits en médecine. Ils font partie de familles de structures et de mécanismes d'action fortement distincts. Ils peuvent être de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (les AINS) ou stéroïdiens (les AIS) (Scheen et al.,2022).

1.8.1. Les corticostéroïdes ou Les anti-inflammatoires stéroïdien (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens agissent soit en bloquant les enzymes qui synthèse les médiateurs chimiques de l'inflammation (les prostaglandines, thromboxanes), soit en bloquant la transcription des gènes qui codant des molécules pro-inflammatoires (cytokines, molécules d'adhérence). Les risques d'AIS élevé d'effets secondaire à long terme, notamment ostéoporose, diabète, hypertension artérielle, pris de poids, troubles psychique et des risque de complications infectieuses graves en cas d'arrêt brutal du traitement (Scheenet al., 2022).

1.8.2. Anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS)

Ils agissent en bloquant les enzymes cyclooxygénases qui synthèse les prostaglandines .les risques d'AINS telles que ulcère gastroduodéal et de saignements digestifs, peuvent aggraver une infection en cours et retarder le diagnostic (Scheen et al., 2022).

1.8.3. Anti-inflammatoires d'origine naturelle

L'homme a toujours utilisé les plantes qui présentent dans son environnement comme remèdes pour diverses maladies et leurs manifestations. Grace au progrès de la science, il a été possible de trouver à chaque fois une nouvelle molécule après avoir mené plusieurs recherches (Scheen et al., 2022).

Chapitre 2

Mentha rotundifolia L

II. Plante d'étude : *Mentha rotundifolia*. L

Mentha rotundifolia ou la menthe à feuilles ronde ce sont des plantes aromatiques largement utilisées dans la médecine traditionnelle, dans les recettes culinaires, les confiseries, la cosmétique et parfumerie. en arabe, *Mentha rotundifolia*, appelée « timarssat » est un hybride de *Mentha longifolia* et de *Mentha suaveolens* (**figure03**) (Zenati et Ayad.,2022).

Mentha rotundifolia est une plante herbacée aromatique, vivace et très odorante qui pousse naturellement en Algérie, notamment dans les zones humides (Brada, 2007). Cette herbe vivace mesure entre 25 à 80 cm de haut. Feuilles pédonculées, ovales, obtuses, moins de 2 fois plus longues que larges, ridées en filigrane. Plante à épis en têtes ou verticillée. Calice tubuleux ou en forme avec 5 ou 4 dents subéquivoques. Corolle infundibuliforme à 4 lobes subégaux, de couleur blanche, rosée ou violet pâle. Les fleurs sont disposées en épis cylindriques terminaux sans feuillés. Les poils denses et blanchâtres recouvrent toute la plante, le rendant douce au toucher .Comme toutes les menthes, elle a une intense qui lui est propre (**figure03**) (Quezel et Santa, 1963).



Figure 03 : la plante de *Mentha rotundifolia*. L (photographie original , Mars 2024)

II.2 : Composition chimique

Plusieurs métabolites secondaires ont été isolés de *Mentha rotundifolia* L, une étude réalisée sur un extrait hydrométhanolique a permis d'identifier 50 composés dont des phénols, terpènes, stéroïdes, aldéhydes et acide gras (Riali et al.,2018).

II.3 Classification botanique de *Mentha rotundifolia* L

Cette espèce est classée selon l'APG II (tableau 04) (Dupont et Guignard, 2007).

Tableau 04 : Classification de l'espèce de *Mentha rotundifolia* L (Dupont et Guignard, 2007).

Embranchement	Spermaphytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Eudicots
Sous-classe	Euastéridées I
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	<i>Mentha</i>
Espèce	<i>Mentha rotundifolia</i> L

II.4 : Préparations et usages

Dans certaines régions du monde, cette *Mentha* est utilisée dans les préparations culinaires (comme un condiment) et dans la médecine traditionnelle pour divers propriétés : tonique, stimulante, stomacale, carminative, analgésique, antispasmodique, anti-inflammatoire, hypotensive, insecticides (Ladjel et al ., 2011) et antioxydant (Boussouf et al., 2017). Il a été rapporté que la consommation de ses parties aériennes à des fins culinaires ou la préparation de boissons d'agrément, n'est pas toxique à des doses habituelles (Anton, 2005).

II.5. Activités biologiques

Les métabolites secondaires de *Mentha rotundifolia* confèrent à cette plante plusieurs propriétés biologiques et pharmacologiques. Selon une étude réalisée par (Boussouf et al., 2017) l'extrait hydrométhanolique de *Mentha rotundifolia* possède un bon effet anti-inflammatoire, analgésique et antioxydant. La sensibilité des bactéries (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), des champignons (*Trametes pini*, *Aspergillus niger*, *Penicillium parasiticus*) et des insectes des céréales en stockage (*Rhizopertha dominica* et *Sitophilus oryzae*) vis-à-vis de l'huile essentielle de *Mentha rotundifolia* est illustré par (El Arch et al., 2003).

Matériel et Méthodes

Matérielle et méthodes

1. Matériel

1.1. Matériel animal

L'étude *in vivo* est réalisée sur des rats mâles (Albinos) pesant entre 200 et 250g procurés à l'institut Pasteur d'Alger. Les animaux sont soumis à une période d'adaptation d'un 15 jour dans des cages avec accès libre à l'eau et à l'aliment au sein de l'animalerie du département des S.N.V université 20 août 1955 Skikda, Algérie.

1.2. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué de la partie aérienne de la plante de *Mentha Rotundifolia L* (**figure 04**). La récolte de la plante a été effectuée en mois de mars 2024 dans la région d'Ain Aghbal, Collo localisées dans la wilaya de Skikda (Algérie).



Figure 04 : Récolte de la *Mentha Rotundifolia L* (photographie originale, 2024)

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 - carrageenane (1 %). préparé dans du Na cl 0.9% stérile.

2. Méthodes

2.1. Séchage et Broyage

Les feuilles de *mentha rotundifolia* sont nettoyées et séchées à l'abri de la lumière et de l'humidité à température ambiante dans un endroit aéré durant 15 jours. Après séchage, nous les avons finement broyées à l'aide d'un mixeur électrique. la poudre est conservée dans des flacons jusqu'à utilisation (**figure 05**).



Figure 05 : la plante et la poudre sèche de *Mentha rotundifolia* L (Photos originale, 2024)

2.2. Extraction Hydrométhanolique

L'extrait de *Mentha rotundifolia* L a été préparé en faisant macérer 200g de poudre dans 1600ml de méthanol (80%) et 400ml d'eau distillée (20%) sous agitation pendant 48h à une température ambiante et à l'abri de la lumière afin d'éviter les phénomènes d'oxydations. Après avoir été filtré à travers un papier filtre Whatman N°03, ce dernier est évaporée à l'aide d'un rotavapeur à une température 60°C. Ce processus a finalement aboutit à la formation d'un résidu solide (figure 06).



Figure 06 : Photos d'extraction Hydrométhanolique de *Mentha rotundifolia* L (Photos originale, 2024)

Afin de déterminer le rendement de l'extraction nous avons appliqué la formule suivante :

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

P1 : poids du ballon après évaporation.

P2 : poids du ballon vide avant évaporation.

P3 : poids de la matière végétal de départ en poudre.

2.3. Etude in vivo de l'activité anti-inflammatoire de la solution préparée

Dans cette étude, nous avons évalué l'activité anti-inflammatoire d'extrait de plante *mentha rotundifolia* en ayant recours à différents modèles d'inflammation expérimentale induite chez les rats à savoir, l'œdème de l'oreille induit par le xylène, la péritonite induit par la λ -carrageenane.

2.3.1. Œdème de l'oreille induit par le xylène

L'œdème de l'oreille induit par le xylène a été utilisé comme modèle d'inflammation expérimentale aigue chez le rat pour évaluer l'effet anti-inflammatoire d'extrait de *Mentha Rotundifolia*. Des rats Albinos males de 200 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 l'application de 60 μ l de xylène pure sur la face interne et externe de l'oreille gauche de chaque rat, celle-ci étant considérée comme contrôle.

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

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

Groupe test : Les rats ont reçu 400mg/kg de la solution de mentha par voie orale, une heure avant l'application de xylène.

Groupe Référence : Les rats ont reçu 200mg/kg de la solution d'acide salicylique 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 07**) 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 7 : Test de l'œdème de l'oreille induit par le xylène (Photos originales,2024).

2.3.2. Induction de la péritonite chez les rats par la λ -carrageenane

Le pouvoir anti-inflammatoire de mentha étudiée est également évalué par le test de la péritonite induite par la λ -carrageenane 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 -carrageenane (1%) dans la cavité péritonéale des rats qui ont

reçu ou non un traitement adéquat. Des rats Albinos males de 200 à 250g sont maintenus à jeun pendant 18h avant le test. Quatre groupes de six rats chacun sont formés comme suit:

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

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

Groupe Test : Administration de 400mg/kg de la solution de mentha par voie orale (gavage) une heure avant l'induction de la péritonite.

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

Quatre heures après l'injection de la λ -carrageenane, les rats sont sacrifiés par asphyxie au chloroforme, suivi immédiatement par l'ouverture de la cavité péritonéale qui sera lavée par 2 ml de solution physiologique 0.9% (**Figure 08**). 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.

- **Le nombre de leucocytes est calculé selon la formule suivante :**

$$\text{Nbr} = \text{N} * \text{F} * 1000 * \text{V}$$

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 8 : photos de test de la péritonite induit par la λ -carrageenane (photos originales, 2024).

2.4. Etude in vivo de l'activité analgésique

Le pouvoir analgésique de mentha 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). Des rats Albinos males de 200 à 250g sont maintenus à jeun pendant 18h avant le test. 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) après l'administration de substance d'étude (**figure 09**).

Trois 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 400mg/kg de la solution de *mentha* une heure avant la première immersion.

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



Figure 9 : photos de test de l'immersion de la queue (photos originale, 2024).

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. Préparation de l'extrait méthanolique de *Mentha Rotundifolia L*

La présente étude a été consacrée à l'évaluation des activités anti-inflammatoires de l'extrait de *Mentha rotundifolia L* utilisée traditionnellement en Algérie. Pour cela, nous avons procédé à la préparation de l'extrait méthanolique de la plante d'étude qui a donné un rendement de l'extrait méthanolique à partir du matériel végétal de *Mentha rotundifolia L* est exprimée en pourcentage qui donné 11.07%. Ce résultat est comparable avec celui reporté par **Seladji (2015)** qui montré que les feuilles de *Mentha rotundifolia L* donnent un rendement de 7.70% d'extrait méthanolique.

2. Activité anti-inflammatoire de *Mentha Rotundifolia L*

Afin d'évaluer le pouvoir anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de *Mentha rotundifolia L*, nous avons eu recours à des modèles d'inflammation expérimentales in vivo (test de l'œdème de l'oreille induit par le xylène et la péritonite induite par la λ -carrageenane) qui ont révélé que l'extrait de *Mentha rotundifolia L* est pourvue d'un effet anti-inflammatoire considérable qui est même meilleur que celui obtenu avec les anti-inflammatoires de référence utilisés.

2.1. Effet de l'extrait sur la péritonite induite chez le rat par la λ -carrageenane

Dans cette étude, la péritonite induite par l'injection de la λ -carrageenane chez les rats est utilisée comme modèle d'inflammation aigue pour évaluer l'effet anti-inflammatoire de la solution de l'extrait de *Mentha rotundifolia L*.

Quatre heures après l'induction de la péritonite, Le comptage des cellules présentes dans le liquide de lavage péritonéale des rats du groupe contrôle négatif (témoin) qui ont reçu une injection intra-péritonéale de NaCl 0,9 % stérile était faible et ne dépasse pas les $4.16 \times 10^6 \pm 1.16$ neutrophiles (**Figure 10**). Par contre, le liquide péritonéale récupéré des rats du groupe contrôle (+) était très riches en neutrophiles qui était près de $79.14 \times 10^6 \pm 19.44$ neutrophiles (**figure10**).

L'administration orale de la solution de l'extrait de *Mentha rotundifolia L* induit une réduction encore plus importante du développement de la péritonite chez les rats avec $19.83 \times 10^6 \pm 5.83$ neutrophiles (**figure 10**). En effet, le nombre de neutrophiles récupérés de la cavité péritonéale de ces rats traités était réduit de près 75% (**figure 11**). Ce résultat est très proche de l'aspirine, l'anti-inflammatoire de référence utilisé dans cette étude. En effet les rats traités par l'acide salicylique induit une réduction importante du développement de la péritonite chez les rats avec $13.2 \times 10^6 \pm 1.84$ neutrophiles (**figure10**). En effet, le nombre de neutrophiles récupérés de la cavité péritonéale de ces rats traités était réduit de près 83% (**figure 11**).

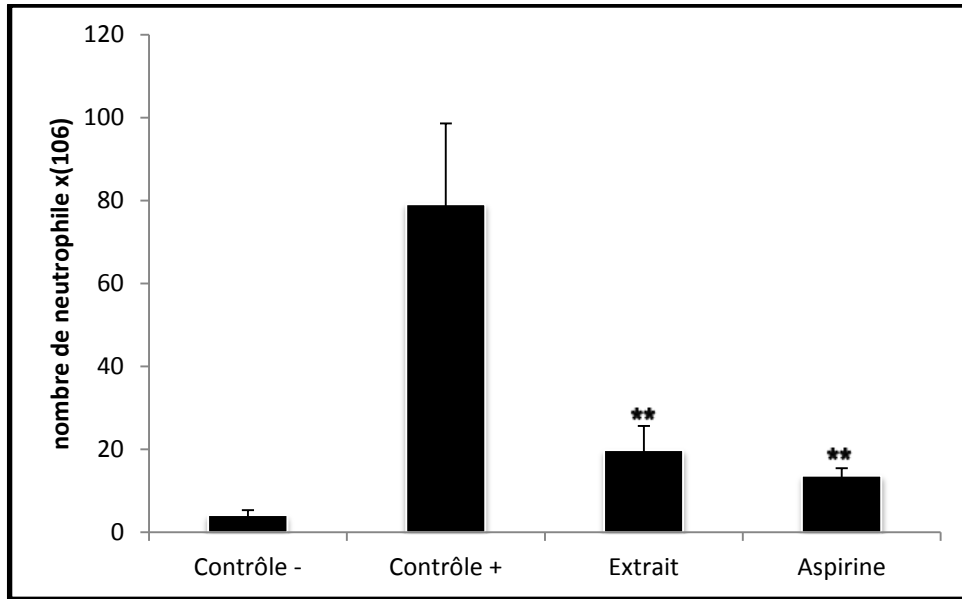


Figure 10 : Effet de la solution d'extrait de *Mentha rotundifolia* L sur le nombre de leucocytes recrutés au niveau de la cavité péritonéale après l'injection de 0.2ml de la λ -carrageenane 1%. Les rats sont traités par 2ml de solution de *Mentha* par voie orale. L'histogramme représente la moyenne (n=6) \pm SEM ;(**) : p<0.01 ;(*) : p<0.05 (test de Student).

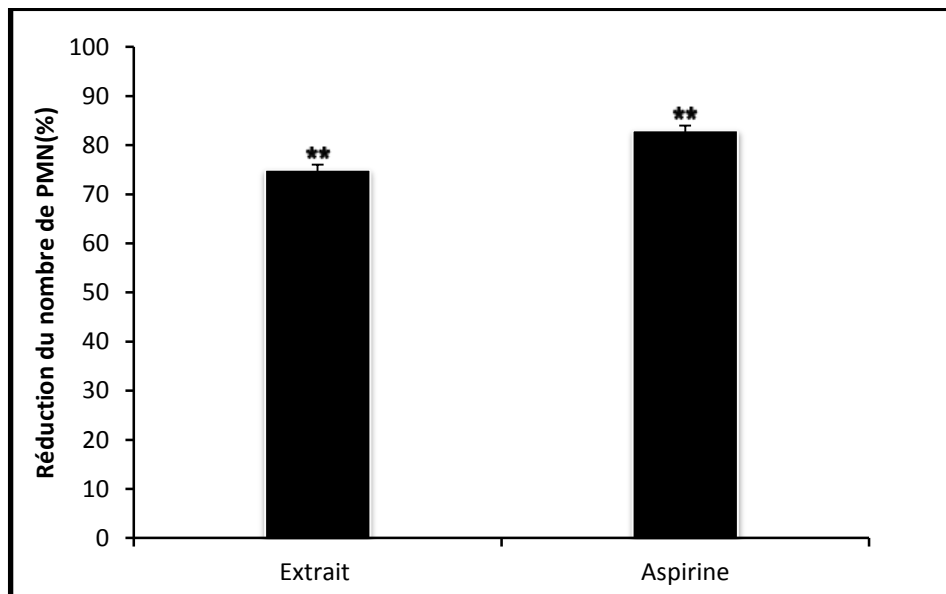


Figure 11 : Inhibition de la migration de neutrophiles vers la cavité péritonéale par l'extrait de *Mentha rotundifolia* L par voie orale. L'histogramme représente la moyenne (n=6) \pm SEM ;(**) : p<0.01 ;(*) : p<0.05 (test de Student).

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

L'inflammation aiguë induite par le xylène est caractérisée par des symptômes classiques, comme la rougeur, la chaleur, le gonflement et la douleur. La mesure de l'œdème est donc un excellent outil pour la quantification de l'inflammation cutanée induite par le xylène. L'épaisseur de

l'oreille de chaque rat est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse digital. Les résultats obtenus avec le contrôle positif indiquent que l'épaisseur de l'oreille avant tout traitement est de l'ordre de 0.36mm. L'application du xylène induit un œdème de l'oreille qui atteint le maximum au bout d'une heure qui est de près de 0.65±0.08mm. L'gonflement a tendance à baisser avec le temps, où il arrive à 0.68±0.05mm après 2h pour finir à 0.61±0.08mm au bout de 3h (**figure12**).

Les rats traités oralement par l'extrait de *Mentha rotundifolia L* indiquent que l'épaisseur de l'oreille qui atteint le maximum au bout d'une heure qui est de près de 0.61±0.027mm. Il arrive à 0.51±0.027mm après 2h pour finir à 0.38±0.027mm au bout de 3h (**figure 12**). Ainsi, nos résultats indiquent que l'inhibition du développement de l'œdème de l'oreille ne devient significative qu'à partir de la 2^{ème} heure pour atteindre un pourcentage d'inhibition de près de 38% par rapport au contrôle positif (**figure 12**). Ce résultat est très similaire à celui de l'acide salicilique qui a donné une inhibition très proche. En effet, les rats traités par l'acide salicilique indiquent que l'épaisseur de l'oreille qui atteint le maximum au bout d'une heure qui est de près de 0.46±0.04mm. Il arrive à 0.36±0.04mm après 2h pour finir à 0.36±0.04mm au bout de 3h (**figure12**).

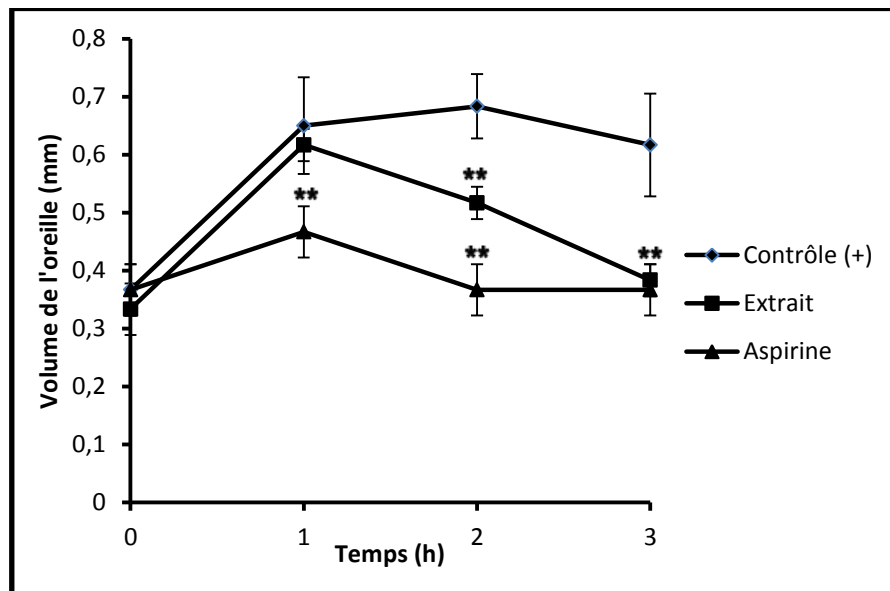


Figure 12 : Evolution de l'épaisseur de l'oreille suite à l'apparition de l'œdème induit par le xylène après l'application orale de la solution de l'extrait de *Mentha rotundifolia L* en fonction de temps, Les résultats sont présentés en moyenne ±SEM pour n=6. (**): p<0.01 ;(*) : p<0.05 par rapport au contrôle (+) (test de Student).

3. Activité analgésique de *Mentha rotundifolia L*

Le test d'immersion de la queue est réalisé cette fois pour évaluer l'effet analgésique de l'extrait de *Mentha rotundifolia L*. L'immersion de la queue des rats dans l'eau chaude provoque le retrait de la queue par un geste brusque du rat. Le temps de l'apparition du réflexe est mesuré pour chaque rat (**figure13**). Les résultats obtenus avec le contrôle positif indiquent que le temps d'immersion de la queue avant tout traitement est atteint le maximum au bout d'une 30 min qui est

de près de 3 ± 0.33 s. Il arrive à 2.5 ± 0.5 s après 1h et 2 ± 0 s après 1h et 30 min pour finir à 2.67 ± 1.22 s au bout de 2h (**figure13**).

Les rats traités oralement par l'extrait de *Mentha rotundifolia L* indiquent que le temps d'immersion de la queue atteint le maximum au bout d'une 30 min qui est de près de 3.5 ± 0.83 s. Il arrive à 3.33 ± 0.77 s après 1h et 3.11 ± 0.56 s après 1h et 30min pour finir à 3 ± 0.33 s au bout de 2h (**figure13**). En effet, les rats traités par l'acide salicylique indiquent que le temps de récation atteint le maximum au bout d'une 30 min qui est de près de 3.9 ± 0.6 s. Il arrive à 5.03 ± 0.69 s après 1h et 4.1 ± 0.44 s après 1h et 30min pour finir à 2.7 ± 0.26 s au bout de 2h (**figure13**).

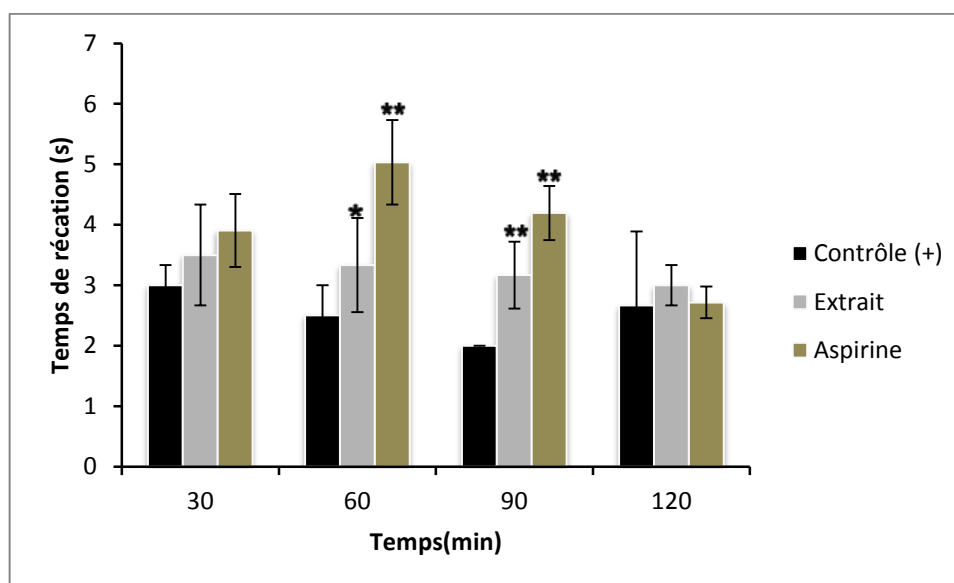


Figure 13 : Effet analgésique de l'extrait de *Mentha rotundifolia L* par administration orale suite au test de l'immersion de queue, les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM pour $n=6$. (**): $p < 0,01$, (*): $p < 0,05$ par rapport au contrôle (+) (test de Student).

4. Discussion général

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme contre diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique ou infectieuse. Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens comme l'aspirine. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation au long cours (Rahmani et al., 2016).

Dans le cadre des recherches de nouveaux anti-inflammatoires avec moins d'effets secondaires, cette étude s'est intéressée à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire et l'activité analgésique de l'extrait de *Mentha rotundifolia* in vivo par plusieurs tests. Pour mettre en évidence

l'activité anti-inflammatoire de notre extrait, deux modèles sont adoptés: œdème de l'oreille induit par le xylène et la péritonite induit par la λ -carrageenane

La λ -carrageenane est un mucopolysaccharide administré sous plantaire chez le rat et provoque une inflammation aiguë (Itou et al ., 2017). L'induction de la péritonite est biphasique, la phase initiale (1h ou 2h après l'injection) est induite en raison de l'action de médiateurs chimiques tels que l'histamine, la sérotonine et la bradykinine sur la perméabilité vasculaire (Yousuf et al ., 2013). Tandis que, la deuxième phase est caractérisée par la libération de prostaglandines et d'oxyde nitrique produits par la cyclo-oxygénase (COX) et l'oxyde nitrique synthase (iNOS) dans les tissus (Aliyu et al ., 2015). Le résultat du prétraitement des rats par l'extrait de *Mentha Rotundifolia* a démontré que l'effet anti-inflammatoire d'extrait reste significatif durant les 5h heures après injection de la carrageenane. L'extrait est plus efficace dans la phase tardive que la phase initiale. Cette activité peut être expliquée par la présence de composants ayant la capacité à inhiber la production ou le rôle des médiateurs chimiques dans la cavité péritonéale des rats.

D'ailleurs l'effet obtenu avec l'extrait de *Mentha rotundifolia* L était importante que celle des anti-inflammatoires de référence.

Il est connu que l'œdème représente un signe essentiel des réactions inflammatoires. L'œdème de l'oreille induit par le xylène est utile pour tester l'activité anti-inflammatoire aiguë, le xylène provoque une irritation instantanée de l'oreille de la rat, ce qui provoque la libération de plusieurs médiateurs pro-inflammatoires tels que l'histamine et la sérotonine qui favorisent la vasodilatation, l'infiltration des leucocytes, la fuite du plasma (Jin-Yao et al., 2016) , l'augmentation dans l'IL-1 β et la formation de l'œdème ainsi que l'augmentation de l'activité de la myeloperoxydase et de l'activité de la PLA2 (Ravelo-Calzado, 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). L'activité anti-inflammatoire de l'extrait de *Mentha rotundifolia* L, administrée par voie orale pourrait être due à sa richesse en composés phénoliques. En effet, la teneur élevée en tannins de l'extrait est en partie responsable de cet effet. Les tannins auraient un rôle anti-inflammatoire crucial, ces composés seraient capables de prévenir et/ou d'atténuer les manifestations du processus inflammatoire, en agissant à différents niveaux. L'acide gallique par exemple et ses dérivés auraient des vertus anti-inflammatoires en agissant sur la synthèse et/ou la production de médiateurs inflammatoires tels que TNF- α , et IL-6 (Nour Yahfoufi , 2018). De plus, la capacité des tannins à inhiber la PLA2 est déjà établie, ce qui va participer à l'inhibition de PG et des LT (Kim , 2012). Par ailleurs, la diminution de l'œdème de l'oreille est probablement due aussi à la présence de composés dotés d'activité antioxydante comme l'anthocyanine, sachant que les espèces oxygénées réactives produites au cours de l'inflammation par les cellules phagocytaires et durant le métabolisme de l'AA peuvent également activer la PLA2 (Athina Geronikaki , 2007). Nos résultats

ont montré que l'extrait de mentha rotundifolia réduit significativement l'épaisseur de l'œdème de l'oreille. L'activité observée suggère que c'extrait possède des molécules actives qui peuvent inhiber la vasodilatation et l'infiltration des leucocytes.

Le test de l'immersion de la queue du rat dans de l'eau chaude donné un résultat significatif. Les temps d'immersion de la queue des rats traité par l'extrait sont plus élevés que ceux des rats non traités, ce qui indique une réduction de la douleur. Les résultats sont comparables à ceux obtenus avec l'acide salicylique, un médicament connu pour ses propriétés analgésique. Cela suggère que l'extrait de Mentha rotundifolia L contient des composés bioactifs comme tanin, polyphénol et flavonoïde qui pourraient être responsables de son activité analgésique (Boussouf et al., 2017). Les résultats sont cohérents avec les études précédentes qui ont montré que les plantes de la famille des Lamiacées, à laquelle appartient Mentha rotundifolia L, contiennent des composés bioactifs avec des propriétés anti-inflammatoires et antioxydants (Mohajjel et al., 2021), inhibant les médiateur de la douleur, ce qui peut inhiber la production de les prostaglandines bloquant certains enzymes spécifiques impliquées dans la genèse de la douleur (Zeghad et al., 2020). Ces propriétés contribuer à réduire la douleur et à améliorer la qualité de vie des patients.

Ces résultats sont montrés que l'extrait méthanolique de Mentha rotundifolia L possède un bon effet anti-inflammatoire, évalué par le test à la λ -carrageenane et le test induit par le xylène et analgésique éprouvé par le test d'immersion de la queue.

Conclusion et perspectives

IV. Conclusion

Ce travail a été réalisé dans le but d'évaluer l'action anti-inflammatoire de l'extrait de *Mentha rotundifolia L* qui est couramment utilisée en Algérie pour ses vertus curatives. Deux modèles expérimentaux d'inflammation ont été utilisés chez le rat, à savoir la péritonite causée par la λ -carrageenane et l'œdème de l'oreille causée par le xylène. Le test de l'immersion de la queue a également été effectué afin d'évaluer l'effet analgésique de l'extrait de *Mentha rotundifolia L*.

Les résultats obtenus au terme de cette étude permettent d'attribuer à l'extrait de *Mentha rotundifolia L* un effet anti-inflammatoire considérable et d'efficacité toute aussi importante que celle des anti-inflammatoires de référence.

En effet, la péritonite induite chez le rat par l'injection intra-péritonéale de la λ -carrageenane a révélé que la solution de l'extrait de *mentha rotundifolia L* par administration orale réduit de beaucoup le nombre de neutrophiles recrutés au niveau de la cavité péritonéal.

De plus, le test de l'œdème de l'oreille induit par le xylène a montré que l'extrait de *mentha rotundifolia L* donne une réduction très significative de l'œdème.

Par ailleurs, le test d'immersion de la queue que l'extrait de *mentha rotundifolia L* donne une réduction significative de l'immersion.

Ces résultats ne sont qu'une première étape dans l'exploration de l'effet anti-inflammatoire de l'extrait de *Mentha rotundifolia L*. Des essais complémentaires et plus approfondis sont indispensables pour pouvoir mettre en évidence et approfondir les activités suggérées par les résultats de cette étude. Il serait très intéressant d'œuvrer afin d'identifier des principes actifs ainsi que leurs mécanismes d'action.

Références

1. AJ, Scheen. «Les médicaments anti-inflammatoires : des anciens classiques aux biothérapies et inhibiteurs de JAK.» med liege, 2022.
2. 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*.
3. Anton R, Eberhard T et Annelise L. plantes aromatiques: épices, aromates, condiments et huiles essentielles, lavoisier, édition Tec & Doc. 2005.
4. Asif J Iqbal¹, Edward A Fisher², and David R. Greaves¹. «Inflammation – a critical appreciation of the role of myeloid cells. » author manuscript, 2016.
5. Athina Geronikaki, Dimitra Hadjipavlou-Litina, Alla Zablotskaya, and Izolda Segal. «Organosilicon-Containing Thiazole Derivatives as Potential Lipoxygenase Inhibitors and Anti-Inflammatory Agents. » 2007.
6. Batteux, Bernard Weil et Frederic. immunopathologie et reaction inflammatoire. De Boeck, 2003.
7. Boumellah Souhila, (2019). Activité antifongique des extraits végétaux de *Mentha rotundifolia*. (Mémoire de magistère).
8. Boussouf L, Boutennoune H, Kebieche M, Adjerouda N, Al-Qaoud K, Madani K. (2017). Anti-inflammatory, analgesic and antioxidant effects of phenolic compound from Algerian *Mentha rotundifolia* L. leaves on experimental animals. *South African Journal of Botany*.
9. Brada M, Bezzina M, Marlier M, Carlier A A, Lognay G. (2007). Variabilité de la composition chimique des huiles essentielles de *Mentha rotundifolia* du Nord de l'Algérie.
10. Dupont F., Guignand J.L. ; (2007). Botanique : Systématique moléculaire. 14e Ed. Masson, Paris-France.
11. El Arch M, Satrani B, Farah A, Bennani L, Boriky D, Fechtal M, Blaghen M, Talbi M. (2003). Composition chimique et activités antimicrobienne et insecticide de l'huile essentielle de *Mentha rotundifolia* du Maroc. *Acta Botanica Gallica*.
12. <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/14877/inflammation>
13. Ishida M, Takekuni C, Nishi K, Sugahara T. (2019). Anti-inflammatory effect of aqueous extract from Kawachi-bankan (*Citrus maxima*) peel in vitro and in vivo.
14. Itou E, Ossibi E, Epa C, Ntandou N, Bokia C B, Ouamba J M, Abena A A. (2017). Anti-inflammatory and analgesic effects of leaves of *Chromolaena odorata* L. (King and Robinson). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*.
15. Jacek Hawiger, Jozef Zienkiewicz. «Decoding inflammation, its causes, genomic responses, and. » immunology, 2019
16. Jean Clos. l'immunité chez les animaux et les végétaux. lavoisier, 2012.

17. Jin-Yao S, Cui-Yu Y, Kai D, Hai-Sheng Y, Jian-Feng X. (2016). Anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of 3, 4-oxo-isopropylidene-shikimic acid. *Pharmaceutical Biology*
18. José C, Zanini Jr, YaraS, Medeiros, Alexandre B, Crus, Rosendo R.A. Younes, Joao B. Calixto. Action of compounds from *Mandevilla Velutina* on croton oil-induced ear oedema in mice. A comparative study with steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Phytotherapy research*, 1992.
19. Kim, Sungun. «Antioxidant and anti-inflammatory compounds isolated from *Acer tegmentosum*.» *Journal of Medicinal Plants Research*, 2012.
20. Ladjel S., Gherraf N., and Hamada D. «Antimicrobial effect of essential oils from the Algerian medicinal plant *Mentha rotundifolia* L.» 2011. *Journal of Applied Sciences Research* 7.
21. Mohajjel Nayebi A, Hashemian A, Rezazadeh K, Charkhpour M, Fekri K, Haddadi R. (2021). La silymarine a réduit l'hyperalgésie induite par le cisplatine en supprimant le stress oxydatif chez les rats males. *physio. pharmacol.*
22. MOUTINHO C. (2013). Antispasmodic activity of aqueous extracts from *Mentha piperita* native from Trás-os-Montes region (Portugal). *International Journal of Indigenous Medicinal Plants* 29.
23. Mury, Pauline. «Mécanismes et impact de l'activité physique et de la sédentarité sur les facteurs de.» 2018
24. Nathan Carl, (2002). Points of control in inflammation.
25. Nour Yahfoufi, 1 Nawal Alsadi, 1 Majed Jambi, 1 and Chantal Matar 1,2,. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. 2018.
26. O. Bléry, J.-E. Kahn et A. Somogyi. *Immunopathologie Réaction Inflammatoire*. MASSON 2^e édition paris, 2002, 2006.
27. Seladji M. Etude phytochimique, activités antioxydants et antimicrobiennes des extraits de cinq plantes médicinales et analyse de leurs huiles essentielles.
28. Parham, Peter. *Le système immunitaire*. DE Boeck, 2003.
29. Quezel P, Santa S. (1963). *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales*. Editions du centre national de la recherche scientifique: Paris (France).
30. Rahmani S, Belboukhari N, Sekkoum K, Cheriti A. (2016). Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *Limoniastrum feei* (Plumbaginaceae). *Algerian journal of arid environment*.
31. Ravelo-Calzado, Yazmín, Vivian Molina-Cuevas, Sonia Jiménez-Despaine, et Yohani Pérez-Guerra. «Effects of D-002 on xylene-induced oedema in ear.» *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 2011.
32. Riahi L, Chakroun H, Klay I, Masmoudi A S, Cherif A, Zoghalmi N. (2018). Metabolomic fingerprint of *Mentha rotundifolia* L. Leaf tissues promotes this species as a potential candidate for sustainable productions of biologically active molecules. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*.
33. S.H. Ngyuyen. *manuel d'anatomie et de physiologie*. 3e. Lamarre, 2007.
34. Yousuf P H, Noba N Y, Shohel M, Bhattacharjee R, Das B K. (2013). Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effect of *Mentha spicata* (Spearment). *British Journal of Pharmaceutical Research*.
35. Zeghad N, Adi A, Helmi S, Belkhiri A. (2016). In vivo analgesic activity and safety assessment of *Vitis vinifera* L and *Punica granatum* L fruits extracts. *Tropical journal of Pharmaceutical Research*.
36. Zenati Djihane. Ayad Zeddou Chaima. (2022). Activités biologiques de l'huile essentielle de *Mentha rotundifolia* L. (mémoire de magistère).