

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GÉNIE DES PROCÉDÉS

Spécialité : Pharmacie industrielle

Intitulé du mémoire

Élaboration d'un anti-inflammatoire à partir d'*Inula viscosa* (Inule visqueuse)

Soutenue le 27 Septembre 2020

Présenté par :

M^{elle} MAHI Ihcène et M^{elle} ATROUT Habiba

Devant le jury composé de :

M ^{me} REBIHA M.	MCB	Université de Blida 1	Présidente
M ^{eur} DJEGHDJEGH A.	MAB	Université de Blida1	Examinatrice
M ^{eur} BOUTOUMI H.	Pr.	Université de Blida1	Promoteur

Année universitaire 2019/2020

*« Ce que nous devons apprendre à faire, nous l'apprenons
en le faisant »*

Aristote

Résumé

La recherche de médicaments alternatifs naturels et à base de plantes endémiques, spontanées, largement répandues, disponibles sans aucun effort, sans incidents sur l'environnement et sur leurs existences est l'objectif de ce travail, où la recherche bibliographique balayée confirme l'activité pharmacologique anti-inflammatoire des extraits obtenus à partir d'*Inula viscosa* (Inule visqueuse). Cependant, les résultats expérimentaux non achevés devraient tester les extraits obtenus par extraction aux solvants volatils du point de vue composition phytochimique, activité anti-inflammatoire et enfin leurs mises en forme pommade. Les analyses physico-chimiques et rhéologiques devraient permettre la valorisation structurelle et pharmacologique de la formulation à base d'*Inula viscosa* en comparaison avec le Diclofénac® comme principe actif de synthèse.

Mots clés : *Inula viscosa*, Polyphénols, Activité anti-oxydante, Anti-inflammatoire, Diclofénac®, Forme semi-solide.

ملخص

إن البحث عن الأدوية الطبيعية والعشبية البديلة، المستوطنة، العفوية، الواسعة الانتشار، المتاحة دون أي جهد، دون حوادث على البيئة وعلى وجودها هو الهدف من هذا العمل، حيث تؤكد البحوث البيليوغرافية الممسوحة، النشاط الدوائي المضاد للالتهابات للمستخلصات التي تم الحصول عليها من اينولا فيسكوزا (المقرمان). ومع ذلك، فإن النتائج التجريبية غير المكتملة ينبغي أن تختبر المقطعات التي يتم الحصول عليها عن طريق الاستخراج بمذيبات متقلبة من وجهة نظر التركيب الكيميائي للشعبة، والنشاط المضاد للالتهاب، وأخيرا من خلال تركيبها المرهم. وينبغي أن تسمح التحليلات الفيزيائية الكيميائية والريولوجية بالتحقق من الهيكلية والدوائي للصيغة على أساس إنولا فيزكوسا مقارنة مع ديكلوفيناك® كعنصر نشط في التركيب.

الكلمات المفتاحية: اينولا فيسكوزا، البوليفينول، أنشطة مضادة للأكسدة، مضاد للالتهابات، ديكلوفيناك®، شكل شبه صلب.

Abstract

The search for alternative natural and herbal endemic, spontaneous, widely spread, available without any effort, without incidents on the environment and on their existence is the objective of this work, where the scanned bibliographical research confirms the anti-inflammatory pharmacological activity of the extracts obtained from *Inula viscosa* (Sticky Fleabane). However, the experimental results not completed should test the extracts obtained by extraction with volatile solvents from the point of view of phytochemical composition, anti-inflammatory activity and finally their ointment forms. The physico-chemical and rheological analyses should allow the structural and pharmacological valorisation of the formulation based on *Inula viscosa* in comparison with Diclofenac® as the active principle of synthesis.

Key words: *Inula viscosa*, Polyphenols, Anti-oxidant activity, Anti-inflammatory, Diclofenac®, semi-solid form.



Remerciements

On tient à remercier très sincèrement notre promoteur Mr BOUTOUMI Hocine, Professeur à l'université de Blida 1, faculté de Technologie et directeur du laboratoire de Génie Chimique, pour l'honneur qu'il nous a fait en dirigeant cette recherche, et pour son infinie gentillesse et encouragement, sa grande disponibilité constante. Permettez-nous d'exprimer nos profondes gratitudee et notre estime pour nous avoir fait bénéficier de son expérience, sa rigueur scientifique, et surtout ses orientations, aussi bien pour l'ambiance sympathique qu'il a créé et sa précieuse aide tout au long la période et de mettre à notre disposition tous les moyens nécessaires et de nous guider pour la réussite de cet humble travail. On a la chance d'être unes de ses étudiants auprès d'un professeur de talent et d'une grande compétence et professionnalisme, il nous a permis de profiter de l'étendue de ses connaissances.

De même, on remercie également l'ensemble de l'équipe du Laboratoire de génie chimique de l'Université de Saad Dahleb Blida 1 qui nous a bien accueilli ça a été un vrai honneur de travailler au sein de cette équipe dans un environnement dynamique et sérieux.

On adresse nos plus vives gratitudee au chef de notre option « pharmacie industrielle », Madame Pr. HADJ ZIANE Amel; qu'elle trouve ici notre reconnaissance pour son effort fourni durant ces deux années de Master pour son implication d'un parcours d'étude riche en expériences humaines et professionnelles, avec disponibilité et bienveillance.

Nous exprimons notre profond respect aux membres du jury pour leur présence et d'avoir accepté d'évaluer et d'examiner ce modeste travail. On vous remercie d'avoir enrichi cette étude par vos expertises et vos expériences respectives.

Enfin, nous aimerons remercier l'ensemble des enseignants de Département de Génie des Procédés, surtout qui ont contribué à ce travail.

À tous ceux et celles qui nous ont aidés de près ou de loin, par un geste, une parole, ou un conseil, on leur dit merci infiniment.



Remerciements

En tout premier lieu, nous voudrions tout d'abord remercier le bon Allah El Karim le tout Puissant de nous avoir accordé la santé, et qui nous a donné la force et le courage et la volonté pour dépasser toutes les difficultés et d'accomplir et mener à bien ce travail.

On ne laissera pas cette occasion passer, sans chaleureusement énoncer un MERCI à nos héros de tous les jours et surtout durant cette circonstance mondiale exceptionnelle : nos parents, grands-parents, médecins, infirmiers, ambulanciers, les urgentistes, les cuisiniers dans les hôpitaux; nous savons que l'ensemble du personnel soignant de santé et de premiers secours travaille très dur face à cette épidémie Covid-19. Sans oublier l'ensemble des militaires, gendarmes, policiers, pompiers ; qui prends chaque jour leurs fonctions. Les personnes qui entretiennent nos villes et villages et soutenue la population comme les éboueurs, les bénévoles, bravo à eux toutes et tous pour ce qu'ils font.

Nous souhaitons beaucoup de courage, force et bon rétablissement à tous les personnes atteintes par ce virus, dans l'impatience d'un retour rapide, nos pensées vont vers les familles qui ont perdu certains membres de leurs entourages et nous leur transmettons nos plus sincères condoléances.

Merci !

Dédicaces

À l'aide d'Allah, qui illumine ma route à chaque lever, qui me guide sur le droit chemin j'ai pu réaliser mon mémoire de fin d'études. Et Prière et bénédictions d'Allah sur le prophète Mohamed, Paix et Salut sur lui, le sceau des prophètes, ainsi que ses compagnons, pour nous avoir apporté une religion comme l'Islam. Par Bismi Allah El Rahmane El Rahim, et avec un cœur ouvert, je présente mes sincères dédicaces à :

Au meilleur des pères, MAHI Rachid ;

À l'homme de ma vie, celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable, mon plus haut exemple, et mon modèle de persévérance tout au long de mes études d'aller toujours de l'avant, pour sa compréhension et son encouragement et de m'a accordé la liberté d'action. Son enseignement continue à m'inculquer les vraies valeurs de la vie, de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés, plus ses précieux conseils qui ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

À ma très chère mère adorée, BENCHÉIKH Fatima Zohra ;

La lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas, ma vie. Maman que j'adore, la personne qui m'a tout donné sans compter et qui m'a enveloppée de gentillesse. J'exprime mon profond amour à la femme la plus extraordinaire et la plus douce du monde, de lui dire que tu as été pour moi ma meilleure école, et mon meilleur professeur. Ton écoute permanente, et ta présence constante sans failles dans les bons comme les mauvais moments ont toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles, tu es l'exemple de dévouement, car tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.



Voilà Papa et Maman, reçois ce travail qui traduit tous les espoirs que vous avez placés en moi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être, vous avez réussi à faire de moi une femme indépendante et courageuse. J'espère que j'étais à la hauteur, ma joie est que vous soyez fiers de moi et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Qu'Allah le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur ; qu'Allah, le Très Haut vous protège de tout mal et vous garde pour nous.


Également à ma grand-mère paternelle ; qui était toujours là pour moi avec tes encouragements. Je prie Dieu le Tout Puissant de te prêter longue vie.

À la mémoire de mes grands-parents paternels et maternels, et ma grande mère maternelle ; ma chère mima qui nous a quittés depuis 3 mois d'ici. J'aurais tellement aimée pouvoir encore partager ce moment avec vous... Vous êtes toujours présents dans nos cœurs. Qu'Allah vous garde dans son vaste paradis, dormez en paix ;

رحمهم الله و غفر لهم واسكنهم فسيح جناته وجعل قبرهم روضة من رياض الجنة



À mes adorables sœurs, Amira et Hadjer ; qui m'ont bien aidée à tenir le coup jusqu'à la fin, qui me motiver, m'encourage pour donner le meilleur de moi-même. À qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite, je vous adore.



À mon cher frère Abdeljalil ; que j'aime énormément, pour lui exprimer toute mon affection et ma tendresse pour m'avoir soutenue et épaulée moralement tous les jours. J'espère que la vie lui réserve le meilleur.

À mon Professeur Mr BOUTOUMI Hocine ; grâce à lui, j'ai appris la rigueur scientifique et l'amour du travail bien fait. Je le dédie pour avoir cru en moi, ainsi pour sa qualité d'encadrement et la chance qu'il m'a donnée à élargir mon horizon scientifique et d'approfondir mon apprentissage dans ce domaine qui me passionne toujours autant.

À ma chère amie, mon binôme, Habiba ; avec qui j'ai pleins des souvenirs tout au long de cette période que nous avons passée ensemble. Un profond respect pour ses qualités humaines et sociales.

Spécialement à mes véritables amis, que je suis très fière d'avoir à mes côtés ; à ceux qui aiment la fraternité et se distinguent par la loyauté et donnent aux sources de la pure honnêteté à ceux avec qui j'étais heureux, et avec leurs bénédictions dans les chemins de la vie douce et triste je marchais, pour les instants de joie et tous les moments formidables et de rires qu'on a passés ensemble. Pour toute l'ambiance inoubliable dont vous m'avez entouré, je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de prospérité et de réussite, mes fidèles.

À l'ensemble du groupe de ma promotion pharmacie industrielle.

À tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pas pu citer, et qu'ils trouvent leur place dans mon cœur, et qui ont contribué pour que ce projet soit possible ;

À tous ceux et celle qui me souhaite le succès,

À ceux qui m'ont tout donné sans rien en retour,

Du fond du cœur merci pour tout ! I ADORE YOU GUYS

Enfin, je le dédie à moi-même.



Ihcéne



Dédicaces


À l'aide de Dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail, que je dédie :

À ma chère mère "Aicha" qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour son amour infini, soutien et tous ses sacrifices.

À mon cher père "Ammar" pour ses patiences, ses conseils et ses encouragements.

Aucune personne ne peut compenser les sacrifices qu'ils ont consenti pour mon éducation et mon bien-être. Puisse Allah, le très haut, vous accorde santé, bonheur et longue Vie.

À mes très bonnes sœurs Ouarda & Khadidja, pour leurs encouragements et je leur souhaite tout le bonheur et la réussite.



À mes chers frères :

Latif, Hafid, Hani, Mourad et Nasser.

À mes cousins et cousines surtout Rime & Amel.

À tous les membres de ma famille.

Spécialement à mes fidèles amis :

Hanaa, Assia, Ihcène, Fella, Hind, Aicha, Amani, Hamza et Ilyes.

À toutes personnes qui m'ont encouragé ou aidé au long de mes études.



Habiba



TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE 1 : LES ANTI-INFLAMMATOIRES	4
1.1 GÉNÉRALITÉS	4
1.2 L'INFLAMMATION	4
1.2.1 Rôle de l'infection dans l'inflammation.....	4
1.2.2 Types d'inflammation	5
1.2.3 Les médiateurs de l'inflammation	5
1.2.3.1 Les prostaglandines.....	6
1.3 LES ANTI-INFLAMMATOIRES.....	6
1.3.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	6
1.3.1.1 Le mode d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	7
1.3.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	7
1.3.2.1 Le mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	7
1.3.2.2 Diclofénac de Sodium.....	8
1.3.3 Les anti-inflammatoires naturels à base des plantes.....	10
1.3.3.1 Le mode d'action des anti-inflammatoires à base des plantes.....	10
CHAPITRE 2 : INULE VISQUEUSE.....	12
2.1 GÉNÉRALITÉS	10
2.2 PRÉSENTATION DE LA PLANTE.....	13
2.2.1 Origine du nom.....	13
2.2.2 Noms vernaculaires	13
2.2.3 Classification dans la systématique botanique	14
2.3 DESCRIPTION BOTANIQUE	14
2.4 RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE.....	15
2.5 COMPOSITION CHIMIQUE	16
2.6 INTÉRÊTS THERAPEUTIQUES ET ASPECTS PHARMACOLOGIQUES.....	17
CHAPITRE 3 : LES POLYPHÉNOLS	18
3.1 GÉNÉRALITÉS	18
3.2 LES COMPOSES PHÉNOLIQUES.....	18
3.3 CLASSIFICATION DES COMPOSÉS PHÉNOLIQUES.....	19
3.3.1 Les acides phénoliques	19
3.3.1.1 Acides hydroxybenzoïques (C6-C1).....	20
3.3.1.2 Acides hydroxycinnamiques (C6-C3)	20

3.3.1.3	Les coumarines (hydroxycoumarines) (C6-C3)	21
3.3.2	Les flavonoïdes.....	21
3.3.2.1	Flavonols.....	22
3.3.2.2	Flavones	22
3.3.2.3	Flavanones	22
3.3.2.4	Flavan-3-ols ou flavanols.....	23
3.3.2.5	Isoflavones	23
3.3.2.6	Anthocyanidines	23
3.3.3	Les tannins.....	24
3.3.3.1	Les tannins hydrolysables.....	24
3.3.3.2	Les tannins condensés (tannins catechiques).....	24
3.3.4	Les stilbènes	25
3.3.5	Les lignines (C6-C3) n	26
3.4	PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DES COMPOSÉS PHÉNOLIQUES.....	26
	CHAPITRE 4 : LA SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE (REVIEW PAPER).....	29
4.1	INTRODUCTION	29
4.2	LA REVUE DES ARTICLES SCIENTIFIQUES ET DES THÈSES.....	29
4.3	ANALYSE CRITIQUE ET CONCLUSIONS	42
	CHAPITRE 5 : MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	44
5.1	INTRODUCTION	44
5.2	PRÉPARATION DU MATÉRIEL VÉGÉTAL	44
5.2.1	Récolte.....	44
5.2.2	Séchage.....	44
5.2.3	Broyage.....	45
5.3	EXTRACTION DES COMPOSÉS PHÉNOLIQUES.....	46
5.3.1	Extraction des extraits végétales aromatiques par solvant organique « Soxhlet » 46	
5.3.2	Appareillage de Soxhlet et principe de fonctionnement.....	47
5.3.3	Protocole expérimental	48
5.4	DÉTERMINATION DE LA TENEUR EN POLYPHÉNOLS TOTAUX (TPT) ...	50
5.4.1	Principe.....	50
5.4.2	Protocole expérimental	50
	CONCLUSION GÉNÉRALE.....	51
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : La cascade de l'acide arachidonique.

Figure 1.2 : Modes d'action des AIS et AINS.

Figure 1.3 : Structure chimique de Diclofénac de Sodium.

Figure 2.1 : Plante d'*Inula viscosa*.

Figure 2.2 : (a), (b) : Feuilles d'*Inula viscosa* ; (c) : Fleurs d'*Inula viscosa*.

Figure 2.3 : (a) : Répartition géographique d'*Inula viscosa* ; (b) : *Inula viscosa* aux bords de chemins.

Figure 3.1 : Principaux acides hydroxybenzoïques.

Figure 3.2 : Principaux acides hydroxycinnamiques.

Figure 3.3 : Formation d'une coumarine.

Figure 3.4 : Squelette de base des flavonoïdes.

Figure 3.5 : Structures de base des principaux flavonoïdes.

Figure 3.6 : Structure chimique : (a) : d'un gallotannin (1,2,3-tri-O-galloyl- β -D-glucose) ; (b) : d'un tanin condensé (proanthocyanidol).

Figure 3.7 : (a) : Structure de base des stilbènes ; (b) : Structure chimique du trans-resvératrol.

Figure 3.8 : Principaux constituants de la lignine.

Figure 5.1 : Aspect morphologique de l'espèce *Inula viscosa* : (a) : feuilles fraîches ; (b) : feuilles séchées.

Figure 5.2 : Poudre d'inule visqueuse broyée.

Figure 5.3 : Appareillage de Soxhlet.

Figure 5.4 : L'extraction au Soxhlet d'*Inula viscosa*.

GLOSSAIRE

Acylés : des composés dont la molécule contient le radical chimique qui s'obtient en enlevant le groupement hydroxyle d'un acide carboxylique.

Aglycone : une partie d'un hétéroside est la partie de la molécule constituée d'un groupement non-glucidique. Ce dernier peut être un groupement alcool, phénol, soufré ou azoté.

Analgsiques : sont des médicaments qui prévient ou diminue la sensation de douleur.

Antalgiques : sont des médicaments destinés à soulager la douleur.

Anthelminitique : sont des médicaments permettant de détruire ou d'expulser les vers intestinaux.

Antiagrégation plaquettaire : ils empêchent les plaquettes de s'agglutiner.

Antiasthmatiques : sont des médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme ; l'asthme étant une affection qui se caractérise par des accès de suffocation et est dû à un spasme des bronches ou à leur encombrement par des sécrétions excessives.

Antibiotiques : sont des substances chimiques naturelles ou de synthèses utilisées pour traiter les infections bactériennes.

Anticancéreuses : ils sont destinés à lutter contre le cancer quel qu'en soit le mécanisme. Ils peuvent détruire les cellules malignes dont la croissance spontanée ne connaît pas de limites, ou stopper cette croissance, ou encore aider l'organisme à s'en débarrasser plus efficacement.

Anticoagulantes : ceux qui fluidifient le sang ou qui le rendent moins coagulable, sont plutôt des médicaments de la maladie veineuse.

Antifongiques : ou fongicides sont des médicaments possédant la capacité de traiter les mycoses, c'est à dire des infections causés par des champignons.

Anti-HIV : le VIH, ou Virus de l'Immunodéficiencie Humaine, est le virus responsable du SIDA (Syndrome d'Immunodéficiencie Acquisie). Ce virus détruit les cellules du système immunitaire, provoquant une vulnérabilité à différentes infections.

Antihypertenseurs : ils sont utilisés pour rétablir une tension artérielle normale en cas d'hypertension.

Anti-inflammatoires : ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence. Ils ont une action également sur la douleur.

Antipsychotiques : sont généralement des médicaments utilisés pour combattre les maladies mentales relevant des troubles de la perception, du jugement et du raisonnement.

Antipyrétiques : sont des médicaments destinés à abaisser la température corporelle ou à diminuer la fièvre.

Antiradicalaires : des molécules ou ensemble de molécules capables de neutraliser des radicaux libres ayant ainsi un rôle de défense au sein de la membrane ou de la cellule.

Antiseptiques : sont des substances chimiques que l'on applique sur la peau pour interrompre ou prévenir le développement de bactéries ou d'autres micro-organismes.

Antispasmodiques : ils sont des médicaments destinés à soulager les douleurs de l'abdomen liées à des spasmes.

Anti-ulcérogènes : c'est une substance pharmacologique capable de réduire l'excès d'acidité gastrique ou de protéger la muqueuse.

Arthrite rhumatoïde : ou polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des diverses formes de rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle fait partie de ce que l'on appelle les maladies auto-immunes, maladies où l'immunité agresse le propre corps de la personne atteinte. C'est aussi une maladie de système n'atteignant pas toujours uniquement les articulations, mais aussi parfois d'autres zones du corps.

Arthrite : l'arthrite est un terme générique employé pour désigner une affection inflammatoire qui touche une ou plusieurs articulations. Aiguë ou chronique, l'arthrite peut avoir différentes causes, dont la plus connue est la polyarthrite rhumatoïde.

Arthrose : est une dégénérescence du cartilage des articulations sans infection ni inflammation particulière.

Astéracées : les *Astéracées* (*Asteraceae*) sont une grande famille de plantes dicotylédones, appelées aussi *Composées* (*Compositae*) ou, plus rarement des *Composacées*. En effet, ce

que l'on prend à première vue pour des « fleurs » chez ces plantes est en réalité composé de fleurs minuscules, réunies en inflorescences appelées capitules.

Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien : (axe HHS), relie les systèmes nerveux central et endocrinien. Constitué des interactions entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales (situées au-dessus des reins), il contrôle les réponses au stress. (Le cortisol, la principale hormone du stress, est libéré pendant plusieurs heures lorsque l'axe HHS est activé par un événement stressant).

Barrières cellulaires : (membrane cellulaire ou membrane plasmique) est la membrane qui délimite une cellule. Elle sépare l'intérieur de la cellule (le cytoplasme) du milieu extérieur. Elle est majoritairement composée de lipides.

Carminatives : ils ont comme propriétés d'aider à éliminer les gaz contenus dans les intestins.

Cataracte : est une maladie très fréquente affectant l'œil et principalement due au vieillissement, est une opacification partielle ou totale du cristallin dont la progression est lente. Elle entraîne une baisse progressive de la vision (vision floue) pouvant aller jusqu'à la cécité totale.

Composés phytochimiques : ils sont des composés chimiques produits par les plantes.

Cortisol : est une hormone naturelle stéroïde produite à partir du cholestérol et sécrétée par des glandes situées au-dessus des reins (les glandes corticosurrénales).

COX1 : fonctionne en permanence et assure des fonctions physiologiques : agréabilité plaquettaire, protection de la muqueuse gastro-duodénale, régulation du flux sanguin rénal.

COX2 : inductible et elle n'est active que lorsque les phagocytes sont exposés à un processus inflammatoire.

Cyclo-oxygénase (COX) : c'est une enzyme intervient sur le métabolisme de l'acide arachidonique et génère la formation des prostaglandines (PGI₂ ou prostacycline, PGE₂, PGD₂) et des thromboxanes (TXA₂ et TXB₂). Il existe 2 types de cyclooxygénases : la COX1 et la COX2.

Dermatose inflammatoire : est une inflammation superficielle de la peau.

Diurétiques : ils ont en commun la propriété d'augmenter l'élimination du sodium et de l'eau par le rein. Ils exercent cet effet par une inhibition de la réabsorption rénale du sodium.

Douleurs aiguës musculo-squelettiques : ils sont des « pathologies d'hyper-sollicitation » qui se développent lorsqu'un déséquilibre s'opère entre les capacités fonctionnelles d'un individu et les sollicitations répétitives qu'une activité engendre.

Effet Cytotoxique : se dit d'un agent ou d'un produit qui a un effet nocif sur les cellules, ayant donc la propriété de les détruire.

Effet synergique : interaction de deux ou plusieurs médicaments utilisés dans le traitement de la même pathologie, et dont l'effet thérapeutique est égal ou supérieur aux effets additionnés de chacun d'eux pris isolément.

Gastro-entérologie : est la spécialité médicale qui se consacre à l'étude de l'appareil digestif, à ses troubles et anomalies (des brûlures d'estomac ou encore des douleurs abdominales...), ainsi qu'à leur traitement.

Glycosides : sont un groupe de produits chimiques qui se produisent naturellement seulement dans les plantes. Ils sont constitués d'un sucre (glycone) et d'un non-sucre (aglycone).

Hépatite : c'est une inflammation du foie, le plus souvent causée par une infection à un virus, mais parfois par l'alcoolisme, ou par une intoxication par un médicament ou par un produit chimique.

Hydroxydes doubles lamellaires HDLs : les argiles anioniques ou les hydrotalcite, ces composés lamellaires bidimensionnels sont constitués d'empilements alternés de feuillets plans d'octaèdres $M(OH)_6$ incluant des cations divalents et trivalents, et d'interfeuillets d'anions hydratés.

Hypertension artérielle : (HTA) est la maladie chronique la plus fréquente. Liée à une pression anormalement élevée du sang dans les vaisseaux sanguins.

Infection : est une invasion de l'organisme par un agent étranger, comme une bactérie ou un virus, provoquant un état pathologique par lésion des cellules locales, libération de substances toxiques ou par réaction intracellulaire germe- anticorps.

Kaolin : est une roche de composition argileuse constituée principalement de kaolinite, un minéral provenant de l'altération de roches feldspathiques. Elle se présente en petits cristaux lamellaires de forme pseudo-hexagonale.

Leucotriènes : sont des lipides, ils sont le produit de l'action de lipoxygénases sur l'acide arachidonique. Seule la 5-lipoxygénase permet la synthèse des leucotriènes.

Lipoxygénase : c'est une enzyme intervient sur le métabolisme de l'acide arachidonique et induit la formation des leucotriènes : LTB₄, LTC₄, LTD₄ et LTE₄.

Maladie d'Alzheimer : le résultat d'une lente dégénérescence des neurones, débutant au niveau de l'hippocampe (une structure cérébrale essentielle pour la mémoire) puis s'étendant au reste du cerveau. Elle est caractérisée par des troubles de la mémoire récente, des fonctions exécutives et de l'orientation dans le temps et l'espace. Le malade perd progressivement ses facultés cognitives et son autonomie.

Maladies auto-immunes : résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme.

Mécanisme immunologique : est le système de défense naturel contre les corps étrangers ou les agents pathogènes, en les identifiant puis en les éliminant lorsqu'ils pénètrent dans l'organisme pour assurer la protection. Il se compose de tout un ensemble d'organes, de cellules et de molécules, qui agissent de manière coordonnée.

Médiateurs cellulaires : ils sont sécrétés par certaines cellules (lymphocytes, monocytes ou macrophages) et participant à la régulation du système immunitaire.

Médiateurs chimiques : ce sont des substances synthétisées (neuromédiateur, cytokine, prostaglandine, etc.), intervenant dans un processus de l'organisme (conduction nerveuse, inflammation, etc.).

Métabolites primaires : ils sont des molécules organiques qui se trouvent dans toutes les cellules de l'organisme d'une plante pour y assurer sa survie.

Métabolites secondaires : ces produits, à structure chimique souvent complexe sont très dispersés et très différents selon les espèces.

Montmorillonite : minéral argileux appartenant au groupe des smectites. (Abondante dans les sols de climat chaud, la montmorillonite est utilisée dans l'industrie pour ses propriétés dégraissantes.)

Mycoses cutanées : elles sont dues à des champignons microscopiques pouvant affecter la surface de la peau, les ongles ou encore le cuir chevelu.

Neurodégénérative : une maladie neurodégénérative correspond à une pathologie progressive qui affecte le cerveau ou plus globalement le système nerveux, entraînant la mort des cellules nerveuses.

Neurosédatives : en pharmacologie, relatif à une substance médicamenteuse capable de modérer l'activité du système nerveux.

Ostéoporose : une maladie du squelette, elle est caractérisée par une baisse généralisée et progressive de la quantité de tissu osseux (déminéralisation osseuse) et à une détérioration de sa structure interne.

Peroxydation des lipides membranaires : est un procédé métabolique qui entraîne la détérioration oxydante des lipides par des espèces réactives de l'oxygène. Ce procédé peut dégrader les lipides dans la membrane cellulaire menant aux dégâts de cellules et éventuellement, mort cellulaire.

Phénolamides : les amines aromatiques (tyramine, dopamine) et les polyamines, elles sont considérées comme des régulateurs de croissance naturellement présents dans la plante.

Phloroglucinols : composé organique $(HO)3C6H3$, doué d'une saveur sucrée. (Solide blanc soluble dans l'eau).

Phospholipase A2 (PLA2) : c'est une enzyme clé impliquée dans la libération de l'acide arachidonique de la membrane cellulaire.

Phospholipides membranaires cellulaires : dans l'organisme, les phospholipides vont spontanément s'associer pour former une double couche phospholipide formant ainsi la membrane cellulaire. Donc, c'est l'un des principaux constituants de la membrane cellulaire.

Phytothérapie : (phyto = plante) est le traitement ou la prévention des basée sur l'utilisation des propriétés pharmacologiques naturelles des molécules contenues dans les plantes.

Polyarthrite chronique : est une maladie inflammatoire sévère qui touche les articulations. Celles-ci se détruisent progressivement, entraînant un handicap.

Pro-oxydants : ils sont des produits chimiques qui induisent un stress oxydatif, soit en générant des espèces réactives de l'oxygène, soit en inhibant les systèmes antioxydants.

Prostaglandine H2 (PGH2) : est un type de prostaglandines et un précurseur pour beaucoup d'autres molécules biologiquement importantes. Elle augmente l'inflammation et régule la sécrétion du suc gastrique.

Prostanoïdes : sont des eicosanoïdes synthétisés par l'entremise d'un groupe d'enzymes, les cyclooxygénases (COX).

Quinones : sont des composés cycliques présentant dans leur cycle deux fonctions cétone ($\text{—C}=\text{O}$) susceptibles d'être réduites en fonctions phénol (—C—OH) par capture de 2 H.

Radicaux hydroxyles : se forment selon plusieurs voies de réactions chimiques impliquant l'hydrogène dans le métabolisme cellulaire. Ils sont connus pour être les radicaux libres les plus réactifs. Ce sont les principaux médiateurs des dommages causés par les radicaux libres dans le corps.

Radicaux libres : ils sont des molécules contenant du dioxygène et sont l'origine du processus naturel de l'oxydation des cellules, elles peuvent être nocives pour l'organisme et s'attaquer aux tissus graisseux, aux protéines, à l'ADN et tous les composants de l'organisme.

Radicaux peroxydes (ROO•-) : sont des radicaux secondaires issus de l'oxydation de substrats organiques, initiée par l'oxygène singulet ou le radical hydroxyle (•OH).

Radicaux superoxydes : sont produits pendant le métabolisme de l'énergie dans la cellule, soit comme le résultat de l'auto-oxydation soit par l'action d'enzymes tels que les oxydases.

Séquelles anatomique ou fonctionnelle : la séquelle fonctionnelle est une anomalie, une réduction ou encore une restriction au niveau de la fonction d'un organe, d'une structure anatomique ou d'un système par rapport à ce qui est considéré comme normal au plan physique, psychologique ou anatomique.

Stress oxydatifs : serait la source des maladies chroniques. Il est un déséquilibre entre la quantité excessive de radicaux libres et des antioxydants.

Systèmes d'activation plasmatique : il s'agit de systèmes multiprotéiques dont les composants sont produits à distance du foyer inflammatoire. Les différents composants de ces systèmes sont présents dans le sang circulant où ils demeurent à l'état de précurseurs inactifs, jusqu'à ce qu'ils soient mis en présence d'un activateur spécifique.

Thromboses : correspond à la coagulation du sang dans une cavité vasculaire (cœur, artère, veine, capillaire) au cours de la vie.

Totum : c'est l'ensemble des constituants d'une plante qui aboutit à une valeur associative appelée synergie.

Troubles gastro-intestinaux : sont l'ensemble des problèmes qui touchent l'estomac et les intestins.

Ulcère peptique : ou ulcère gastro-duodéal, couramment appelé ulcère de l'estomac, est une plaie dans la paroi de l'intestin, dans l'estomac ou dans la partie supérieure du petit intestin (duodénum).

Vasculoprotectrices : augmente la résistance des vaisseaux et diminue leur perméabilité.

Voie percutanée : ou transdermique, désigne le passage de substances à travers la peau qui se fait par absorption (qui n'est pas une barrière imperméable à toutes les molécules).

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SYMBOLES

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIS : Anti-inflammatoires stéroïdiens

CI50 : Concentration inhibitrice médiane

COX : Cyclo-oxygénase

COX-1 : Cyclo-oxygénase 1

COX-2 : Cyclo-oxygénase 2

EAC : Équivalent Acide Catéchine

EAG : Équivalent Acide Gallique

EAIV : Extrait Aqueux d’Inula viscosa

ED50 : European Datum 1950 ‘Dose efficace médiane’

EMIV : Extrait Méthanolique d’Inula viscosa

EQ : Équivalent Quercétine

ER : Équivalent Rutine

HDLs : Hydroxydes doubles lamellaires

HIV : Human Immunodeficiency Virus, ou ‘VIH, Virus de l’Immunodéficience Humaine’

LOX : Lipoxygénase

LPS : Lipopolysaccharide

MS : Matière Sèche

PC : Poids Corporel

PGD2 : Prostaglandine D2

PGE2 : Prostaglandine E2

PGH2 : Prostaglandine H2

PGI2 : Prostacycline

PLA2 : Phospholipase A2

PO : Une fois par jour par voie orale

SBA : Sérum Bovine Albumine

TMPD : Tétraméthyl-paraphénylènediamine

TPT : Teneur en polyphénols totaux

U : unité de contenance

VO : Voie Orale

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'inflammation est de loin le problème de santé le plus fréquent auquel nous sommes confrontés au cours de nos vies, elle est associée à chaque infection qui se produit dans le corps. Mais elle ne se limite pas uniquement à des infections, elle est également associée à des maladies courantes telles que l'artériosclérose et les maladies cardiovasculaires, l'arthrite, ainsi que des processus cancéreux [1].

La thérapeutique anti-inflammatoire est habituellement dirigée par des molécules de synthèses du type anti-inflammatoire stéroïdien (corticoïdes) et non stéroïdien, tels que le diclofénac sodique qu'il est utilisé depuis environ 10 ans dans les industries pharmaceutiques comme un agent anti-inflammatoire efficace, pour le traitement d'un grand nombre d'inflammations chroniques ou aiguës sur tout en rhumatologie [2].

Mais leur bénéfice thérapeutique est limité à cause de la génération de certains effets indésirables graves durant leur consommation. Ceci offre aux nombreux chercheurs une multitude de sujets, en particulier s'associent dans la recherche des composés alternatives plus sûrs et plus efficaces et par ailleurs des laboratoires sont en cours de développer progressivement des procédés mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale qui pourraient pallier ces cotés négatifs et s'avère très utile pour l'amélioration de la santé humaine.

La phytothérapie, qui propose des remèdes naturels, est bien acceptée par l'organisme et souvent associée aux traitements classiques, elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel [1]. Puis, les plantes médicinales représentent une source vitale pour la recherche pharmacologique et l'élaboration de médicaments, elles font scientifiques rigoureuses pour leur éventuelle utilisation directe comme agents thérapeutiques, particulièrement pour la protection contre la peroxydation lipidique et le traitement des maladies anti-inflammatoires [3].

Actuellement, l'isolement d'agent bioactif de plante est un des domaines de recherche les plus intensifs, pour prouver l'activité physiologique d'une plante [4]. Ainsi que, les biologistes et les chimistes reconnaissent bien l'importance majeure de ces biomolécules et leurs méthodes d'extraction [5]. Parmi les composés chimiques qui agissent de manière synergique de plus grande efficacité et à plus large spectre sont les composés phénoliques. La valorisation de ces ressources naturelles peut avoir des retombées économiques considérables pour notre pays, récemment des projets de production des plantes médicinales

ont vu le jour [6]. Dans ce cadre, l'industrie pharmaceutique moderne s'appuie encore largement sur la diversité des métabolites secondaires végétaux dans le but de trouver de nouvelles molécules aux propriétés biologiques intéressantes [7].

Il nous a paru important de réaliser une étude sur l'activité anti-inflammatoire vue la fréquence de plus en plus élevée des divers effets néfastes rencontrés de cette classe thérapeutique, et sachant qu'il y a une riche variété de plantes médicinales qui pousse autour du bassin méditerranéen dont l'*Inula viscosa*, objet de notre étude comme étant une nouvelle source de médicament pour de nombreuses pathologies, y compris les inflammations avec une orientation vers la vérification de la sûreté et l'efficacité de cette plante et d'établir des règles scientifiques pour son usage. Elle est une espèce végétale peut exigeante on peut la trouver un peu partout en Algérie, elle est employée en médecine populaire en raison de ses multiples effets thérapeutiques.

Dans la littérature, des travaux ont été réalisés sur les extraits de cette plante qui ont montré des plusieurs activités parmi eux : anti-inflammatoires [8], antidiabétique [9] et antitumorale [10] selon l'étude in vivo de Hernandez, V., et al ; in vitro de Orhan, N., et al et in vitro de Belayachi, Lamiae, et al ; respectivement, par conséquence les préparations à base d'*Inula* sont signalées comme des remèdes utiles et précieux.

Dans ce contexte, le présent travail dont l'objectif essentiel consiste à élaborer une formulation contenue des polyphénols doués d'une activité anti-inflammatoire sous une forme semi-solide à base des extraits bruts des feuilles d'inule visqueuse et de la comparer avec un anti-inflammatoire à savoir le Diclofénac®.

Compte tenu des conditions actuelles dans lesquelles le pays et le monde entier vivent en raison de l'épidémie de covid-19, nous n'avons eu de difficulté à compléter l'aspect pratique et de réaliser notre étude sur le terrain due à la fermeture des établissements d'enseignement, les universités et par conséquent ses laboratoires, ainsi de l'impossibilité de déplacement en plein de confinement.

Notre travail sera réparti en trois parties, et qui sera présenté comme suit :

- Nous aborderons dans une première partie une étude bibliographique qui regroupe quatre chapitres :
 - Le premier concerne de l'inflammation et les différents types des anti-inflammatoires.

- Le deuxième chapitre est consacré d'une étude détaillée sur la plante médicinale étudiée l'inule visqueuse traite l'aspect botanique et phytochimique et leur utilisation dans la médecine traditionnelle.
- Pour le troisième chapitre, il décrit une présentation sur les composés phénoliques et leurs propriétés biologiques et pharmacologiques.
- Pour le quatrième chapitre nous présenterons une synthèse bibliographique qui résume les différentes études réalisées sur les différentes cibles des polyphénols par leurs effets anti-inflammatoires suivis d'une analyse critique.
- La deuxième partie illustre le matériel et les méthodes utilisées dans les différentes étapes de notre travail expérimental, qui porte sur :
 - La préparation de la matière végétale ;
 - Extraction des composés phénoliques ;
 - Détermination de la teneur en polyphénols totaux.
- Enfin dans la troisième partie nous présenterons une conclusion générale et des perspectives envisageables.

CHAPITRE 1 LES ANTI-INFLAMMATOIRES

1.1 GÉNÉRALITÉS

Les médicaments sont généralement classés en fonction de l'effet thérapeutique puisqu'elle donne directement une indication sur l'utilité du médicament. Parmi les classes les plus utilisées il y a : les anti-inflammatoires, les analgésiques, les antibiotiques, les antihypertenseurs, les antipsychotiques, les antiasthmatiques, etc. [11]. Le traitement des maladies liées à l'inflammation est souvent basé sur l'apport des médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens à base des produits chimiques. Bien que ceux-ci aient une activité puissante, mais ils ont des effets indésirables divers et graves, et présentent des inconvénients tels que la nécessité d'un traitement à long termes pour certaines maladies chroniques [11].

D'autre part, une certaine perte de confiance de la population vis-à-vis des médicaments de synthèse l'incite à se tourner vers des médications plus traditionnelles telles que la phytothérapie [12].

1.2 L'INFLAMMATION

L'inflammation est le mécanisme immunologique par lequel le corps combat l'infection ou les blessures causées par des bactéries, des virus et d'autres pathogènes [13]. La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur et de permettre le plus rapidement possible la réparation des tissus [14]. Et selon la virulence de l'élément étranger, l'inflammation peut se dérouler dans des limites raisonnables. Mais des fois, elle peut être importante et prolongée avec conséquence, un risque d'altération plus ou moins définitive du tissu concerné [15].

1.2.1 Rôle de l'infection dans l'inflammation

Il est important de savoir que les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une petite partie des causes d'une inflammation, donc l'infection n'est pas synonyme d'inflammation, mais plutôt elle en est une cause [16].

Tout à fait, les microbes après avoir franchi les barrières cellulaires, trouvent des conditions favorables (température, humidité, substance nutritive) et s'y multiplient [16].

1.2.2 Types d'inflammation

Il existe deux types d'inflammation, l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique. L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, apparaissant généralement en quelques minutes ou en heures. Parfois cette inflammation peut laisser des séquelles anatomiques et fonctionnelles si les destructions tissulaires sont importantes et ont des conséquences fonctionnelles profondes [14].

Quand l'inflammation persiste anormalement, on parle d'inflammation chronique correspond à une réponse inflammatoire prolongée qui conduit à un changement progressif dans le type de cellules présentes au niveau du site de l'inflammation, et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant des longues périodes (plusieurs mois ou des années) [14].

1.2.3 Les médiateurs de l'inflammation

Ce sont des médiateurs chimiques sont sécrétés par les cellules dans le cas de la détection d'une agression. Ces médiateurs participent aux phénomènes d'inflammation qui peuvent être décrits sous la forme d'une part de systèmes d'activation plasmatique (les kinines, les protéines du complément...) et d'autre part de médiateurs cellulaires (l'histamine, la sérotonine, les leucotriènes ; les prostaglandines issues de l'acide arachidonique) [17].

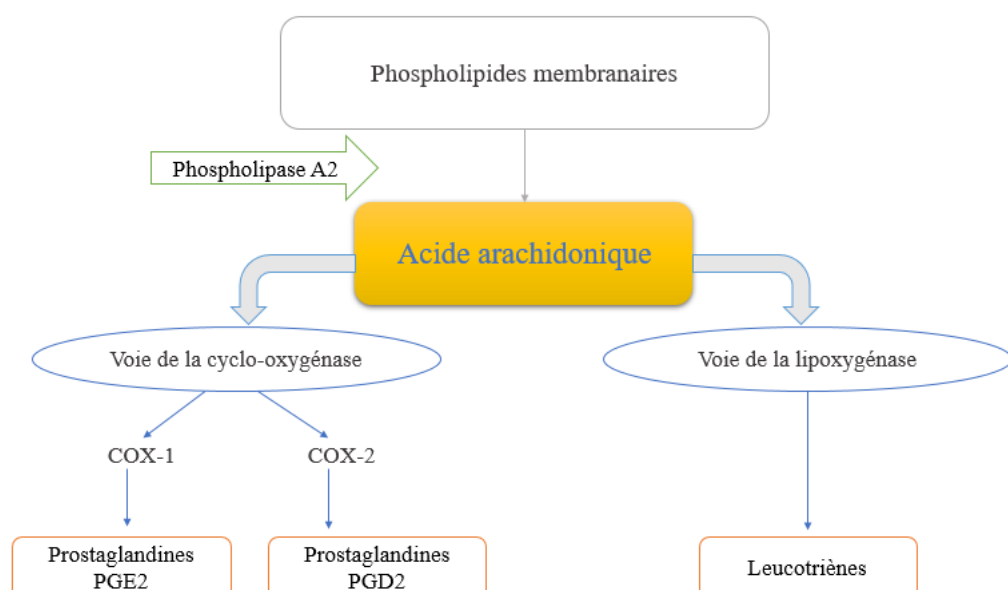


Figure 1.1 : La cascade de l'acide arachidonique [18].

1.2.3.1 Les prostaglandines

C'est un groupe de substances lipidiques synthétisées en réponse à de nombreux stimuli physiologiques qui régulent et maintiennent l'homéostasie. Elles sont des médiateurs de plusieurs symptômes de l'inflammation tels l'œdème et la douleur [12].

1.3 LES ANTI-INFLAMMATOIRES

On distingue 3 différents types d'anti-inflammatoires, en fonction de leurs modes d'action :

- les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- les anti-inflammatoires naturels à base des plantes.

1.3.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite rhumatoïde, dermatoses inflammatoires ; maladies gastro-entérologiques et les maladies auto-immunes. Ils constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien, qui ont tous une activité hormonale, concernant principalement les régulations métaboliques, et exercent un effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [20].

Les glucocorticoïdes de synthèse, communément appelés corticoïdes, permettent d'obtenir une meilleure activité anti-inflammatoire et la dissociation entre les effets anti-inflammatoires et les effets physiologiques cortisoniques [20].

Il se trouve que les AIS ont de nombreux effets indésirables, à l'exemple des troubles gastro-intestinaux, l'hypertension artérielle, la dérégulation de la synthèse des glucocorticoïdes à la fin du traitement, l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids [21].

1.3.1.1 Le mode d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les AIS ont une action globale et rapide sur l'inflammation [15]. L'action anti-inflammatoire des corticoïdes se retrouve à plusieurs niveaux de la cascade de l'inflammation : en effet, ils inhibent indirectement la phospholipase A2 (PLA2) et par conséquent empêchent l'acide arachidonique d'être libéré à partir des membranes biologiques. La conséquence est donc l'inhibition de la synthèse de tous les médiateurs de l'inflammation provenant des voies de la cyclo-oxygénase (COX) et de la lipoxygénase (LOX). Les glucocorticoïdes inhibent également directement la COX-2 induisant la production de prostaglandines [22].

1.3.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Actuellement, il y a plus de 50 différents anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le marché mondial [23]. Grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques ; les AINS sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde [24].

Il s'agit d'une famille hétérogène regroupent des différentes classes chimiques de synthèse de structure non stéroïdienne, différence des glucocorticoïdes. Ils peuvent être prescrits pour le traitement de la douleur, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose [25].

Néanmoins, l'usage de ces drogues est associé à des effets secondaires défavorables graves, tels que le saignement gastro-intestinal et ulcères peptiques souvent dues à leur utilisation clinique à long terme [26]. Ils influent aussi sur le système nerveux central [27].

Administrés par voie générale, les AINS atteignent des concentrations intra-articulaires suffisantes pour qu'il ne soit pas nécessaire de les administrer localement. La voie percutanée a une bonne diffusion dans les tissus mous et les petites articulations, une fraction minime du produit passe dans la circulation générale [26].

1.3.2.1 Le mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Bien que les AINS aient une action réduite par rapport à celle des AIS. Ils n'agissent que sur une partie de la composante inflammatoire [15]. Ils inhibent

la biotransformation en prostaglandine H₂ (PGH₂) de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires, par une enzyme, la COX. Cette inhibition rend impossible la transformation de PGH₂ en prostanoides par les isomérases spécifiques à la cellule (thromboxane B₂ dans la plaquette sanguine, PGE₂ dans les monocytes, PGI₂ dans l'endothélium en particulier) [24]. (Figure 1,2)

Les effets indésirables sont généralement liés à l'inhibition des isoenzymes COX-1 et COX-2 par les AINS classiques. La COX-1 est constitutive et joue un rôle physiologique en maintenant l'intégrité des tissus, tandis que la COX-2 est inducible, qu'est surexprimée localement lors d'états inflammatoires et de la synthèse des prostaglandines [28].

L'apparition des AINS sélectifs de la COX-2 appelés « coxibs » vient réduire les effets secondaires gastro-intestinaux, mais ils induisent un risque cardio vasculaire [28].

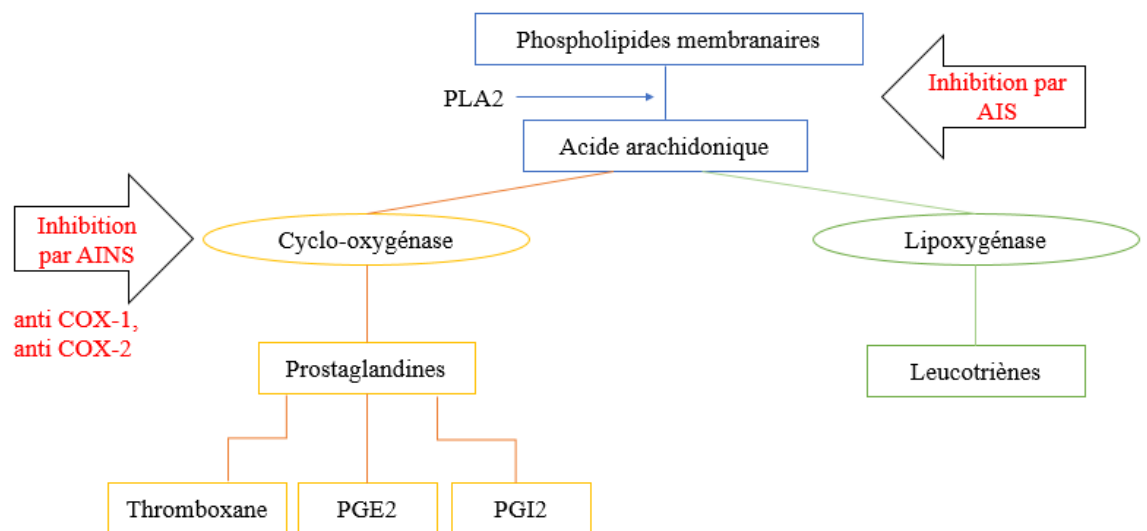
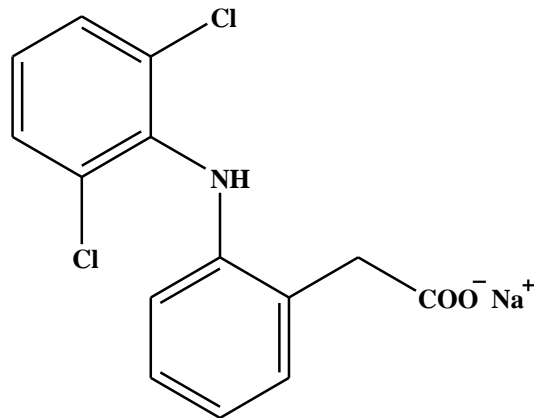


Figure 1.2 : Modes d'action des AINS [22].

1.3.2.2 Diclofénac de Sodium

Parmi les médicaments anti-inflammatoires les plus utilisés, le diclofénac de sodium (principe actif de Voltarène), il est un dérivé de l'acide anilino-phénylacétique C₁₄H₁₁NO₂, qui est un inhibiteur puissant de la COX [27].

Il est recommandé dans les pathologies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite chronique, l'arthrose ainsi que dans le traitement des douleurs aiguës musculo-squelettiques. Il est souvent prescrit dans le traitement des maladies rhumatismales et il est utilisé comme analgésique [27].



Sodium; [2-(2,6-dichloro-phenylamino)-phenyl]-acetate

Figure 1.3 : Structure chimique de Diclofénac de Sodium [29].

- **Les propriétés physico-chimiques de diclofénac :** Il est caractérisé par des faibles propriétés acides ($pK_a = 4$) et sa solubilité dépend du pH du milieu. Il est peu soluble dans l'acide chlorhydrique à un pH de 1,1, faiblement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans un tampon de phosphate à un pH de 6,8, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone et pratiquement insoluble dans l'éther, il se décompose vers 280 °C, sa longueur d'onde d'absorption maximale dans UV-visible est de l'ordre de 276 ± 2 nm [27].
- **Mode d'action :** Le diclofénac sodique est un AINS, il diminue les effets des prostaglandines (produit de l'organisme responsable de la douleur et de l'inflammation) [16].
- **Effets secondaires :** Mais, comme tous les AINS, il provoque des effets secondaires dus à son acidité [16].

Les effets indésirables de Diclofénac sont les suivants :

- Nausées
- Vomissements
- Troubles du transit
- Douleurs abdominales
- Ulcération du tube digestif.

Et dans certains cas il apparait :

- Jaunisse
- Céphalées (maux de tête)
- Vertiges
- Somnolence
- Perte de cheveux
- Photo sensibilisation [16].

Les différents composés minéraux (les hydroxydes doubles lamellaires HDLs, le kaolin et la montmorillonite) en raison de leurs biocompatibilités, de leurs toxicités (faible ou nulle) et de leurs grande capacité d'échange sont actuellement appliqués en médecine et en pharmacie comme anti-acides, adsorbants des toxines, pansements gastriques et excipients dans les formulations pharmaceutiques pour éviter les propriétés indésirables de certains médicaments (anti-inflammatoires, anti-dépresseurs, anti-cancéreux, etc.) tels que la mauvaise odeur, le goût, la volatilité, la décomposition et la faible solubilité, etc. [27].

1.3.3 Les anti-inflammatoires naturels à base des plantes

Les plantes anti-inflammatoires regroupent des espèces de diverses familles dont les principes actifs présumés responsables de l'activité anti-inflammatoire sont de nature chimique variée [12].

Des études ont montré que des extraits de plantes médicinales sont riches en composés phénoliques, qui semblent présenter un intérêt réel et potentiel dans le traitement de l'inflammation aiguë et chronique, la protection contre les effets du stress oxydatif [30]. Pareillement aux extraits de la plante médicinale « Inule visqueuse », ils constituent une source inestimable en divers composés phénoliques doués d'activité anti-oxydante et anti-inflammatoire, ce qui témoigne et justifie leur utilisation dans le traitement des diverses maladies [13].

1.3.3.1 Le mode d'action des anti-inflammatoires à base des plantes

D'après des études antérieures, ils ont été conclus que les mécanismes d'action anti-inflammatoire mise en jeu sont difficiles à établir avec précision car l'activité des plantes repose, non pas sur un seul principe actif, mais sur l'effet synergique

de divers composés constituant le totum. Ainsi, l'effet est variable avec différents extraits d'une même plante selon la composition de ces extraits [12].

Les principaux modes d'action mis en évidence sont une inhibition de la synthèse des prostaglandines par la voie de la COX et/ou de la LOX et une inhibition de la synthèse des cytokines [12].

L'un des travaux les plus intéressants est celui de Hernández et al. (2007) sur l'évaluation *in vivo* et *in vitro* de l'activité anti-inflammatoire de plusieurs métabolites secondaires isolés à partir d'*Inula viscosa*. Certains composés se sont révélés efficaces contre l'œdème de la patte induit par la PLA2 [31].

CHAPITRE 2 INULE VISQUEUSE

2.1 GÉNÉRALITÉS

Il existe de nombreuses plantes médicinales ayant de nombreuses fonctions biologiques dans la nature. Depuis 2002, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît l'importance de la médecine traditionnelle dans le maintien de la santé et dans la prévention et le traitement des maladies [32].

En effet, les plantes ont toujours occupé une place importante dans la vie de l'homme et sont, à ce titre l'un des points forts de l'évolution de la médecine moderne [7]. Elles présentent des avantages dont les médicaments sont souvent dépourvus et sont loin d'engendrer des effets secondaires [33].

L'Algérie, possède une position géographique particulière lui accordant une large bande de végétation très variée. On compte environ 3000 espèces de plantes dont 15 % endémique et appartenant à plusieurs familles botaniques, notamment les plantes aromatiques médicinales, dont la phytothérapie est une pratique très ancienne dans ce pays. Parmi ces plantes : l'*Inula viscosa* [5].

Inula viscosa appelée communément Inule visqueuse qui est une espèce de plante qui appartient au genre *Inula* à la famille des Astéracées [34]. C'est une plante annuelle herbacée vivace, répandue sur les pentes de toutes les régions côtières méditerranéennes [35], et très répandue dans le nord de l'Algérie [36].

Cette touffe verte odoriférante, en fait, elle est une plante mellifère particulièrement intéressante pour son nectar et son pollen mais également médicinale. Ses fleurs et ses feuilles séchées sont utilisées pour en faire des tisanes ou en extraire l'huile essentielle, pour traiter les rhumatismes, les maladies du système urinaire, les troubles digestifs, le paludisme, pour la fatigue en général, l'hypertension et contre les parasites intestinaux [37].



Figure 2.1 : Plante d'*Inula viscosa* (photo personnelle).

2.2 PRÉSENTATION DE LA PLANTE

2.2.1 Origine du nom :

Inula Viscosa (inule visqueuse) doit son nom au Grec :

Inula : « *Inéo* » qui signifie « je purge », c'est une allusion à une propriété thérapeutique de la plante.

Viscosa : veut dire visqueuse [4].

Son nom scientifique est *Dittrichia viscosa* rattachée au genre *Dittrichia*, car elle possède des poils glanduleux sur l'ovaire, ce qui la caractérise des autres espèces du genre *Inula* [4].

En Algérie, elle est connue sous le nom de "*Magramane*" qui est composé de deux parties qui signifie en Kabyle :

Maguer : recevoir ou rencontrer.

Amane : Eau [38].

2.2.2 Noms vernaculaires : [4]

Nom en arabe : الطيون

Nom en Algérie : مقرمان

Nom en français : Inule visqueuse

Nom en anglais : Sticky Fleabane

2.2.3 Classification dans la systématique botanique : Selon (FOURNIER, 1947), la classification systématique de l'espèce *Inula viscosa* est : [36]

- Règne : *Végétal*.
- Embranchement : *Spermaphytes*.
- Sous-Embranchement : *Angiospermes*.
- Classe : *Eudicots*.
- Sous Classe : *Astéridées*.
- Ordre : *Astérales*.
- Famille : *Astéracées*.
- Genre : *Inula*.
- Espèce : *Inula viscosa*.

2.3 DESCRIPTION BOTANIQUE

L'inule visqueuse s'agit d'une plante sauvage, recouverte des poils glanduleux visqueux qui libèrent une résine odoriférante et collante, à odeur de camphre. Elle est dressée, d'assez grande taille (jusqu'à 1,50 m) et peut former d'assez vastes populations. Ligneuse à sa base, avec une forte racine pivotante lignifiée pouvant atteindre 30 cm de long. Ses tiges sont assez ramifiées et pourvues d'un feuillage dense. Avec l'âge, elles deviennent ligneuses et foncées à la base. Les feuilles sessiles sont insérées directement sur la tige, sans pétioles avec une forme ondulées, alternes, allongées à lancéolées, leur marge est lisse ou dentée avec un sommet aigu (Figure 2.2 (a), (b)) [36], [39].

Comme chez toutes les Astéracées, les fleurs sont regroupées en capitules d'environ 10-20 mm de diamètre (Figure 2.2 (c)). Chez *Inula viscosa*, la floraison commence à partir du mois de septembre les inflorescences sont de longues grappes et présente de nombreux capitules à fleurs jaunes au sommet de la tige. Les fruits secs sont des akènes velus, un peu ovoïdes, sont surmontés par une petite aigrette jaunâtre de soies denticulées [36], [39].

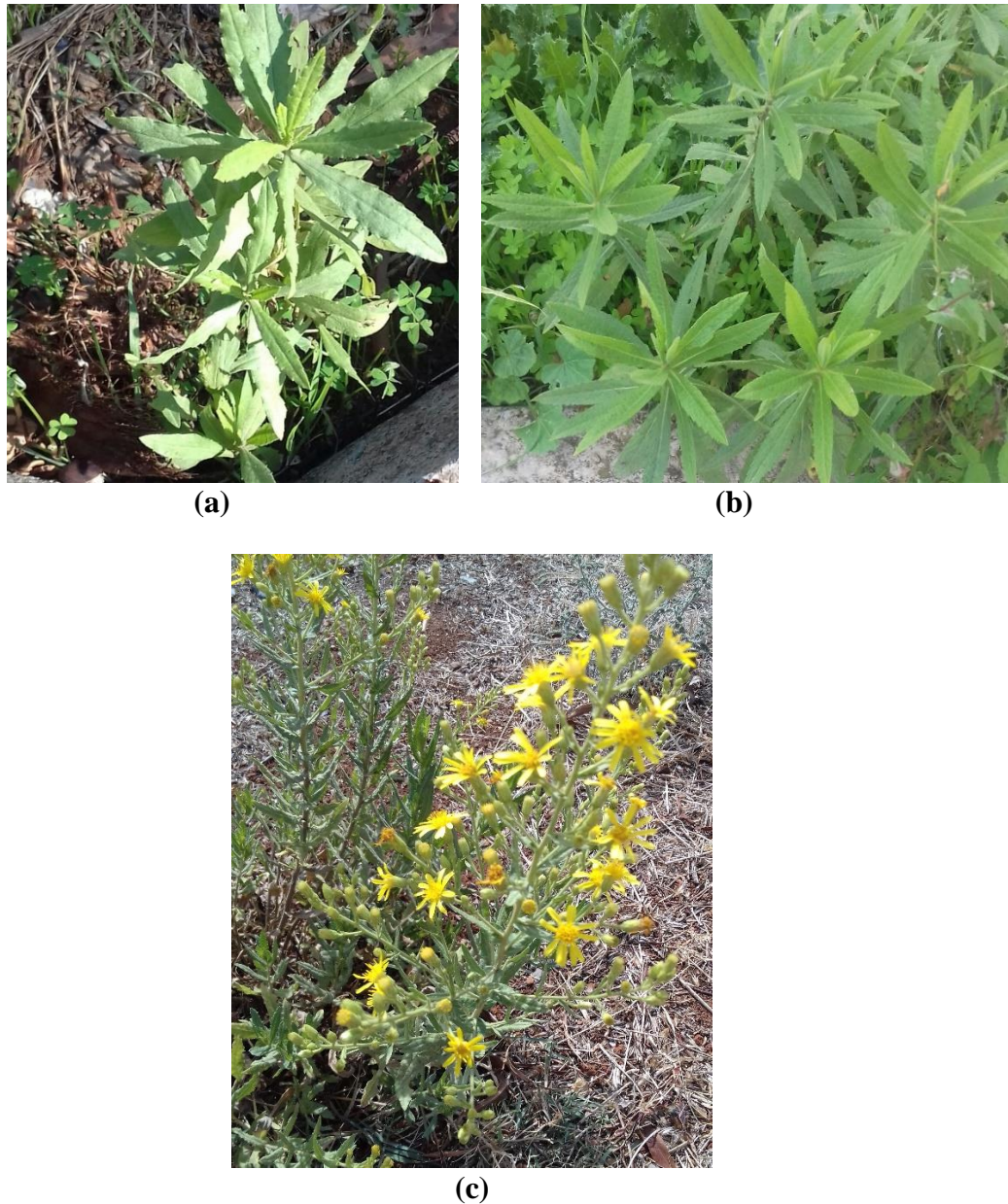
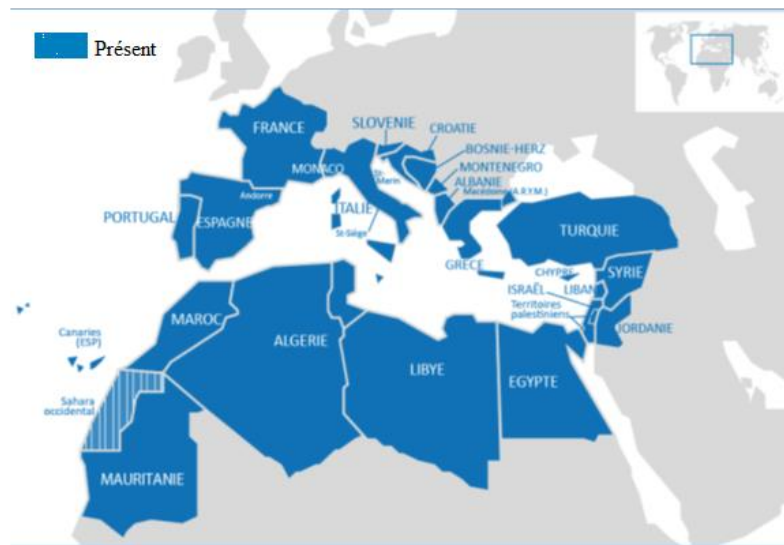


Figure 2.2 : (a), (b) : Feuilles d'*Inula viscosa* ; (c) : Fleurs d'*Inula viscosa* (Photos personnelles).

2.4 RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Inula viscosa est largement distribuée dans différentes régions du bassin méditerranéen (Figure 2.3 (a)) [40]. Son aire de répartition naturelle comprend les côtes de l'Europe du Sud (France, Espagne, Grèce, Italie, Bulgarie) et la Turquie, le Moyen-Orient (Jordanie et Syrie) ainsi que l'Afrique du Nord (Algérie, Égypte, Libye) [41]. Elle se rencontre dans les lieux incultes surtout en : bords de chemins (Figure 2.3 (b)), décombres, terrains abandonnés, jachères, arrière dunes ou garrigues bien ouvertes. Elle affectionne les

milieux fraîchement perturbés par des travaux ou le passage du feu. Elle pousse aussi sur sols argileux, sableux, et dans des étendues près des rivières [39], [42].



(a)



(b)

Figure 2.3 : (a) : Répartition géographique d'*Inula viscosa* [4] ; (b) : *Inula viscosa* aux bords de chemins (Photo personnelle).

2.5 COMPOSITION CHIMIQUE

Des recherches antérieures sur les composants chimiques isolés à partir de l'inule visqueuse ont révélé chez cette espèce la présence de nombreux composés

biologiquement et pharmacologiquement actifs, notamment des flavonoïdes, terpénoïdes [42], lactones sesquiterpènes (tomentosine, inuviscolide et acide isocostique) [40], et huiles essentielles [43]. Dont la concentration varie selon les différentes parties (feuilles, racines et fleurs). Ses composants majoritaires sont le camphre, l'eucalyptol et le thymol [33].

De plus, une étude menée sur l'extrait des feuilles d'*Inula viscosa* a montré sa richesse en constituants du polyphénol [35]. Donc, elle est une bonne source de phénols et d'antioxydants naturels qui pourraient avoir des avantages pour la santé [34].

2.6 INTÉRÊTS THERAPEUTIQUES ET ASPECTS PHARMACOLOGIQUES

Inula viscosa est une plante ancienne, qui a déjà été utilisée au moyen âge pour ses vertus médicinales majeures très variées. En Algérie, elle était utilisée sous forme de suc de feuilles fraîches, pour arrêter les hémorragies, prévenir les inflammations et activer la cicatrisation et encore en usage externe, comme analgésique (contre les céphalées et les douleurs abdominales) [44], et également pour le traitement des autres diverses maladies telles que la bronchite, le diabète [43].

La plante est aussi dotée de propriétés antiseptiques [45], antipyrétiques [46], de même comme anthelminthique, pour les troubles pulmonaires [47]. Elle était connue dans le traitement de la tuberculose et des affections poitrinaires [48], les troubles gastriques [49], et le traitement de l'arthrite [42].

De nombreuses études phytochimiques et biologiques ont démontré une gamme élargie des activités de cette plante, y compris les activités anti-inflammatoires [50], antioxydantes [51], antihypertenseurs [52], anticancéreuses et antimicrobiennes [53], antifongiques [54], anti-ulcérogènes [55].

Ainsi, une étude a révélé que tous les patients atteints de dermatite de contact allergique (mycose cutanée) au cours d'un essai ont réagi positivement au traitement à l'extrait de l'inule visqueuse [42]. Encore une étude a montré que cet extrait a un effet cytotoxique modéré sur la cellule du cancer du sein [40].

De plus, la plante comporte des huiles essentielles en font de bons candidats pour développer des produits thérapeutiques dérivés naturels. Il pourrait également être un additif de remplacement pour les aliments et les préparations pharmaceutiques [43].

CHAPITRE 3 LES POLYPHÉNOLS

3.1 GÉNÉRALITÉS

Les plantes sont une source principale des substances naturelles qui ayant une efficacité biologique permettent la subsistance de l'homme et les écosystèmes.

Elles possèdent des métabolites primaires qui sont les protéines, les glucides et les lipides. Ainsi, des métabolites appelés « secondaires » parmi ceux-ci, les composés phénoliques, les terpènes et stéroïdes et les composés azotés dont les alcaloïdes.

Les polyphénols sont des composés phytochimiques parmi les métabolites secondaires largement distribués dans le règne végétal [56]. Leur accumulation dans les plantes, varie quantitativement et qualitativement, certains des composés sont omniprésents, tandis que d'autres sont limités à des familles ou des espèces spécifiques [57].

Ces composés de plantes sont généralement impliqués dans la défense contre le rayonnement ultraviolet, du fait qu'ils absorbent les rayonnements solaires et contre l'agression par des pathogènes [58]. De plus ils sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la croissance cellulaire, la rhizogenèse, la germination des graines ou la maturation des fruits [59].

Au cours des dernières années, les polyphénols ont acquis beaucoup d'importance en raison de leur utilisation potentielle comme agents prophylactiques et thérapeutiques dans de nombreuses maladies telles que certaines maladies inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératives, le cancer, le diabète et les troubles auto-immuns [56].

3.2 LES COMPOSES PHÉNOLIQUES

La désignation générale « composés phénoliques » concerne à la fois les mono-, di- et polyphénols dont les molécules contiennent respectivement une, deux ou plusieurs fonctions phénoliques [60], c'est-à-dire la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH) [61].

La majorité des polyphénols dans les plantes existent sous forme de glycosides avec différentes unités de sucre et des sucres acylés à différentes positions des squelettes de polyphénols [62]. En outre, il existe les molécules phénoliques qui ne sont pas liées à des groupes de sucres sont appelées formes d'aglycone [63]. Il y a aussi des associations avec d'autres composés, tels que les acides organiques, amines et lipides, et les liens avec d'autres phénols sont également communs [56].

Dans lequel, plus de 8000 structures phénoliques sont actuellement connues. Ce groupe de produits naturels est très diversifié et contient plusieurs sous-groupes de composés phénoliques [62]. Les représentants les plus nombreux (plus de 5000 molécules isolées) et les plus connus sont les « flavonoïdes ». Néanmoins, de nombreuses autres structures existent, telles que les acides phénoliques (dérivés de l'acide cinnamique, par exemple), tanins hydrolysables, coumarines, lignanes, quinones et autres phloroglucinols. Il est à noter que certains composés appartenant à ces groupes chimiques ne comportent en fait aucun hydroxyle libre, de même qu'on peut signaler la présence de fonctions phénoliques chez des composés naturels appartenant à d'autres groupes phytochimiques (terpènes, alcaloïdes...) [61].

3.3 CLASSIFICATION DES COMPOSÉS PHÉNOLIQUES

La diversité et la grande distribution des polyphénols dans les plantes ont mené à différentes façons de classer ces composés d'origine naturelle. Les polyphénols ont été classés selon leur origine, leur fonction biologique et leur structure chimique [62]. Où, ils peuvent être classés en différents groupes en fonction du nombre d'anneaux de phénol contenus et des éléments structurels qui les lient les uns aux autres [58]. Allant de simples molécules comme les acides phénoliques à des substances hautement polymérisées comme les tanins [56].

Ils sont subdivisés en acides phénoliques (dérivés de l'acide benzoïque ou dérivés de l'acide cinnamique), coumarines, flavonoïdes, tanins, stilbènes et lignines.

3.3.1 Les acides phénoliques

Les acides phénoliques sont contenus dans un certain nombre de plantes agricoles et médicinales. Leur toxicité est faible et ils sont considérés comme non toxiques [64].

Ils sont des composés phénoliques non flavonoïdes. En phytochimie, l'emploi de cette dénomination est réservé aux seuls qui peuvent être divisés en deux principaux types, dérivés de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique à base de squelettes (C1–C6) et (C3–C6). Ces acides phénoliques ne peuvent être libérés ou hydrolysés que par hydrolyse acide ou alcaline, ou par enzymes [62].

3.3.1.1 Acides hydroxybenzoïques (C6-C1) : Ce sont des dérivés de l'acide benzoïque, et qui se présentent sous forme d'esters ou de glycosides, ou parfois sous des formes libres mais dans de faibles proportions. Les principaux acides hydroxybenzoïques retrouvés dans les végétaux sont les acides : *p*-hydroxybenzoïque, protocatéchiq, vanilliq, galliq et syringiq [65]. (Figure 3.1)

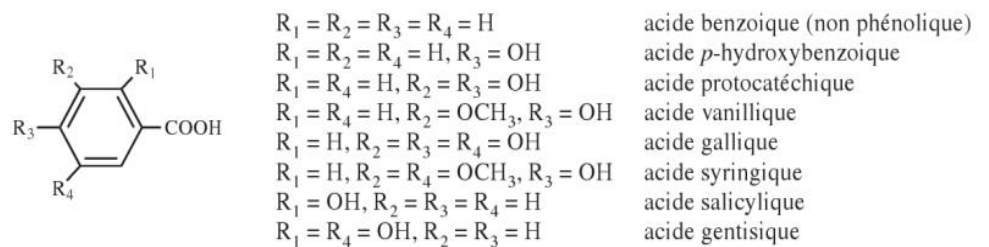


Figure 3.1 : Principaux acides hydroxybenzoïques [60].

3.3.1.2 Acides hydroxycinnamiques (C6-C3) : Ce sont des dérivés de l'acide cinnamique, et rarement présents à l'état libre et généralement combinés avec d'autres molécules organiques formant des esters, des phénolamides ou des glucosides. Parmi ces composés, l'acide caféiq, généralement présent sous forme d'esters à une répartition quasi universelle chez les végétaux [60]. (Figure 3.2)

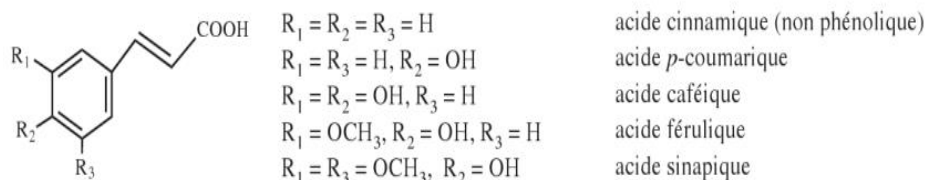


Figure 3.2 : Principaux acides hydroxycinnamiques [60].

3.3.1.3 Les coumarines (hydroxycoumarines) (C6-C3) : Les coumarines constituent une classe importante de produits naturels. Dans les plantes, on les rencontre chez nombreuses familles comme les Astéracées [66]. Elles sont des hétérocycles oxygénés ayant comme structure de base le benzo-2-pyrone [66]. Ce sont sous formes libres ou glycosylées dérivées de l'acide ortho-hydrocinnamique par cyclisation interne de la chaîne latérale [60]. (Figure 3.3) Ces composés ont un rôle écologique ou biologique, aussi sont connus pour leurs propriétés anti-coagulantes [67].

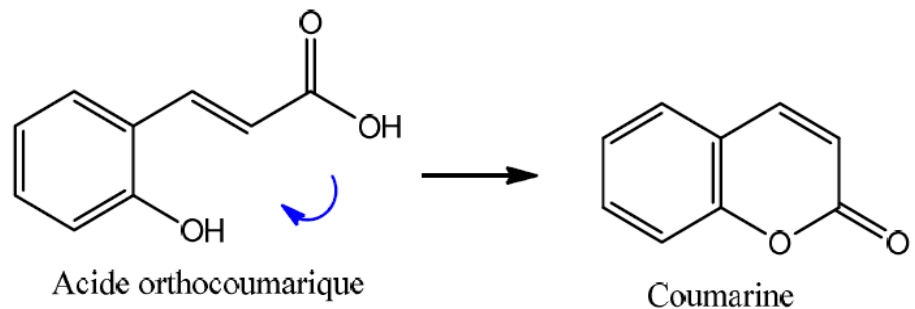


Figure 3.3 : Formation d'une coumarine [68].

3.3.2 Les flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent le plus grand groupe de polyphénols de faible poids moléculaire et sont considérés comme responsables de la couleur et du goût de nombreux fruits et légumes [63], et également présents en quantités importantes dans de nombreuses plantes médicinales, dont l'inule visqueuse [31].

Les flavonoïdes sont des composés comprenant 15 atomes de carbone [67], constitués de deux cycles phénoliques (cycle A et cycle B) liés par un pont de trois carbones qui est généralement un hétérocycle oxygéné (cycle C), ayant une structure commune C6-C3-C6 [69]. (Figure 3.4) La plupart de ces composés existent sous forme de glycosides, la nature du sucre variant grandement selon les espèces [70].

Selon le degré d'oxydation, les flavonoïdes peuvent être divisés en six sous-classes : les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les isoflavones, les flavanones et les anthocyanidines [70]. (Figure 3.5) Cette subdivision est principalement basée sur la présence (ou l'absence) d'une double liaison à la position 4 du cycle C (milieu), puis d'une double liaison entre les atomes de carbone 2 et 3 du cycle C, et les groupes hydroxyles dans le cycle B [56].

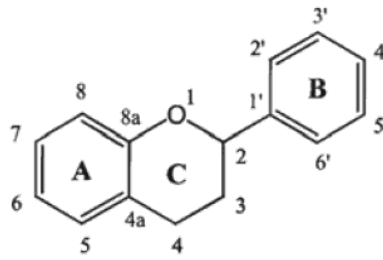


Figure 3.4 : Squelette de base des flavonoïdes [67].

- 3.3.2.1 Flavonols** : Les flavonols sont caractérisés par la présence d'une double liaison en position 2-3 et d'un groupement hydroxyle en C3. Elles sont les flavonoïdes les plus répandus dans le règne végétal, leur couleur varie du blanc au jaune, elles sont essentiellement représentées par la quercétine, le kaempférol et la myricétine. Les flavonols qui s'accumulent dans les tissus végétaux sont presque toujours sous la forme conjuguée glycosylée [66].
- 3.3.2.2 Flavones** : Les flavones sont structurellement très similaires aux flavonols et ne diffèrent que par l'absence d'hydroxylation en position 3 sur le cycle C [66]. Certaines sont responsables de l'aspect blanc ou ivoire de certaines fleurs, comme les roses et les œillets [71]. Elles sont principalement représentées dans l'alimentation par l'apigénine et la lutéoline. Contrairement aux flavonols, elles sont moins répandues dans les fruits et les légumes. Par conséquent, leur apport alimentaire est très faible [66]. Ils ont des activités physiologiques remarquables, notamment des propriétés antimicrobiennes et antivirales [71].
- 3.3.2.3 Flavanones** : Ces molécules sont des 2,3-dihydroflavones, ils sont caractérisés par l'absence de double liaison en 2, 3 et par la présence d'un centre d'asymétrie en position 2. Chez les flavanones naturelles, le carbone 2 est normalement de configuration S. Elles existent sous forme libre ou sous forme glycosylée. La principale source des flavanones reste les agrumes qui sont caractérisés par l'accumulation des montants élevés en ces composés. Le plus souvent, les flavanones existent sous forme glycosylée en position 7, comme L'hésperidine, qui est retrouvée dans le citron, l'orange douce et la mandarine, et les néohesperidosides responsables du goût amer du pamplemousse et de l'orange [66].

3.3.2.4 Flavan-3-ols ou flavanols : Ces molécules sont toujours hydroxylées en C3 et se caractérisent par l'absence du groupe carboxyle en C4 [66]. La catéchine est présente dans de nombreux fruits comme la pomme, le chocolat et le thé restent les principales sources de ce composé [71].

3.3.2.5 Isoflavones : Les isoflavones sont considérées comme des dérivés des flavones, elles représentent une sous-classe importante et très distinctive des flavonoïdes. Contrairement à la plupart des autres flavonoïdes, les isoflavones sont caractérisées par la présence d'un cycle B fixé à C3 plutôt que la position C2. Ils ont une distribution très limitée dans le règne végétal [66]. Les produits dérivés du soja sont la principale source d'isoflavones dans l'alimentation, glycosylées ou non. On les rencontre aussi dans les légumineuses [71].

3.3.2.6 Anthocyanidines : Ce sont des pigments hydrosolubles présents dans la plupart des espèces. Ils sont accumulés dans les vacuoles cellulaires. Ces pigments sont des dérivés du cation 2-phénylbenzopyrylium plus communément appelé cation flavylum [66]. Les composés les plus courants sont la pélagonidine, la cyanidine et la malvidine, mais ils ne sont présents que sous forme de conjuguées glycosylées [70].

Ils sont relativement instables lors de l'exposition à la lumière, lors de variation de température ou lors d'un changement de pH [72]. Les anthocyanes sont stabilisés dans les plantes par des interactions avec des acides aminés, des tanins, des 4-oxo-flavonoïdes [66].

Ils sont responsables de la coloration de certaines fleurs (tulipe, rose, orchidée) et fruits (pomme, baies, raisin) [71], rouges en milieu acide, virant au bleu-violet en milieu neutre ou faiblement alcalin [73].

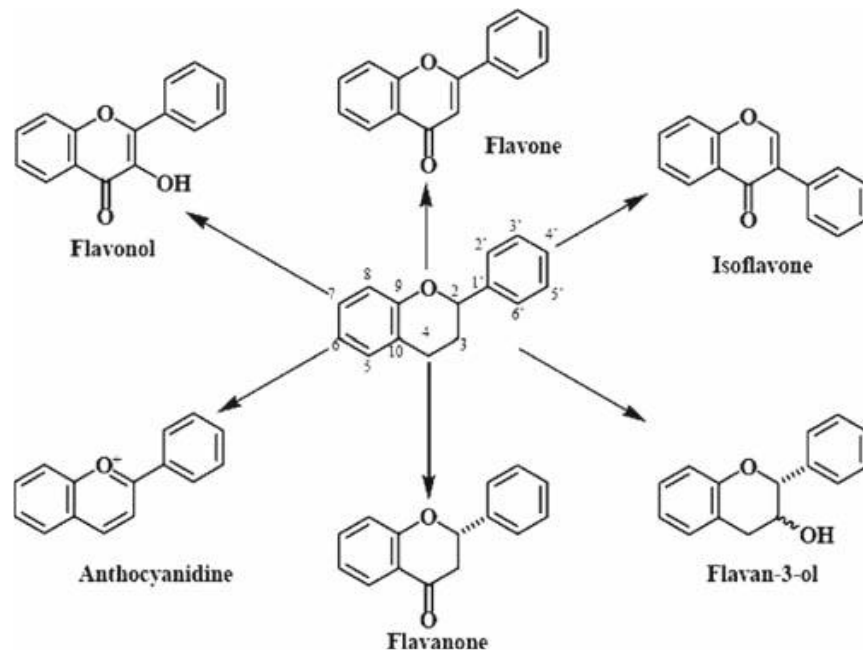


Figure 3.5 : Structures de base des principaux flavonoïdes [70].

3.3.3 Les tannins

Cette classe désigne le groupe des composés phénoliques polymériques, ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 [74]. Ces substances ayant en commun la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de rendre imputrescible [66]. Ils ont un goût piquant désagréable les rendant immangeables pour le bétail [75]. Sur le plan structural, les tanins sont divisés en deux groupes : les tannins hydrolysables et les tannins condensés [76]. (Figure 3.6)

3.3.3.1 Les tannins hydrolysables : Ce sont des esters d'acides phénoliques (acide gallique ou ellagique) associés à un polyol (habituellement le glucose). Ils sont divisés en ellagitannins et gallotannins [67]. Ils peuvent être dégradés par hydrolyse chimique (acide ou alcalin) ou enzymatique [60].

3.3.3.2 Les tannins condensés (tannins catechiques) : Appelés aussi proanthocyanidines car ils conduisent en milieu acide et à chaud en pigments rouges (anthocyanidols). Ils sont des oligomères ou des polymères de flavan-3-ols dérivés de la (+) -catéchine ou de ses nombreux isomères. Ils sont résistants à l'hydrolyse et seules des attaques chimiques fortes permettent de les dégrader [60].

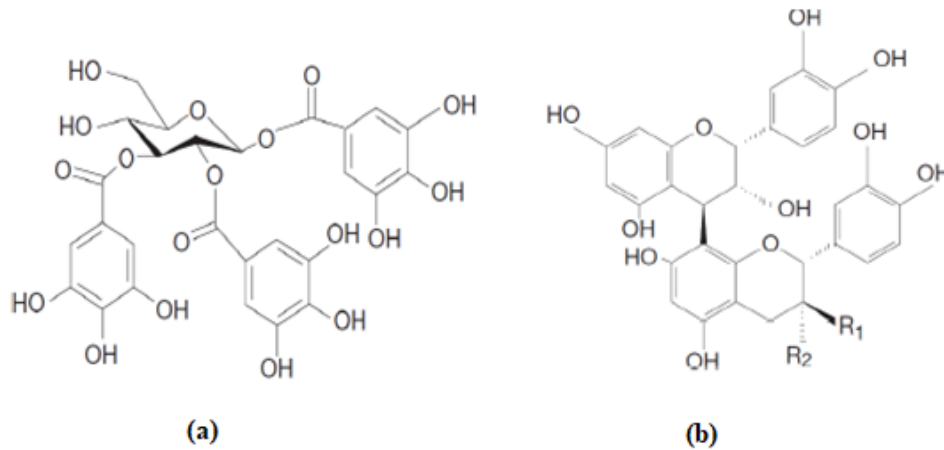


Figure 3.6 : Structure chimique : **(a)** : d'un gallotannin (1,2,3-tri-O-galloyl-β-D-glucose) ; **(b)** : d'un tanin condensé (proanthocyanidol) [76].

3.3.4 Les stilbènes

Les stilbènes appartiennent à un groupe relativement restreint de composés phénoliques non flavonoïdes. La structure chimique de base des stilbènes présente en C6-C2-C6, elle est composée de deux cycles aromatiques joints par un pont méthylène [67]. (Figure 3.7 (a))

Ils se présentent sous forme libre et glycosylée et sous forme des stilbènes dimériques, trimériques et polymériques. L'un des stilbènes les plus pertinents et les plus étudiés est le trans-resvératrol présent principalement dans le raisin [56]. (Figure 3,7 (b))

Les deux formes isomères des stilbènes (cis et trans) ont des propriétés chimiques et biologiques différentes [67]. Leur solubilité est négligeable dans l'eau et accrue dans la plupart des solvants organiques [66].

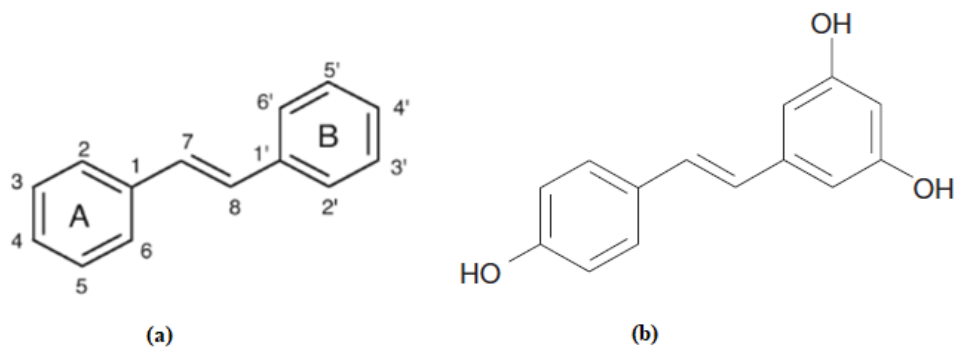


Figure 3.7 : **(a)** : Structure de base des stilbènes [67] ; **(b)** : Structure chimique du trans-resvératrol [76].

3.3.5 Les lignines (C6-C3) n

Les lignines constituent également un groupe de phénols non flavonoïdes. Elles sont une classe importante de polymères complexes constituant les matériaux structurels des tissus de soutien des plantes et de certaines algues. Elles sont plus particulièrement importantes dans la formation des parois cellulaires comme l'écorce mais elles n'ont pas d'intérêt dans le domaine de la santé humaine [77].

Chimiquement, les lignines sont des polymères d'alcools, coniférylique, sinapylique et *p*-coumarylique (dérivant respectivement des acides : férulique, sinapylique et *p*-coumarique) [67]. (Figure 3.8)

La lignine est un très grand polymère, insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques, il est donc impossible de l'extraire sans lui faire subir d'importantes dégradations [66].

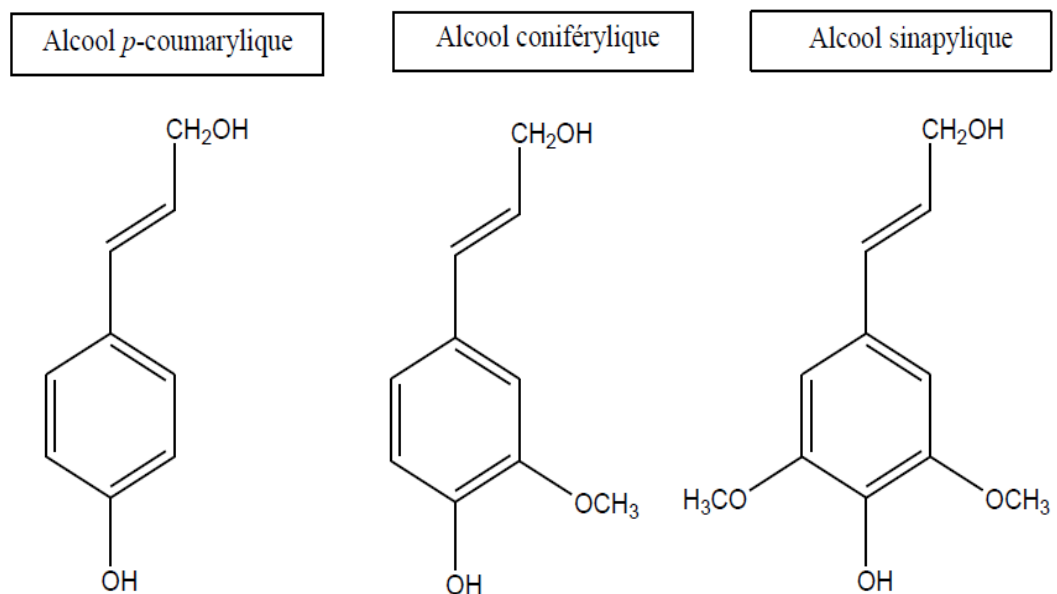


Figure 3.8 : Principaux constituants de la lignine [66].

3.4 PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DES COMPOSÉS PHÉNOLIQUES

Des études phytochimiques indiquent que les polyphénols présentés dans plusieurs plantes médicinales pourraient apporter des éventuels bénéfices à la santé humaine [61].

Comme les propriétés médicinales de l'inule visqueuse sont liées à sa richesse en ces substances naturelles [31].

En phytothérapie les composés phénoliques sont très utilisés. Plus récemment, des études indiquent que les polyphénols isolés des extraits des végétaux peuvent être employés dans la chimiothérapie [68].

Ils sont connus pour leurs nombreuses propriétés biologiques en tant qu'anti-oxydants, l'étude de Halliwell a montré que cette activité est déterminée par leurs structures, en particulier la position des groupements hydroxyles sur les noyaux aromatiques et la capacité des composés aromatiques à supporter une délocalisation électronique. Ces polyphénols peuvent agir aussi par deux autres mécanismes d'action : un premier consiste à l'inhibition des enzymes pro-oxydantes et la chélation des ions métalliques et un deuxième consiste à la protection des systèmes biologiques de défenses anti-oxydantes [68].

Les acides phénoliques et ces dérivés sont considérés comme responsables de l'activité cholérétique de l'artichaut et les propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires des dérivés salicylés [61]. Ces dérivés possèdent également des propriétés antitumorales, activités anti-oxydantes et antiradicalaires tels que l'acide caféique, l'acide gallique et l'acide chlorogénique [78].

Les coumarines manifestent diverses activités biologiques, qui varient selon la substitution sur le cycle benzopyrane, telles que l'activité antifongique, antitumorale, antiagrégation plaquettaire, inhibitrice de plusieurs enzymes, antivirale, anti-inflammatoire, anticoagulante, analgésique [79], vasculoprotectrices, neurosédatives, diurétiques, stomachiques et carminatives [61]. Ils ont la capacité de capter les radicaux hydroxyles, superoxydes, et peroxydes. Ils préviennent également la peroxydation des lipides membranaires [80].

En ce qui concerne les flavonoïdes, ces composés peuvent empêcher les dommages oxydatifs. Ils jouent un rôle très important dans le traitement des inflammations (inhibant la LOX, la PLA2 et la COX), des hépatites, des tumeurs, de l'hypertension, des thromboses, des allergies et des affections bactériennes et viraux (anti-HIV) [80].

Ainsi, ils sont attribués aux propriétés neurosédatives, antispasmodiques, anti-inflammatoires et diurétiques [61]. D'autres études ont montré qu'ils présentent des effets protecteurs vasculaires [68].

Les flavonoïdes et en particulier les xanthones, la quercétine, la gossypétine, la myricétine et l'épicatéchin-3-gallate ont été révélés comme des inhibiteurs efficaces dans le traitement de la maladie d'Alzheimer [68].

Les préparations à base de drogues riches en tanins sont employées le plus souvent extérieurement contre les inflammations de la cavité buccale, la bronchite, les hémorragies locales, sur les brûlures et les engelures, les plaies, les inflammations dermiques, les hémorroïdes et la transpiration excessive [79].

Concernant le pouvoir antioxydant, les tannins catéchiques du thé vert : gallate d'épicatéchine, gallate d'épigallocatechine et l'épicatéchine sont des puissants extracteurs des radicaux libres [81].

Ils sont dotés d'un certain pouvoir astringent, par lequel on explique leurs propriétés vasculoprotectrices, cicatrisantes et antidiarrhéiques. Les proanthocyanidines dimères de l'aubépine seraient de bons sédatifs cardiaques [61].

Le resvératrol est considéré comme un puissant anti-oxydant et possède des propriétés anti-inflammatoires. Il présente également des propriétés anticancéreuses, et pourrait prévenir certaines maladies neurodégénératives [82].

Depuis longtemps exploitées dans l'industrie agroalimentaire en tant que conservateurs pour empêcher notamment le rancissement des matières grasses [61]. Autrement, dans l'industrie cosmétique, les composés phénoliques trouvent leur application contre le vieillissement de la peau [83].

CHAPITRE 4

LA SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE (REVIEW PAPER)

4.1 INTRODUCTION

Il existe des preuves du suivi thérapeutique pharmacologique et expérimental convaincantes que les polyphénols ont une activité anti-inflammatoire. Plusieurs de ces composés ont été trouvés pour inhiber le processus d'inflammation, ils peuvent également présenter de puissantes propriétés biologiques [84].

Ils sont présents sous de nombreuses formes et dans diverses substances naturelles. Notamment les plantes médicinales, il a été démontré qu'elles présentent une variété d'activités biologiques et sont utilisées comme produits pharmaceutiques [84].

Le Diclofénac® et d'autres AINS sont des inhibiteurs de la COX, ils ont mis au point depuis longtemps pour combattre l'inflammation [84].

Cependant, plusieurs inhibiteurs de la COX ont été retirés du marché en raison des approches thérapeutiques conventionnelles qui n'ont pas été pleinement en mesure de contrôler, il est recommandé de trouver des composés plus sûrs et de mettre au point des approches axées sur ces mécanismes [84].

En particulier, *Inula viscosa* a été utilisée pour traiter un large éventail de maladies inflammatoires due à des différents composés phénoliques contenus dans cette espèce.

Ce chapitre de synthèse donne un aperçu des approches de recherche qui ont été conçu pour mettre en évidence les effets biologiques des polyphénols et leur potentiel à agir, mais la présente étude se concentrera sur certaines des cibles moléculaires pivotales qui ont une incidence directe sur le processus inflammatoire.

4.2 LA REVUE DES ARTICLES SCIENTIFIQUES ET DES THÈSES

1/ En 2007, Victoriano Hernández et al. [13] ont réalisé une étude pour évaluer les propriétés anti-inflammatoires de trois flavanones isolées à partir d'*Inula viscosa*, de sakuranétine, de 7-O-méthylaromadendrine et de 3-acétyl-7-ométhylparodendrine ont été testées in vitro et in vivo.

Les composés d'essai ont été évalués in vitro pour leur effet sur le métabolisme de l'acide arachidonique. Suite à la production de PGE₂ dans les macrophages RAW 264,7 comme décrit précédemment (De León et al., 2003) dans un milieu DMEM contenant 2 mM L-

glutamine (Gibco), 100 U/ml de pénicilline (Gibco), 100 µg/ml de streptomycine et 10% de sérum foetal bovin (Gibco). Les cellules ont été retirées du flacon de culture tissulaire à l'aide d'un racleur cellulaire et remises en suspension à une concentration finale de 1×10^6 cellules/ml. Des macrophages à 1×10^6 cellules/ml ont été incubés dans une plaque de culture à 96 puits (200 µl) avec 1 µg/ml de lipopolysaccharide (LPS) à 37 °C pendant 24 heures en présence de composés d'essai (concentration finale : 25, 10 et 1 µM) ou de véhicule.

De plus *in vivo*, le test réalisé était œdème de la patte induit par la PLA2 chez la souris selon la méthode décrite par (Neves et coll., 1993) et (Giner-Larza et coll., 2001). La PLA2 de *N.mossambica* (1,4 U dans 25 µl saline stérile) a été injectée par voie sous-cutanée dans la patte arrière droite. Les composés à tester (50 mg/kg) et le médicament de référence Cyproheptadine (5 mg/kg) ont été injectés par voie intra-péritonéale. 30 min avant la phospholipase A2. Les produits et le médicament de référence ont été dissous dans du tween 80-éthanol-saline (1 : 1 : 10). La dose inhibitrice de 50% contre l'œdème de la patte induit par la PLA2- a été calculée en administrant les composés à différentes doses allant de 80 à 5 mg/kg.

Les résultats ont montré que la seule flavanone qui inhibait l'activité sécrétoire du PLA2 *in vitro* était la 7-O-méthylaromadendrine, les composés les plus actifs *in vivo* contre l'œdème de patte induit par le PLA2 étaient le 7-O-méthylaromadendrine (ED50 = 8 mg/kg) et la sakuranétine (ED50 = 18 mg/kg).

2/ En 2014, Deghdak Hala et Zaiter Rahma [85] ont réalisé un travail qui consiste à étudier l'évaluation de l'activité anti inflammatoire de la plante médicinale algérienne *Inula viscosa*.

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* de l'extrait méthanolique d'*I.viscosa* a été effectuée selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines. Avec le contrôle représente 100 % des protéines dénaturées et les résultats sont comparés avec le diclofénac sodium (250 µg/ml).

Lors des ciblage phytochimiques dans l'extrait ils ont trouvé la présence de différents composés bioactifs tels que les flavonoïdes et les tannins, ces derniers sont les responsables de l'activité inhibitrice de la dénaturation.

D'après les résultats, le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines par l'extrait EAIV est de $79,47 \pm 10,9$ avec une différence de 11,19 % Lorsqu'on le compare à ceux obtenus pour le diclofénac sodium, un médicament anti-inflammatoire utilisé comme standard qui exerce un pourcentage d'inhibition de $90,66 \pm 3,3$ % à la même concentration.

3/ En 2015, Derbal Nedjla et Fedali Hanane [86] ont réalisé un mémoire de fin d'études consiste à déterminer l'activité anti inflammatoire in vitro de l'EAIV et EMIV de la partie aérienne de la plante médicinale *Inula viscosa* selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines.

La méthode consiste à préparer quatre solutions. La solution d'essai (0,5 ml) composé de 0,45 ml de la solution aqueuse de sérum bovine Albumine (SBA) 5 % et 0,05 ml d'extrait aqueux avec une concentration de 250 µg/ml. La solution control test (0,5 ml) composé de 0,45 ml de la solution aqueuse de SBA 5 % et 0,05 ml d'eau distillé. La solution contrôle produit (0,5 ml) composé de 0,45 ml d'eau distillé et 0,05 ml d'extrait aqueux avec une concentration de 250 µg/ml. La solution standard test (0,5 ml) compose de 0,45 ml de la solution aqueuse de SBA 5 % et 0,05 ml de la solution de standard diclofénac sodium avec une concentration de 250 µg/ml. Toutes les solutions au-dessus ont été ajustée à pH 6,3 par une solution d'HCl (1N), les échantillons ont été incubées à 37 °C pendant 20 min, ensuite la température était augmentée pour garder les échantillons à 57 °C cependant 3 min, après refroidissement des tubes, 2,5 ml de la solution phosphate buffer saline (pH 6,3) a été ajouté aux solutions ci-dessus, l'absorbance a été u le par le spectrophotomètre UV-visible à 416 nm. Le contrôle représente 100 % des protéines dénaturées ; et les résultats sont comparés avec le diclofénac sodium (250 µg/ml).

La détermination quantitative des polyphénols totaux révèle que l'extrait aqueux et l'extrait méthanolique sont riches en polyphénols avec une teneur de : $160,79 \pm 0,09$ mg EAG/g E et $242,94 \pm 0,047$ mg EAG/g extrait, respectivement.

D'après les résultats obtenus, l'extrait aqueux et méthanolique d'*I.Viscosa* sont dotés d'une forte activité anti-inflammatoire dont les pourcentages d'inhibition sont : $117,82 \pm 2,85$; $81,38 \pm 14,87$ respectivement. Lorsqu'on le compare à ceux obtenus pour le diclofénac sodium 0,5 mg/ml, un médicament anti-inflammatoire utilisé comme standard qui exerçait un pourcentage d'inhibition de $78,60 \pm 2,19$ % à la même concentration.

4/ En 2016, Derradji Samira et Marzen Loubna [75] ont réalisé un projet de fin d'étude pour évaluer l'activité anti-inflammatoire in vivo de la plante d'*Inula viscosa*.

La mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire a été réalisé selon la méthode d'œdème de patte à la carragénine établie par Levy (1969). L'étude a été réalisée sur le modèle de l'œdème aiguë de la patte gauche de souris est provoquée par application locale de carragénine à 0,1 %. Par l'administration aux souris la dose de 400 mg/kg par voie orale. Les résultats des extraits méthanoliques sont comparés à ceux de la référence Diclofénac 50 mg et à ceux du témoin négatif qui a reçu uniquement de l'eau physiologique.

L'étude phytochimique a révélé la richesse de feuilles de cette plante en composés phénoliques avec une teneur en polyphénol égal à $19,6 \pm 0,04$ mg EAG/g.

De plus, l'étude pharmacologique a montré que les extraits méthanoliques des feuilles possèdent une activité anti-inflammatoire très puissante avec une inhibition de 83,5 % après 3h de traitement et est supérieur à celui du diclofénac 50 mg qui est de 42,01 %, avec un pourcentage de toxicité nulle.

5/ En 2018, Hakima Lounis et al. [87] ont publié un article de recherche qui porte une étude sur l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires de l'extrait aqueux des feuilles d'*Inula viscosa*.

L'activité anti-inflammatoire de cette plante a été étudiée in vivo sur des œdèmes de pattes induites par la carraghénane chez la souris selon la méthode décrite par Winter et al. (1962), en utilisant le diclofénac comme médicament standard. Les souris ont été divisées en quatre groupes (n = 6).

D'après les résultats, l'extrait aqueux avait une forte activité antioxydante et contenait des niveaux totaux élevés de polyphénols et de flavonoïdes avec des teneurs de $239,75 \pm 0,49$ mg de GAE/g et $102,22 \pm 1,92$ mg ER/g, respectivement. Les principaux composés identifiés dans l'extrait dérivé de l'IVAE étaient la tementosine, l'acide 3 α -hydroxycostique et l'hydroxycoumarine, et pourraient entraîner ces effets.

L'effet anti-inflammatoire protecteur des extraits aqueux d'*I.viscosa* à une dose orale de 200 mg/kg a également été confirmé in vivo, il a considérablement réduit l'œdème de la patte après 6 heures de stimulation carraghénane.

6/ En 2019, l'étude mentionnée par C. Ouahchia et al. [88] pour objectif d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des extraits méthanoliques et des décoctés de feuilles et de fleurs d'*Inula viscosa*.

L'étude de l'activité anti-inflammatoire a été réalisée à l'aide de l'œdème de la patte induit par le carraghénane chez la souris, tel que décrit par Winter et al. Les souris ont été randomisées en 14 groupes de six souris dont : les groupes 1, 2 et 3 ont reçu de l'extrait méthanolique des feuilles à des doses de 400, 600 et 800 mg/kg, respectivement ; groupe 13 : a reçu du Diclofénac comme médicament de référence à la dose de 50 mg/kg ; groupe 14 : traité par une solution saline comme témoin.

Les résultats ont indiqué que la teneur en composés phénoliques la plus élevée ont été retrouvée dans l'extrait méthanolique des feuilles. De plus, les extraits méthanoliques et décoctés des feuilles et des fleurs ont montré une inhibition significative de l'œdème plantaire des souris au bout de quatre heures ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

7/ En 2012, N. Ouédraogo et al. [28] ont réalisé un travail pour but d'étudier l'effet anti-inflammatoire des décoctés aqueux des feuilles et des écorces de racines de *Pterocarpus erinaceus*.

L'étude sur l'activité anti-inflammatoire a été menée suivant la méthode décrite par Winter et al. Les souris ont reçu les extraits (décoctés des feuilles et des écorces de racines) aux doses de 200, 400 et 600 mg/kg et l'acide acétylsalicylique (150 mg/kg) par voie orale une heure avant l'injection de la carragénine. L'inflammation aiguë a été induite par l'injection de la carragénine à 1% (NaCl : 0,9%) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite de la souris.

Le criblage phytochimique des extraits a permis de mettre en évidence la présence de tanins et polyphénols, de flavonoïdes, de saponosides, de triterpènes et stéroïdes.

D'après les résultats, aux différentes doses par exemple à la dose 600 mg/kg après 5 h, les décoctés aqueux des feuilles et des écorces de racines de *P.erinaceus* ont réduit significativement l'œdème de la patte de la souris induit par la carragénine avec un pourcentage d'inhibition de 67,74 % et 61,30 %, respectivement et aussi supérieur de celui de l'acide acétylsalicylique qui est de 58,06 %.

8/ En 2013, F. Amezouar et al. [89] ont publié une étude qui porte sur l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires des feuilles d'*Erica arborea* à l'aide du modèle de l'œdème plantaire induit chez le rat par la carragénine.

La recherche de propriétés anti-inflammatoires a été réalisée sur le modèle de l'œdème plantaire induit chez le rat (Wistar mâles et femelles) par l'injection d'une suspension à 1 % (0,2 ml) de carragénine dans la patte droite ; technique inspirée de celles décrites par Winter et al. Et Adeyemi et al. Les rats ont été mis à jeun 16 h avant le traitement et divisés en cinq groupes de trois rats chacun, sachant que les rats groupe E ont été traités avec le Diclofénac comme référence, à la dose de 100 mg/kg PC.

Les résultats de la composition phytochimique de différents extraits par screening chimique ont permis de déceler la richesse de l'extrait éthanolique d'*E.arborea* en composés bioactifs, principalement les polyphénols et les flavonoïdes avec un teneur de $78,49 \pm 0,047$ mg EAG/g MS et $54,08 \pm 0,031$ mg EQ/g MS respectivement.

Les résultats de l'activité anti-inflammatoire obtenus après l'administration de l'extrait éthanolique d'*E arborea* aux doses de (200 et de 400 mg/kg PC) préviennent de façon significative ($p < 0,05$) l'œdème plantaire chez le rat à partir de la deuxième heure du traitement. Le traitement avec ces doses provoque un effet inhibiteur de l'inflammation important avec un pourcentage d'inhibition de $42,7 \pm 1,7$ % et $59 \pm 0,5$ % respectivement, en comparaison à ceux du diclofénac (100 mg/kg PC) préviennent de façon significative l'évolution de l'inflammation au niveau plantaire de la patte du rat à la quatrième et à la cinquième heure après l'administration de la carragénine avec un pourcentage d'inhibition de $33,3 \pm 0,7$ % et de $36,9 \pm 0,7$ %, respectivement.

9/ En 2013, G. Rajeswari et al. [90] ont réalisé une étude pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de feuilles et d'écorces d'*Hugonia mystax* L. (*Linaceae*).

L'activité anti-inflammatoire des extraits d'éthanol de feuilles et d'écorces d'*H.mystax* a été évaluée par l'œdème de la patte de rat induit par la carragénine pour déterminer son effet sur la phase chronique des modèles d'inflammation chez les rats Albinos des deux sexes qui ont été divisés en quatre groupes de six animaux chacun. Le dosage des médicaments administrées aux différents groupes était comme suit : Groupe I - Contrôle (solution saline normale 0,5 ml/kg), Groupe - II, III, IV et V - *H.mystax* feuilles et écorces

(250 et 500 mg/kg, p o. respectivement), Groupe VI - Indométhacine (10 mg/kg, p o.), médicament anti-inflammatoire de référence.

L'analyse phytochimique préliminaire des extraits a montré la présence d'alcaloïde, de catéchine, de coumarine, de flavonoïde, de tanin, de saponine, de stéroïde, de phénol, de glycoside, de terpénoïde et de xanthoprotéine.

L'activité anti-inflammatoire d'extraits de feuilles et d'écorces d'*H.mystax* a inhibé de manière significative l'œdème de la patte de rat à la 3ème heure après le carragénisme étaient de 74,19 %, 83,91 % pour 250 mg/kg et 500 mg/kg d'extrait de feuilles et 71,96 %, 77,26 % pour 250 mg/kg et 500 mg/kg d'extrait d'écorces respectivement. Les résultats ont été comparés avec ceux de l'Indométhacine à 10 mg/kg, ce qui montre une réduction des pattes de 84,82 %.

10/ En 2015, Gustavo Costa et al. [91] ont publié un article pour le but d'étudier les polyphénols trouvés dans les feuilles de *Cymbopogon citratus* comme des agents anti-inflammatoires topiques.

L'évaluation de l'activité inflammatoire topique in vivo a été effectuée par le modèle de l'œdème de la patte induit par le carraghénane. Le diclofénac sodique a été utilisé comme médicament de référence. Les animaux ont été divisés en cinq groupes (n = 6) : le groupe témoin de carraghénane a reçu une formulation négative ; le groupe témoin positif a reçu une formulation de diclofénac sodique à 1 % ; et les groupes témoins ont reçu des CcI (Infusion de *Cymbopogon citratus*) à 4 %, CcI à 1 % et CcF (fraction des Flavonoïdes de *Cymbopogon citratus*) + CcT (fraction des Tanins de *Cymbopogon citratus*) à 1 %, respectivement. Toutes les formulations ont été administrées en une quantité de 1 ml.

Les polyphénols, qui fournissent deux fractions principales : la fraction des flavonoïdes, la fraction CcF (rendement 7,4 %) et la fraction des tanins, la fraction CcT (rendement 3,8 %). Ces fractions ont été choisies parce qu'elles contenaient les groupes les plus prometteurs de composés phénoliques contenus dans le CcI.

Les résultats montrent une réduction significative du volume d'œdème pour les formulations CcI 4%, CcF+CcT et diclofénac par rapport au placebo. La réduction du volume de l'œdème induit par le carraghénane est de 43% pour le CcI 4%, 30% pour le

CcI 1%, 59% pour la formulation CcF+CcT et 65% pour le témoin positif, respectivement.

11/ En 2017, Jyoti Kalola et al. [92] ont publié un article consiste à étudier l'activité anti-inflammatoire des extraits de racines d'*Inula cappa*.

L'activité anti-inflammatoire in vivo a été déterminée, dans le cas de l'inflammation aiguë par un œdème de la patte de derrière induit par la carragénine chez le rat selon la méthode rapportée par Yesilada et Kupeli, et par la méthode de granulation induite par des granulés de coton chez le rat selon le modèle de Winter et al, dans le cas de l'inflammation chronique.

L'activité anti-inflammatoire profonde de l'extrait méthanolique peut être due à la présence de certains composés phénoliques tels qu'un acide chlorogénique, des terpénoïdes ou des flavonoïdes dans la plante.

L'extrait méthanolique de racines d'*I.cappa* a montré une réduction maximale de la formation d'œdème à une dose de 300 mg/kg (30,70 à 62,89 % de l'inhibition) et une inhibition significative dans la formation des tissus du granulome (47,56 % de l'inhibition).

De plus, deux sesquiterpènes, l'isoalantolactone et le germacranolide, ont également été isolés de l'extrait méthanolique. Des composés semblables ont été signalés dans le genre *Inula* et se sont révélés capables de moduler les activités enzymatiques des enzymes métabolisant l'acide arachidonique, comme la PLA2, la COX, la LOX et l'enzyme productrice d'oxyde nitrique (NO), l'oxyde nitrique synthase (NOS).

L'inhibition de ces enzymes réduit la production d'acide arachidonique, de prostaglandines, de leucotriènes et de NO, des médiateurs cruciaux de l'inflammation.

12/ En 2017, Mancer Lamia et Kessouri Karima [93] ont préparé un projet de fin d'études consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire in vivo de trois plantes médicinales (*Inula viscosa*, *Pistacia lentiscus* et *Olea europea sylvestris*) en extraction des polyphénols.

L'étude expérimentale de l'activité anti anti-inflammatoire a été réalisée par la préparation des extraits. Une heure avant l'injection de formaldéhyde, un effectif de 40

souris est divisé en : six groupes reçoivent les solutions à tester par voie orale péritonéale l'anti-inflammatoire et le NaCl. Avec : Groupe témoin (0,2 ml de la solution du NaCl 0.9%) ; Groupe standard (0,2 ml de Diclofénac (50 mg/Kg) dissous dans du Na Cl 0,9%). Chaque extrait aqueux est devisé en deux groupes aux doses de 150 et 300 mg/Kg de PC dissous dans du NaCl 0,9%.

L'étude a été conçu pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des feuilles des plantes *Pistacia lentiscus*, *Inula viscosa*, *Olea europeae sylvestris*, les expériences ont été le modèle de l'œdème de la patte de souris induite par le formaldéhyde à 1%.

L'analyse statistique montre que l'extrait d'*Olea europeae sylvestris* étudié a donné une meilleure inhibition de l'inflammation par 41,12 % à la dose 150 mg/kg et 49,88 % à la dose 300 mg/kg suivi de *Pistacia lentiscus* et *Inula viscosa* avec un effet comparable.

Par ailleurs, Après 10 h de l'expérimentation et dans les mêmes conditions, trois individus de lot traité par diclofénac ont été trouvé mort, contrairement aux lots traités par les extraits des trois plantes.

Les dosages phytochimiques ont montré que la teneur en composés phénoliques totaux est plus élevé dans l'extrait de *Pistacia lentiscus* pour les trois méthodes d'extraction : $30,6 \pm 0,07$ mg EAG/g ; $24,62 \pm 0,04$ mg EAG/g ; $27,543 \pm 0,07$ mg EAG/g respectivement pour ultrason, micro-onde, macération suivie de *Inula viscosa* et *Olea europeae sylvestris*. Pour les flavonoïdes l'extrait d'*Inula viscosa* obtenu par micro-onde a donné la teneur la plus élevé dont la valeur est de $15,68 \pm 0,02$ mg ER/g, tandis que pour les tanins, l'extrait ethanolique des feuilles de *Pistacia lentiscus* obtenu par ultrason présente la plus grande teneur $3,08 \pm 0,02$ mg EAC/g.

13/ En 2018, Dr. Abdul-Malik Abudunia [94] a élaboré une thèse de doctorat sur l'étude phytochimique, screening biologique et pharmacologique des fleurs de *Calendula arvensis*.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des trois des extraits de la plante étudiée *C.arvensis* : méthanolique, N-héxanique et aqueux, elle est réalisée par deux méthodes sur des rats Wistar mâles qu'ont été divisés en différents groupes, une méthode chimique à la carragénine et une autre méthode physique par traumatisme expérimental.

L'activité anti- inflammatoire a été évaluée sur la base d'inhibition d'un œdème induit par l'injection de la carragénine sous la région plantaire de la patte postérieure gauche du rat, dont le groupe standard reçoit le médicament de référence indométacine 10 mg/kg, VO ; les groupes de l'essai reçoivent différentes concentrations de l'extrait méthanolique, N-héxanique et aqueux de *C.arvensis* (300 et 500 mg/kg, VO) , respectivement ; la patte postérieure droite n'est pas traitée, elle est considérée comme un témoin.

L'activité anti-inflammatoire est évaluée selon la méthode décrite par le test de Riesterer et Jaques, dont le groupe standard reçoit le médicament de référence indométacine 20 mg/kg, VO ; les groupes de l'essai reçoivent différentes concentrations de l'extrait méthanolique, N-héxanique et aqueux de *C.arvensis* 300 et 500 mg/kg, VO, respectivement.

Au niveau de la patte postérieure gauche du rat, une heure après l'administration orale des différentes substances, on crée un œdème expérimental en faisant chuter un poids de 50 g. La patte postérieure gauche est déposée sous un tube vertical en plexiglas puis on laisse tomber le poids à travers le tube au-dessus de la patte. La patte postérieure droite est considérée comme témoin.

L'étude complète du screening phytochimique réalisé sur les fleurs de *C.arvensis* met en évidence la présence des composés chimiques qui possèdent des activités pharmacologiques intéressantes, notamment des substances polyphénoliques (Flavonoïdes, Tanins et Saponines).

Ainsi qu'elle montre de grande variation dans la teneur en polyphénols totaux pour l'extrait méthanolique et l'extrait aqueux étaient de $50,26 \pm 0,18$ et $47,89 \pm 2,34$ mg d'extrait d'EAG/g, respectivement, et les quantités des teneurs en flavonoïdes étaient de $174,93 \pm 5,21$ et $74,93 \pm 1,50$ mg d'extrait d'ER/g pour l'extrait méthanolique et l'extrait aqueux respectivement.

Les extraits présentaient une activité anti-inflammatoire significative ($p < 0,05$) par rapport à l'Indométhacine standard à la dose de 10 mg/kg.

L'extrait N-héxanique a montré une réduction maximale et une inhibition de l'œdème de 51,08 et 71,43 % à 300 et 500 mg/kg respectivement par rapport aux extraits aqueux et méthanoliques (48,26, 65,14 et 35,96, 52,63 % respectivement) et similaires à l'Indométacine standard à la dose de 10 mg/kg (72,36 %) pendant les mêmes phases.

L'extrait N-hexanique a montré une réduction maximale et une inhibition de l'œdème de 63,38 % et 76,33 % à 300 et 500 mg/kg respectivement. Par rapport aux extraits aqueux (52,11 % et 64,64 %) et méthanoliques (33,38 et 48,87 %), et similaires à

l'Indométhacine standard à la dose de 20 mg/kg par voie orale) de (86,89 %) pendant la même phase.

14/ En 2018, Lilia BOUSSOUF et al. [95] ont réalisé une thèse dont laquelle les travaux présentés contribuent à la valorisation de trois plantes médicinales *Mentha rotundifolia*, *Inula viscosa* et *Urticadioica* en les caractérisant par une analyse phytochimique, et par une évaluation in vivo de l'activité anti-inflammatoire chez les souris Swiss albinos.

Les dosages phytochimiques ont révélé la richesse de *M.rotundifolia* en composés phénoliques avec des teneurs de $350,10 \pm 0,96$ mg EAG/g EB, $79,44 \pm 0,76$ mg EQ/g EB et $39,26 \pm 0,94$ mg EAT/g EB, pour les polyphénols totaux, les flavonoïdes et les tanins, respectivement.

Les effets anti-inflammatoires des extraits ont été évalué en résultat le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par la carraghénine, le plus élevé était de 84,49% pour *M.rotundifolia* après 4 h à la dose de 600 mg/kg.

15/ En 2019, Khan N. I. et Hatapakki B.C. [96] ont publié un article qui évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique des racines aux doses de 200 et 400 mg/kg, des tiges et des feuilles de *Mimosa hamata* en utilisant la technique de l'œdème de patte induit par la carraghénane et du granulome de coton chez des rats albinos.

Pour l'application de la méthode d'œdème de la patte de rat, les rats Wistar mâles ont été divisés en 9 groupes de six animaux chacun, dont un groupe des rats ont reçu de l'acéclofenac sodique (10 mg/kg PO) ; d'autres groupes des rats ont reçu 1,0 ml des extraits éthanoliques de tiges, feuilles et racines de *M.hamata* (200 et 400 mg/kg/ PO).

La méthode de Winter et Porter a été utilisée pour étudier l'inflammation chronique à l'aide d'un granulome induit par granulés de coton. Des rats Albino Wistar ont été répartis au hasard en huit groupes de six animaux dans chaque groupe et ont été anesthésiés avec de l'éther. La peau axillaire a été rasée et désinfectée avec de l'éthanol à 70 %. Une incision a été pratiquée et, à l'aide d'une pince émoussée, des tunnels sous-cutanés ont été formés et une pastille de coton stérilisée (50 - 1mg) a été placée dans les deux aisselles. Tous les animaux de chaque groupe ont été traités de la façon suivante, une fois par jour par voie orale pendant 8 jours après l'implantation sous-cutanée de granulés de coton : un groupe a reçu de l'acéclofenac sodique (10 mg/kg PO) ; d'autres groupes

ont reçu (200 et 400 mg/kg PO) des extraits (tiges, feuilles et racines). Le 9^{ème} jour, les animaux ont été sacrifiés par luxation cervicale et le sang a été prélevé par ponction cardiaque. Les granulés de coton ainsi que le tissu de granulome ont été enlevés et pesés immédiatement pour un poids humide. Les granulés ont été séchés dans un four à 60 °C jusqu'à l'obtention d'un poids constant.

L'analyse phytochimique a révélé la présence de composants bioactifs comme flavonoïdes, glucides, glycosides, tanins.

L'extrait éthanolique de tiges à 200 mg/kg a montré l'effet maximal à la 3^{ème} heure (72,19 %) alors que l'extrait éthanolique à 400 mg/kg a montré l'effet maximal à la 5^{ème} heure (81,31 %) par rapport à l'acéclofenac standard (85,35 %).

L'extrait éthanolique de tiges à 400 mg/kg a permis de réduire considérablement le poids du granulome (42,72 %) par rapport à l'extrait éthanolique de tiges à 200 mg/kg (39,92 %). Les extraits de tige ont montré une activité significative en fonction de la dose par rapport aux autres extraits. Par conséquent, elles étaient efficaces dans l'inflammation aiguë et chronique.

16/ En 2019, Dahmani Mohammed Mahdi [97] a réalisé une thèse de Doctorat vise à évaluer l'activité anti-inflammatoire in vivo des racines de *Carthamus caeruleus* selon la méthode décrite par Winter (1962).

Pour l'application de cette méthode, les animaux sont répartis en trois lots renfermant chacun six souris, qui sont mis à jeun 12 h avant l'expérimentation. La première étape consiste à administrer une heure avant l'injection de la carragénine, différenciées solutions ont été administrées par voie intra-péritonéale.

Le premier lot a été traité par l'extrait méthanolique (2,5 ml/kg), le deuxième lot par de l'NaCl et le troisième par du Diclofénac comme produit de référence (2,5 ml/kg). À la 3^{ème} heure on coupe les pattes de chaque souris et pesés immédiatement patte droite par rapport à la patte gauche.

Le screening phytochimique a fait ressortir une richesse en polyphénols, flavonoïdes.

Les résultats obtenus ont montré clairement que l'extrait des racines provoque une inhibition précoce d'un œdème après la 4^{ème} heure d'expérimentation avec un excellent effet anti-inflammatoire.

L'inhibition en pourcentage de l'œdème chez les animaux traités par l'extrait de *Carthamus caeruleus* est de 92,20 %, ce qui est nettement supérieur à celui des animaux traités avec diclofénac 82,05 %.

17/ En 2020, Gui-Lin Chen et al. [98] ont publié un article consiste à étudier le profil chimique des polyphénols qui ont été extrait à partir de *Rhamnus prinoides* et évaluer l'activité anti-inflammatoire par la mesure du NO stimulé par le LPS dans les macrophages RAW 264,7 cellules et par l'essai d'inhibition de la COX-2.

La concentration de nitrite, un indicateur de la synthèse du NO, a été mesurée selon la méthode de réaction Griess décrite précédemment. Les cellules du macrophage RAW 264,7 ont été incubées avec diverses concentrations de la solution des extraits semi-purifiés de *R.prinoides* pendant 2 h, puis l'incubation avec 10 µg/ml de lipopolysaccharide pendant encore 24 h. Pendant ce temps, 10,0 µg/ml d'aspirine a été utilisé comme témoin positif. Après cela, 100 µl du surnageant de culture ont été cultivés avec le même volume de réactif Griess pendant 15 min à température ambiante, et la densité optique absorbée a finalement été déterminé avec un lecteur de microplaques à la longueur d'onde de 540 nm, selon les instructions du fabricant.

Le test inhibiteur in vitro de la COX-2 a utilisé de l'aspirine comme témoin positif. Brièvement, COX-2 (1U, 20 µl) a été mélangé avec du Tris-HCl (100 mM, 150 µl) et de l'hématine (1,0 mM, 10 µl) et agité doucement pendant 2,0 min. Par la suite, 10 µl des solutions d'échantillon testées (0,46 - 333 µg/ml) ont été ajoutés et incubés pendant 5,0 min. Ensuite, l'acide arachidonique (100 uM, 10 µl) et le TMPD (10 µM, 10 µl) ont été ajoutés à la réaction initiale, et finalement, les mélanges réactionnels ont été terminés par l'ajout de solution HCl (2,0 M, 20 µl) après incubation pendant 5,0 min. Les valeurs optiques (OD) des mélanges de réaction ont été surveillées à la longueur d'onde de 590 nm.

L'analyse du profil polyphénol de *R.prinoides* a révélé que les flavonoïdes et leurs glycosides étaient les principaux ingrédients, avec une teneur totale en polyphénols et en flavonoïdes des extraits bruts était de 228,21 ± 13,34 mg GAE/g et de 352,25 ± 10,95 mg ER/g, soit huit fois plus que celle des poudres sèches de cette plante à 26,86 ± 1,57 mg GAE/g et 41,46 ± 4,80 mg ER/g, respectivement.

Les extraits semi-purifiés de *R.prinoides* avec des teneurs plus élevées en polyphénols et en flavonoïdes ont montré des activités anti-inflammatoires évidentes en réduisant la production de NO à la dose de 11,11 - 100 g/ml, et l'activité inhibitrice de COX-2 avec une valeur de CI50 à $20,61 \pm 0,13$ g/ml, par rapport à l'aspirine témoin positive à une valeur de CI50 de $6,33 \pm 0,05$ g/ml.

4.3 ANALYSE CRITIQUE ET CONCLUSIONS

En se basant sur les études précédentes qui prouvent que les différents extraits testés présentent des activités anti-inflammatoires intéressantes, qui ont été soumis par la suite à des screening phytochimiques et à des analyses des profils spectrophotométriques on a constaté qu'elles sont dépendantes du contenu en polyphénols totaux, car il s'est avéré qu'ils étaient majoritaires.

Ainsi, une relation linéaire a été établie : les extraits les plus riches en polyphénols étant les plus actives.

Cependant, la plupart des études pharmacologiques précédentes ont utilisé des plantes contenant un mélange de polyphénols différents, et les mécanismes exacts des composants polyphénols les plus actifs demeurent largement inconnus. Par conséquent, ces facteurs devraient être pris en considération ainsi que la biodisponibilité afin d'améliorer la conception expérimentale et d'interpréter les effets observés.

L'activité anti-inflammatoire des différents extraits de plantes étudiées a été évaluée selon deux tests :

In vitro, elle a été effectuée selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines. L'effet inhibiteur de la dénaturation est attribué à la présence de différents composés bioactifs telles que les polyphénols, flavonoïdes et les tannins... dans les extraits trouvés lors des ciblage phytochimiques.

La production d'auto-antigènes dans la maladie inflammatoire peut être due à la dénaturation des protéines, ce dernier est un mécanisme qui consiste à l'altération des liaisons électrostatique, hydrogène hydrophobe et disulfure qui maintient la structure tridimensionnelle des protéines. Il serait donc capable d'inhiber la production d'auto-antigènes protéiques induisant une réponse immunitaire et participant ainsi à l'entretien de l'inflammation ce qui a pour incidence de nombreuses maladies inflammatoires [85].

In vivo, les extraits des plantes montrent une activité anti-inflammatoire lors des tests de perméabilité chez les souris. D'après les résultats observés, il est suggéré qu'ils peuvent traiter la propriété inhibitrice de l'acide arachidonique, ce qui explique ses capacités d'inhiber le recrutement des cellules immunitaires dans le site inflammatoire, plus clairement l'inhibition de l'enzyme COX et l'inhibition subséquente de la synthèse de prostaglandine [88].

Compte tenu de tous ces résultats, nous ne concluons que les polyphénols peuvent exercer des effets anti-inflammatoires notamment la régulation des activités cellulaires dans les cellules inflammatoires, et la modulation des activités des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique (PLA2, COX), ainsi que la modulation de la production d'autres molécules pro-inflammatoires.

CHAPITRE 5

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Le travail expérimental, ayant pour objet l'étude de l'activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale « *Inula viscosa* » et en proposant une formulation sous forme galénique topique (pommade) pour faciliter l'administration. La partie expérimentale est réalisée au laboratoire de génie chimique, Université de Saad Dahleb Blida

5.1 INTRODUCTION

Les matériels et les méthodes utilisés seront présentés dans ce chapitre. Plusieurs étapes ont été réalisées à savoir :

- ✓ L'extraction de l'extrait méthanolique à partir de feuilles d'Inule visqueuse,
- ✓ L'obtention de l'extrait sec après la séparation sous vide,
- ✓ Le dosage des polyphénols totaux.

5.2 PRÉPARATION DU MATÉRIEL VÉGÉTAL

5.2.1 Récolte

Dans cette étude, le matériel végétal est constitué de feuilles de la plante d'inule visqueuse. L'espèce a été récoltée pendant une période allant du mois de novembre au mois de décembre, en automne 2019 de la région de Blida.

5.2.2 Séchage

Les feuilles de l'inule visqueuse sont préalablement secouées pour éliminer la poussière et autres particules contaminantes, puis laissées sécher à température ambiante, à l'abri de la lumière et dans des endroits bien aérés, pendant 21 jours. (Figure 5.1)

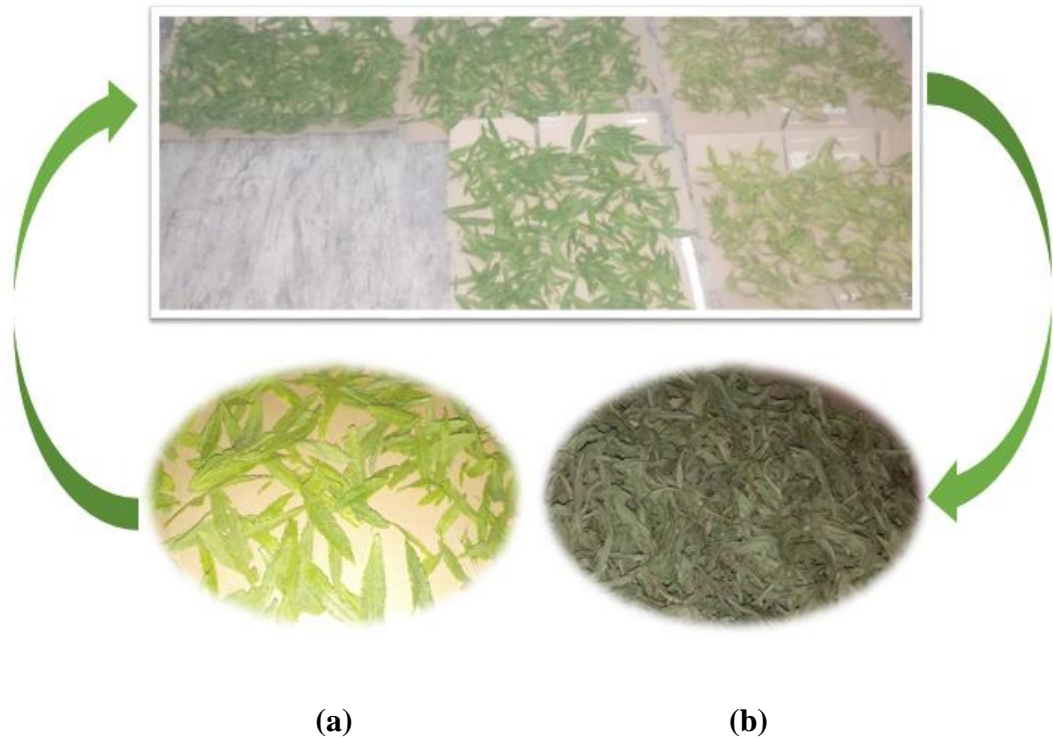


Figure 5.1 : Aspect morphologique de l'espèce *Inula viscosa* : **(a)** : feuilles fraîches ; **(b)** : feuilles séchées (Photos personnelles).

L'étape de séchage a pour but d'abaisser la teneur en eau des feuilles récoltées afin d'éviter toute réaction d'altération et la prolifération des micro-organismes.

5.2.3 Broyage

Une fois sèches, les feuilles ont été broyées et réduites en une poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique ; la poudre obtenue a été conservée dans des enveloppes en papier, dans un endroit sec et à l'abri de l'humidité et de la lumière jusqu'à son utilisation, afin de servir à l'extraction. (Figure 5.2)



Figure 5.2 : Poudre d'inule visqueuse broyée (Photos personnelles).

5.3 EXTRACTION DES COMPOSÉS PHÉNOLIQUES

5.3.1 Extraction des extraits végétales aromatiques par solvant organique « Soxhlet »

Les méthodes d'extraction conventionnelles des plantes médicinales utilisaient les solvants organiques, soit par macération (extraction discontinue) ou en utilisant certains appareils comme le Soxhlet qui est une extraction continue inventer pour la première fois en 1879 par l'allemand Franz von Soxhlet (1848-1926) [99].

Cette technique d'extraction « classique » par solvant, consiste à placer dans un extracteur un solvant volatil et la matière végétale à traiter. Grâce à des lavages successifs, le solvant va se charger en molécules aromatiques, avant d'être envoyé au concentrateur pour y être distillé à pression atmosphérique. Elle reste la méthode la plus pratiquée [100].

L'extraction au Soxhlet est fréquemment utilisée en chimie analytique pour l'extraction de diverses catégories de molécules d'origine végétale, car c'est une méthode simple et convenable permettant de répéter infiniment le cycle d'extraction avec du solvant frais jusqu'à épuisement complet du soluté dans la matrice végétale, d'où vient son efficacité élevée [101].

D'après des études réalisées, cette méthode est la meilleure technique conventionnelle, dont elle favorise l'extraction relativement complète des polyphénols totaux [102].

Les solvants organiques sont des composés chimiques volatils et relativement inertes chimiquement. Le solvant choisi, en plus d'être autorisé, dans la plupart des applications ils jouent un rôle transitoire en facilitant le processus d'extraction, pour être ensuite évacués [99], et il devra posséder une certaine stabilité face à la chaleur, la lumière ou l'oxygène, sa température d'ébullition sera de préférence basse afin de faciliter son élimination, et il ne devra pas réagir chimiquement avec l'extrait [103]. Parmi les solvants, le plus utilisé à l'heure actuelle est le méthanol.

L'extraction au Soxhlet a été effectuée en utilisant un solvant organique (plus polaire). Le solvant utilisé était le méthanol. D'après les études antérieures, ce solvant donne généralement de meilleur rendement d'extraction des polyphénols et de ce fait il est très utilisé par rapport aux solvants et le plus efficace [104].

5.3.2 Appareillage de Soxhlet et principe de fonctionnement

L'appareillage comporte : un ballon dans lequel le solvant, un réfrigérant et un extracteur de Soxhlet.

L'extracteur est composé d'un corps en verre, dans lequel est placée une cartouche poreuse contenant le solide à extraire, d'un tube-siphon et d'un tube de distillation. Il est placé sur un ballon contenant le solvant d'extraction, au-dessus duquel est placé un réfrigérant servant à liquéfier les vapeurs du solvant [101].

Quand le ballon étant chauffé, le liquide est amené à l'ébullition, les vapeurs du solvant passent par le tube de distillation et rentrent dans le réfrigérant pour être liquéfiées. Ensuite, le condensat retombe dans le corps de l'extracteur sur la cartouche, faisant ainsi macérer le solide dans le solvant [101].

Lorsque le solvant condensé s'accumule dans l'extracteur jusqu'au niveau du sommet du tube-siphon, il retourne dans le ballon de distillation, transportant les substances extraites, ainsi le solvant dans le ballon s'enrichit progressivement en composants solubles. L'extraction continue jusqu'à l'épuisement de la matière solide chargée dans la cartouche [101].

La figure suivante (Figure 5.3) présente les différentes parties de l'appareillage de Soxhlet :

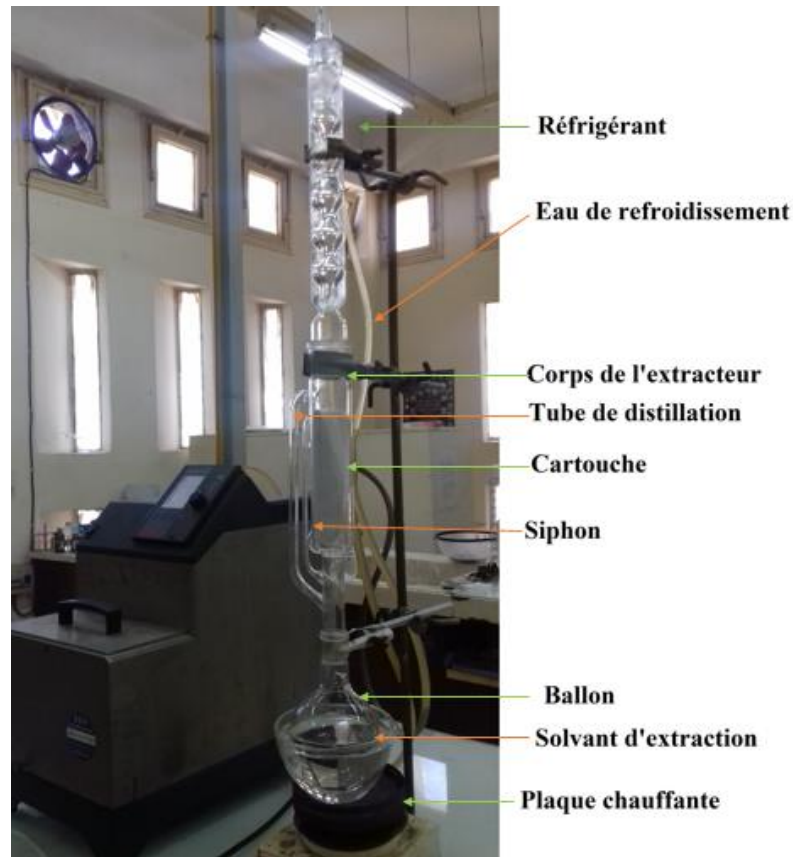


Figure 5.3 : Appareillage de Soxhlet (Photo personnelle).

La séparation du solvant de l'extrait est faite à l'aide de l'appareil appelé Rotavapor. Dans cet appareil on réalise une évaporation sous vide en utilisant une pompe à vide avec une vanne de contrôle. L'abaissement de la pression permet d'évaporer le solvant à température réduite, évitant ainsi la dégradation thermique éventuelle des composés. C'est une méthode d'évaporation simple, utile, douce et rapide [101].

5.3.3 Protocole expérimental

La méthode d'extraction des polyphénols est réalisée par extraction au Soxhlet. Une quantité de 100 g de poudre végétale sont disposées dans la cartouche, et elles sont introduites dans le corps en verre de l'extracteur du type Soxhlet, équipé à sa base d'un ballon à col rodé de 500 ml dans lequel 300 ml de solvant sont ajoutées. L'ensemble est placé dans un bain-marie sur une plaque chauffante communiqué à un régulateur de tension dont l'extraction se fait à une température constante de 65 °C.

En chauffant, le méthanol s'évapore et passe dans le tube de distillation, puis les vapeurs se condensent dans le réfrigérant tout en restant en contact avec le matériel

végétal. Ce cycle est répété jusqu'à l'épuisement de l'échantillon en substances d'intérêt.



Figure 5.4 : L'extraction au Soxhlet d'*Inula viscosa* (Photos personnelles).

L'extraction est terminée lorsque le solvant d'extraction qui s'écoule devient de plus en plus clair c'est-à-dire avec une concentration négligeable de soluté. La durée d'extraction est mesurée à partir de l'ébullition du solvant, l'apparition des premières gouttes dans le ballon marque le début du comptage du temps d'extraction.

C'est en respectant au maximum les dispositions et décisions prises par le gouvernement pour freiner la propagation de l'épidémie Coronavirus Covid-19, alors de nombreux secteurs à suspendre leurs activités pour faire face collectivement à cet épisode épidémique avec un respect strict des mesures de confinement pour limiter extrêmement les risques d'être infectées.

Malgré la situation actuelle, NE JAMAIS BAISSER LES BRAS, Il ne faut jamais abandonner, chacun doit poursuivre son travail. De notre part on a compté à accomplir les étapes suivantes de l'étude juste en les motionner parce qu'on n'a pas pu les réaliser, donc y aura pas de résultats obtenus.

Alors après l'extraction, afin d'éliminer toutes les traces du solvant et récupérer l'extrait, le mélange recueilli par l'extraction doit être soumis à une pression sous vide en utilisant un appareil 'Rotavapor'. Ce traitement doit s'effectuer à température modérée.

Après l'évaporation du solvant, le résidu sec de solvant doit être pesé et conservé avant la réalisation de criblage phytochimique et les tests antioxydants et anti-inflammatoires.

5.4 DÉTERMINATION DE LA TENEUR EN POLYPHÉNOLS TOTAUX (TPT)

5.4.1 Principe

Les composés phénoliques totaux des extraits bruts sont déterminés en utilisant le réactif Folin-Ciocalteu, comme décrit par **Awah et al. (2012)** [105].

Le réactif Folin – Ciocalteu se compose d'une solution acide jaune contenant un complexe polymérique d'ions (hétéropolyacides) : phosphomolybdique et phosphotungstique. En milieu alcalin, ce réactif est réduit lors de l'oxydation des phénols pour former un oxyde de molybdène de couleur bleu dont l'intensité de couleur est directement proportionnelle au taux de composés phénoliques [105].

La coloration produite possède une absorption maximum aux environs de 760 nm.

5.4.2 Protocole expérimental

Une quantité de 100 µl de l'extrait dissous dans du méthanol (1 mg/ml) est mélangé avec 750 µl de réactif Folin-Ciocalteu (dilué 10 fois dans l'eau) et laissés reposer à 22 °C.

Après 5 minutes, 750 µl de solution de carbonate de sodium Na₂CO₃ (60 g/l) sont ensuite ajoutés au mélange. Après une incubation de 90 min, l'absorbance est mesurée à 725 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

La quantification des polyphénols totaux est faite à l'aide d'une courbe d'étalonnage linéaire ($y = ax$), réalisée dans les mêmes conditions que celles de l'échantillon, en utilisant l'acide gallique comme standard. Les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalents de l'acide gallique par gramme de matière végétale sèche (mg EAG/g MS) [105].

CONCLUSION GÉNÉRALE

La bonne connaissance de la pharmacologie des médicaments anti-inflammatoires et de comprendre leurs modes d'actions permet de les utiliser avec sur conception. Par contre, les nombreuses contre-indications et effets indésirables de ces molécules justifient grandement la volonté de chercher des remplaçants naturels.

Les vertus thérapeutiques d'*Inula viscosa* transmis de génération à génération comme médicament dans la médecine traditionnelle sont confirmés dans plusieurs travaux scientifiques consultés dans la littérature et ils sont paragraphés comme recherche bibliographique dans ce mémoire mais la différence dans le screening phytochimique, pharmacologique ainsi la mise en évidence entre la structure chimique des principes actifs identifiés et l'activité pharmacologique.

C'est ainsi que les résultats montrent que le criblage phytochimique réalisé sur les organes d'*Inula viscosa* révèle la présence de divers métabolites secondaires (polyterpènes et stérols, polyphénols, flavonoïdes, anthocyanes, tanins galliques et catechiques, coumarines, saponosides et quinones). Cependant, l'activité antioxydante attribuée aux polyphénols très abondante dans l'*Inula viscosa* leurs permettent de jouir d'une activité anti-inflammatoire très remarquable et bien appréciée dans la médecine ancienne et moderne. Le choix de la mise en forme adéquate à savoir la forme pommade permet de garantir aux polyphénols utilisés comme principes actifs une activité anti-inflammatoire certaine et optimale comparativement au Diclofénac®.

Au terme de notre étude, nous espérons que ce travail constitue une modeste contribution dans la mise en valeur de la flore algérienne et que le développement de nouveaux médicaments à base d'anti-inflammatoires d'origine naturelle doit être à l'ordre de jour.

En outre, il souhaitable de poursuivre ce travail en essayant d'identifier et en testant le ou les polyphénols actifs et de trouver la composition de la formulation pommade optimale grâce aux tests rhéologiques.

De plus comme perspectives, il sera judicieux d'effectuer d'autres études, telles que :

- Détermination de profil phénolique de la plante étudiée *Inula viscosa*.
- Évaluation l'effet de l'*Inula viscosa* sur le métabolisme lipidique.
- Évaluation d'autres marqueurs inflammatoires comme les cytokines.

- D'étudier la toxicité aigüe et chronique, *in vivo*, sur un modèle animal, afin de pouvoir vérifier les propriétés biologiques, de cerner tout effet indésirable et de mieux identifier les sites d'action des substances actives.
- Évaluation *in vivo* et *in vitro* de pouvoir anti-inflammatoire de l'extrait phénolique d'*Inula viscosa*.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Mansour, S., "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 en biologie, Université Mohamed Boudiaf de Oran, (2015).
- [2] Ilic, J., Gigon, S., Leuenberger, P. M., "Comparaison de l'effet anti-inflammatoire des collyres de Dexamethasone et de Diclofenac", *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, vol. 184, no 05, (1984) : 494-498.
- [3] Bourkhiss, M. B., Hnach, M., Paolini, J., Costa, J., Farah, A., Satrani, B., "Propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des huiles essentielles des différentes parties de *Tetraclinis articulata* (Vahl) Masters du Maroc", *Bulletin de la Société royale des sciences de Liège*, (2010).
- [4] Boukemaya, F., Messaoudi, F., "Etude phytochimique de la plante *Inula viscosa* (L) Ait (Asteraceae) et évaluation des activités insecticide et antimicrobienne de son extrait éthanolique brut", Mémoire de master en sciences, Université de Boumerdès, (2016).
- [5] Aklil, A., Bandou, A., "Évaluation des activités biologiques des extraits d'une Asteraceae", Master en science biologique, Université M'Hamed Bougara de Boumerdès, (2017).
- [6] Benyahia, A., "Contribution à l'étude phytochimique et activités biologiques de deux plantes médicinales *Inula viscosa* et *Inula Montana*", Master en chimie, Université Abou Beker Belkaid de Tlemcen, (2014).
- [7] Zaki, M., "Réactivité et hémisynthèse des constituants majoritaires, de type eudesmanes, contenus dans des extraits de *Dittrichia Viscosa*", Thèse de doctorat en chimie organique, Université d'Orléans et Université Hassan II de Casablanca, (2015).
- [8] Hernandez, V., Manez, S., Recio, M. C., Giner, R. M., Rios, J. L. "Anti-inflammatory profile of dehydrocostic acid, a novel sesquiterpene acid with a pharmacophoric conjugated diene", *European journal of pharmaceutical sciences*, vol. 26, no 2, (2005): 162-169.
- [9] Orhan, N., Gökbulut, A., Orhan, D. D., "Antioxidant potential and carbohydrate digestive enzyme inhibitory effects of five *Inula* species and their major compounds", *South African journal of botany*, vol. 111, (2017): 86-92.
- [10] Belayachi, L., Aceves-Luquero, C., Merghoub, N., Bakri, Y., de Mattos, S. F., Amzazi, S., Villalonga, P., "Screening of North African medicinal plant extracts for cytotoxic activity against tumor cell lines", *European Journal of Medicinal Plants*, (2013): 310-332.

- [11] Conforti, F., Sosa, S., Marrelli, M., Menichini, F., Statti, G. A., Uzunov, D., Della Loggia, R., "In vivo anti-inflammatory and in vitro antioxidant activities of Mediterranean dietary plants", *Journal of ethnopharmacology*, vol. 116, no 1, (2008): 144-151.
- [12] Heymonet, C., "Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie", Thèse de pharmacie, Université de Lorraine, (2013).
- [13] Hernández, V., Recio, M. C., Máñez, S., Giner, R. M., Ríos, J. L., "Effects of naturally occurring dihydroflavonols from *Inula viscosa* on inflammation and enzymes involved in the arachidonic acid metabolism", *Life Sciences*, vol. 81, no 6, (2007): 480-488.
- [14] Weill, B., Batteux, F., "Immunopathologie et réactions inflammatoires", 1re édition, (mars 2003).
- [15] Souaga, K., Adou, A., Amantchi, D., Angoh, Y., "Plaidoyer pour une utilisation raisonnée des anti-inflammatoires en odonto-stomatologie", *Odontostomatol Trop*, vol. 21, (1998) : 16-21.
- [16] Moulaye, S., "Analyse de la prescription des anti inflammatoires non stéroïdiens dans le centre de santé de référence de la commune III du district de Bamako", Thèse de pharmacie, Université de Bamako, (2010).
- [17] http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_3/chap9_ensavoirpus.pdf
- [18] <https://phytonika.com/inflammation-ortie-et-silicium/>
- [19] Alwashli, A. A. A., "Valorisation pharmacologique de *Dracaena cinnabari* Balf, *Boswellia Elongata* Balf et *Rumex Nervosus* Vahl plantes du Yemen : Toxicité, potentiel analgésique, anti inflammatoire, et anti spasmodique", Thèse de doctorat, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Université Mohammed V- Souissi, (2013).
- [20] Faure, S. "Anti-inflammatoires stéroïdiens", *Actualités pharmaceutiques*, vol. 48, no 487, (2009) : 51-56.
- [21] Bouchebbah, S., Kara, K., "Contribution à l'étude de l'activité antioxydante et anti-inflammatoire des extraits de plante : *Inula viscosa* L", Mémoire de master en sciences biologiques, Université Abderrahmane Mira de Béjaia, (2016).
- [22] Kirassian, C., "Le cassis et la reine des près : deux plantes aux propriétés anti-inflammatoires", Thèse de pharmacie, Université Claude-Bernard de Lyon I, (2015).
- [23] Ammouri, N., Kasdi, I., "Analyse phytochimique et évaluation in Vitro de l'activité anti-inflammatoire des extraits de feuilles de *Pistacia Lentiscus* L", Mémoire de master en sciences biologiques, Université Mouloud Mammeri de Tizi-ouzou, (2016).

- [24] Blain, H., Jouzeau, J. Y., Netter, P., Jeandel, C., "Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives", *La revue de médecine interne*, vol. 21, no 11, (2000) : 978-988.
- [25] Muster, D., "Médicaments de l'inflammation", *EMC-Stomatologie*, vol. 1, no 1, (2005) : 21-29.
- [26] Tayeb Cherif, A., "Evaluation in vivo de l'activité antiinflammatoire de l'extrait éthanolique d'écorce de *Fraxinus angustifolia* (Oleaceae)", *Mémoire de master en génétique appliquée*, Université Abderrahmane Mira de Bejaia, (2012).
- [27] Amamra, S., "Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques. Application à des biomolécules", *Mémoire de magister en génie des procédés pharmaceutiques*, Université Ferhat Abbas de Sétif, (2009).
- [28] Ouédraogo, N., Lompo, M., Sawadogo, R. W., Tibiri, A., Hay, A. E., Koudou, J., Dijoux, M. -G., Guissou, I. P., "Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae)", *Phytothérapie*, vol. 10, no 5, (2012) : 286-292.
- [29] *Pharmacopée Européenne 6ème Ed, Tome 2, "Diclofénac sodique"*, (2008) : 1820.
- [30] Kada, S., "Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques", *Thèse de doctorat en sciences*, Université Ferhat Abbas de Sétif, (2018).
- [31] Seca, A. M., Grigore, A., Pinto, D. C., Silva, A. M., "The genus *Inula* and their metabolites: from ethnopharmacological to medicinal uses", *Journal of ethnopharmacology*, vol. 154, no 2, (2014): 286-310.
- [32] de Araújo, E. R. D., Félix-Silva, J., Xavier-Santos, J. B., Fernandes, J. M., Guerra, G. C. B., de Araújo, A. A., de Souza Araújo, D. F., de Santis Ferreira, L., da Silva Júnior, A. A., de Freitas Fernandes-Pedrosa. M., Zucolotto, S. M., "Local anti-inflammatory activity: Topical formulation containing *Kalanchoe brasiliensis* and *Kalanchoe pinnata* leaf aqueous extract", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 113, (2019): 108721.
- [33] Aroui, H., Halli, T., "Inhibition de la dénaturation de la sérumalbumine bovine par les huiles essentielles d'Inule visqueuse, d'Origan et de Verveine", *Mémoire de master en sciences de la nature et de la vie*, Université Abderrahmane Mira de Bejaia, (2017).
- [34] Chahmi, N., Anissi, J., Jennan, S., Farah, A., Sendide, K., El Hassouni, M., "Antioxidant activities and total phenol content of *Inula viscosa* extracts selected from three regions of Morocco", *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol. 5, no 3, (2015): 228-233.
- [35] Brahmi-Chendouh, N., Piccolella, S., Crescente, G., Pacifico, F., Boulekbache, L., Hamri-Zeghichi, S., Akkal, S., Madani, K., Pacifico, S., "A nutraceutical extract from *Inula viscosa* leaves: UHPLC-HR-MS/MS based polyphenol profile, and antioxidant and cytotoxic activities", *journal of food and drug analysis*, vol. 27, no 3, (2019): 692-702.

- [36] Bouhadjera, W., "Etude histométrique de l'espèce *Inula viscosa*, dans la région de Tlemcen", Mémoire de master en sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, Université de Tlemcen, (2017).
- [37] <https://www.apiculture.net/blog/plante-mellifere-l-inule-visqueuse-n161>.
- [38] <http://tage.over-blog.net/2015/10/magramane-une-plante-mellifere.html>.
- [39] Reeb, C., "Plantes mellifères Fiche identité L'Inule visqueuse", Abeilles et Fleurs, N° 720, (Octobre 2010).
- [40] Messaoudi, M., Chahmi, N., El Mzibri, M., Gmouh, S., Amzazi, S., Benbacer, L., El Hassouni, M., "Cytotoxic effect and chemical composition of *Inula viscosa* from three different regions of Morocco", *European Journal of Medicinal Plants*, (2016): 1-9.
- [41] Parolin, P., Scotta, M. I., Bresch, C., "Biology of *Dittrichia viscosa*, a Mediterranean ruderal plant: a review", *Phyton, International Journal of Experimental Botany*, vol. 83, (2014): 251-262.
- [42] Barrero, A. F., Herrador, M. M., Arteaga, P., Catalán, J. V., "*Dittrichia viscosa* L. Greuter: Phytochemistry and biological activity", *Natural Product Communications*, vol. 3, no 11, (2008): 1934578X0800301110.
- [43] Haoui, I. E., Derriche, R., Madani, L., Oukali, Z., "Analysis of the chemical composition of essential oil from Algerian *Inula viscosa* (L.) Aiton", *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 8, no 4, (2015): 587-590.
- [44] Beldillali, F., Madouni, N., "Evaluation de quelques activités biologiques de l'huile essentielle de l'inule visqueuse (*Inula viscosa*)", Mémoire de master en science de la nature et de vie, Université Blida 1, (2016).
- [45] Lauro, L., Rolih, C., "Observations and research on an extract of *Inula viscosa* Ait", *Bollettino della Societa italiana di biologia sperimentale*, vol. 66, no 9, (1990): 829-834.
- [46] Barbetti, P., Chiappini, I., Fardella, G., Menghini, A., "A new eudesmane acid from *Dittrichia* (*Inula viscosa*)", *Planta medica*, vol. 51, no 05, (1985): 471-471.
- [47] Al-Qura'n, S., "Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan", *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 123, no 1, (2009): 45-50.
- [48] Beitlakhdar, J., "Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle au Maroc : la situation actuelle, les produits les sources du savoir Enquête ethnopharmacologique de terrain réalisé de 1969 à 1992", Thèse de doctorat en science de la vie, Université de MEIZ, (1997).

- [49] de la Lustra, C. A., Lopez, A., Motilva, V., "Gastroprotection and prostaglandin E2 generation in rats by flavonoids of *Dittrichia viscosa*", *Planta medica*, vol. 59, no 06, (1993) : 497-501.
- [50] Máñez, S., Hernández, V., Giner, R. M., Ríos, J. L., del Carmen Recio, M., "Inhibition of pro-inflammatory enzymes by inuviscolide, a sesquiterpene lactone from *Inula viscosa*", *Fitoterapia*, vol. 78, no 4, (2007): 329-331.
- [51] Schinella, G. R., Tournier, H. A., Prieto, J. M., De Buschiazzo, P. M., Rios, J. L., "Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts", *Life sciences*, vol. 70, no 9, (2002): 1023-1033.
- [52] Kattouf, J., Belmoukhtar, M., Harnafi, H., Mekhfi, H., Ziyat, A., Aziz, M., Bnouham, M., Legssyer, A., "Effet antihypertenseur des feuilles d'*Inula viscosa*", *Phytothérapie*, vol. 7, no 6, (2009): 309-312.
- [53] Talib, W. H., Zarga, M. H. A., Mahasneh, A. M., "Antiproliferative, antimicrobial and apoptosis inducing effects of compounds isolated from *Inula viscosa*", *Molecules*, vol. 17, no 3, (2012): 3291-3303.
- [54] Qasem, J. R., Al-Abed, A. S., Abu-Blan, H. A., "Antifungal activity of clammy inula (*Inula viscosa*) on *Helminthosporium sativum* and *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici*", *Phytopathologia Mediterranea*, (1995): 7-14.
- [55] Alkofahi, A., Atta, A. H., "Pharmacological screening of the anti-ulcerogenic effects of some Jordanian medicinal plants in rats", *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 67, no 3, (1999): 341-345.
- [56] Vladimir-Knežević, S., Blažeković, B., Štefan, M. B., Babac, M., "Plant polyphenols as antioxidants influencing the human health", *Phytochemicals as nutraceuticals—global approaches to their role in nutrition and health*, (2012): 155-180.
- [57] Cheynier, V., "Polyphenols in foods are more complex than often thought", *The American journal of clinical nutrition*, vol. 81, no 1, (2005): 223S-229S.
- [58] Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L., "Polyphenols: food sources and bioavailability", *The American journal of clinical nutrition*, vol. 79, no 5, (2004): 727-747.
- [59] Boizot, N., Charpentier, J. P., "Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier", *Le Cahier des Techniques de l'INRA*, In : Numéro spécial, (2006) : 79-82.
- [60] Macheix, J. J., Fleuriet, A., Jay-Allemand, C., "Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique", *PPUR presses polytechniques*, (2005).
- [61] Hennebelle, T., Sahpaz, S., Bailleul, F., "Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif", *Phytothérapie*, vol. 2, no 1, (2004) : 3-6.

- [62] Tsao, R., "Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols", *Nutrients*, vol. 2, no 12, (2010): 1231-1246.
- [63] Bueno, J. M., Ramos-Escudero, F., Saez-Plaza, P., Muñoz, A. M., Jose Navas, M., Asuero, A. G., "Analysis and antioxidant capacity of anthocyanin pigments. Part I: general considerations concerning polyphenols and flavonoids", *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, vol. 42, no 2, (2012): 102-125.
- [64] Psotová, J., Lasovsky, J., Vicar, J., "Metal-chelating properties, electrochemical behavior, scavenging and cytoprotective activities of six natural phenolics", *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, vol. 147, no 2, (2003): 147-53.
- [65] Chanforan, C., "Stabilité de microconstituants de la tomate (composés phénoliques, caroténoïdes, vitamines C et E) au cours des procédés de transformation : études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate", Thèse de doctorat en chimie, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, (2010).
- [66] Boubekri, C., "Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques", Thèse de doctorat en chimie, Université Mohamed Khider de Biskra, (2014).
- [67] Collin, S., Jean C., "Polyphénols et procédés : Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agro-alimentaire", Lavoisier, (2011).
- [68] Ghnimi, W., "Etude phytochimique des extraits de deux Euphorbiacées : Ricinus communis et Jatropha curcas. Evaluation de leur propriété anti-oxydante et de leur action inhibitrice sur l'activité de l'acétylcholinestérase", Thèse de doctorat en chimie/biologie, Université de Lorraine (France) et Université de Carthage (Tunisie), (2015).
- [69] Zhang, H., Tsao, R., "Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects", *Current Opinion in Food Science*, vol. 8, (2016): 33-42.
- [70] Chira, K., Suh, J. H., Saucier, C., Teissèdre, P. L., "Les polyphénols du raisin", *Phytothérapie*, vol. 6, no 2, (2008) : 75-82.
- [71] Saffidine, K., "Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *Carthamus caeruleus* L. et de *Plantago major* L.", Thèse de doctorat en sciences, Université Ferhat Abbas Sétif 1, (2015).
- [72] Guillouty, A., "Plantes médicinales et antioxydants", Thèse en pharmacie, Université Toulouse III Paul Sabatier, (2016).
- [73] Košir, I. J., Lapornik, B., Andrenšek, S., Wondra, A. G., Vrhovšek, U., Kidrič, J., "Identification of anthocyanins in wines by liquid chromatography, liquid chromatography-mass spectrometry and nuclear magnetic resonance", *Analytica Chimica Acta*, vol. 513, no 1, (2004): 277-282.

- [74] Cowan, M. M., "Plant products as antimicrobial agents", *Clinical microbiology reviews*, vol. 12, no 4, (1999): 564-582.
- [75] Derradji, S., Marzen, L., "Activités biologiques d'*Inula viscosa*", Mémoire de master en biologie, Université Saad Dahlab Blida 1, (2016).
- [76] Derbel, S., Ghedira, K., "Les phytonutriments et leur impact sur la santé", *Phytothérapie*, vol. 3, no 1, (2005) : 28-34.
- [77] Desmier, T., "Les antioxydants se nos jours : définition et applications", Thèse en pharmacie, Université de Limoges, (2016).
- [78] Bossokpi, I. P. L., "Etude des activités biologiques de *fagara zanthoxyloides* Lam (Rutaceae) ", Thèse en pharmacie, Université de Bamak, (2003).
- [79] Berreghioua, A., "Investigation phytochimique sur des extraits bioactifs de deux Brassicaceae médicinales du sud Algérien : *Moricandia arvensis* et *Zilla macroptera*", Thèse de doctorat en chimie, Université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen, (2016).
- [80] Andersson, C. M., Hallberg, A., Högberg, T., "Advances in the development of pharmaceutical antioxidants", *Advances in Drug Research*. Academic Press, vol. 28, (1996): 65-180.
- [81] Rahman, I., Biswas, S. K., Kirkham, P. A., "Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols", *Biochemical pharmacology*, vol. 72, no 11, (2006): 1439-1452.
- [82] Richard, T., Tamsamani, H., Delaunay, J. C., Krisa, S., Mérillon, J. M., "Stilbènes : de la chimie à la neuroprotection", *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 49, no 4, (2014) : 173-180.
- [83] Menea, F., Menea, A., Tréton, J., "Polyphenols against skin aging", *Polyphenols in Human Health and Disease*. Academic Press, (2014): 819-8.
- [84] Yoon, J. H., Baek, S. J., "Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties", *Yonsei medical journal*, vol. 46, no 5, (2005): 585-596.
- [85] Deghdak, H., Zaiter ; R., "Evaluation de l'activité antioxydante et anti inflammatoire de la plante médicinale algérienne *Inula viscosa*", Mémoire de master en biologie, Université de Constantine 1, (2014).
- [86] Derbal, N., Fedali H., "L'activité antioxydante, anti-inflammatoire et analgésique de plante médicinale Algérienne *Inula Viscosa*", Mémoire de master en sciences biologiques, Université des Frères Mentouri de Constantine, (2015).
- [87] Lounis, H., Bergheim, I., Bouhaimi, A., Guignonis, J. M., Belhamel, K., "Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Inula viscosa* and *Senecio anteuphorbium*", *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, vol. 18, no 3, (2018): 225-236.

- [88] Ouahchia, C., Hamaidi-Chergui, F., Cherif, H. S., Hemma, R., Negab, I., Azine, K., Saidi, F., "Total Phenolic Content, Anti-inflammatory, Analgesic, and Antipyretic Activities of Some Extracts of *Inula viscosa* (L.) from Algeria", *Phytothérapie*, (2019).
- [89] Amezouar, F., Badri, W., Hsaine, M., Bourhim, N., Fougrach, H., "Évaluation des activités antioxydante et anti-inflammatoire de *Erica arborea* L. du Maroc", *Pathologie biologique*, vol. 61, no 6, (2013) : 254-258.
- [90] Nadu, T., "Journal of Harmonized Research (JOHR)." *Journal of Harmonized Research in Pharmacy*, vol. 2, no 2, (2013): 80-83.
- [91] Costa, G., Ferreira, J. P., Vitorino, C., Pina, M. E., Sousa, J. J., Figueiredo, I. V., Batista, M. T., "Polyphenols from *Cymbopogon citratus* leaves as topical anti-inflammatory agents", *Journal of ethnopharmacology*, vol. 178, (2016): 222-228.
- [92] Kalola, J., Shah, R., Patel, A., Lahiri, S. K., Shah, M. B., "Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of *Inula cappa* roots (Compositae)", *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, vol. 14, no 3, (2017).
- [93] Mancer, L., Kessouri, K., "Extraction des polyphénols de trois plantes médicinales (*Inula viscosa*, *Pistacia lentiscus* et *Olea europea sylvestris*) et leurs activités antioxydante in-vitro et anti inflammatoire in-vivo", *Mémoire de master en sciences biologiques*, Université Akli Mohand Oulhadj de Bouira, (2017).
- [94] Abudunia, A. M., "Etude phytochimique, screening biologique et pharmacologique des fleurs de *Calendula Arvensis*", *Thèse de doctorat en sciences du médicament*, Université Mohammed V – Rabat, (2018).
- [95] Boussouf, L., Bouennoun, H., Kebieche, M., Adjeroud, N., Al-Qaoud, K., Madani, K., "Etude de la phytochimie et des activités biologiques de trois plantes de la région de Jjil : *Inula viscosa*, *Mentha rotundifolia* et *Urtica dioïca* ", *Laboratoire de Toxicologie Moléculaire de Jijel*, (2018).
- [96] Khan, N. I., Hatapakki, B. C., "Anti-Inflammatory Activity of *Mimosa hamata* (Willd.)", *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 9, no 5-s, (2019): 34-39.
- [97] Dahmani, M. M., "Evaluation de l'activité biologique des polyphénols de *Carthamus caeruleus* L (Asteraceae)", *Thèse de doctorat en sciences biologiques*, Université de M'hamed Bouguera de Boumerdes, (2019).
- [98] Chen, G. L., Munyao Mutie, F., Xu, Y. B., Saleri, F. D., Hu, G. W., Guo, M. Q., "Antioxidant, Anti-inflammatory Activities and Polyphenol Profile of *Rhamnus prinoides*", *Pharmaceuticals*, vol. 13, no 4, (2020) : 55.
- [99] Benzeggouta, N., "Évaluation des effets biologiques des extraits aqueux de plantes médicinales seules et combinées", *Thèse de doctorat en sciences*, Université Mentouri de Constantine, (2014).
- [100] Benouali, D., "Extraction et identification des huiles", *Université des sciences et de la technologie d'Oran Mohamed Boudiaf*, (2016).

[101] Petko, I. P., "Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions", Thèse de doctorat en génie des procédés et de l'environnement, Université de Toulouse, (2010).

[102] Aberkane, K., Bouenane, R., "Étude de l'effet de la méthode d'extraction sur la teneur en polyphénols et en flavonoïdes", Mémoire de master en biochimie appliquée, Université Akli Mohand Oulhadj de Bouira, (2019).

[103] Franchomme, P., Jollois, R., Pénéol, D., Mars, J., Mars, J., "L'aromathérapie exactement. Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles", Roger Jollois éditeur, Limoges, (1990).

[104] Ferhat, M., "Recherche de substances bioactives de centaurea microcarpa cpss et dur", Diplôme étude supérieur de biochimie, Université de M'sila, (2009).

[105] Awah, F. M., Uzoegwu, P. N., Ifeonu, P., Oyugi, J. O., Rutherford, J., Yao, X., Fehrmann F., Fowke, K. R., Eze, M. O., "Free radical scavenging activity, phenolic contents and cytotoxicity of selected Nigerian medicinal plants", Food Chemistry, vol. 131, no 4, (2012): 1279-1286.