

*République Algérienne Démocratique et Populaire ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique*

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire de fin d'étude
En vue d'obtention du diplôme de Master
Option : Biologie moléculaire et cellulaire

Thème :

Etude de l'activité anti-inflammatoire d'un extrait de plante autochtone chez le rat

Réalisé par :

Melle belkhiri achouak. et *Melle attache chaima.*

Soutenu le 03/07/2025

Devant le jury composé de :

<i>Pr.BENCHABANE Sarah</i>	<i>Pr</i>	<i>Présidente</i>	<i>Université de Blida 1</i>
<i>Dr. SOUR Souad</i>	<i>MCA</i>	<i>Examinateuse</i>	<i>Université de Blida 1</i>
<i>Dr.RAHIM Ibtissem</i>	<i>MCA</i>	<i>Promotrice</i>	<i>Université de Blida 1</i>
<i>Dr. LAFRI Imene</i>	<i>MRA</i>	<i>Co-promotrice</i>	<i>Université de Blida 1</i>
<i>Pr Zaouani Mohamed</i>	<i>Pr</i>	<i>Invité</i>	<i>ENSV</i>

Année universitaire 2024 – 2025

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude à Allah, le Tout-Puissant, pour la force, la patience et la volonté qu'Il nous a accordées tout au long de ce travail.

Nous remercions sincèrement Docteur Rahim, notre promotrice, pour son encadrement attentif, sa disponibilité, ses conseils précieux et son soutien constant tout au long de ce projet.

Nos remerciements vont également à Docteur Lafri, notre co-promotrice, pour sa Bienveillance, son suivi rigoureux et ses remarques constructives qui ont enrichi la qualité de ce travail.

Nos sincères remerciements s'adressent à Professeur Benchaabane, présidente du jury, et à Docteur Sour examinatrice, pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour leurs remarques pertinentes qui ont contribué à l'enrichir.

Nous exprimons aussi notre reconnaissance à Docteur Zaouani pour son aide précieuse, sa disponibilité et son encadrement tout au long du stage.

Nous remercions chaleureusement Professeur Saadi, responsable de l'option Biologie Moléculaire et Cellulaire et notre enseignante, pour sa confiance, son accompagnement et le suivi régulier durant la réalisation de ce mémoire.

Nos remerciements vont à tous les enseignants, personnels de laboratoire, techniciens, Collègues et amis qui, de près ou de loin, nous ont apporté leur aide, leur soutien ou leurs encouragements durant la réalisation de ce travail.

Dédicaces

En premier lieu, je rends grâce à Allah le Tout-Puissant, qui m'a accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail. C'est par Sa volonté que ce parcours a pu être accompli.

À mes chers parents, Hamza et Ratiba. À vous qui avez été mon refuge, mon soutien et ma plus grande source de motivation. Vous m'avez entourée d'un amour inconditionnel, fait tant de sacrifices dans le silence, et toujours cru en moi, même lorsque moi-même j'en doutais. Ce mémoire est avant tout le vôtre. Que Dieu vous bénisse, vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de sérénité.

À ma sœur Raya mes deux frères Zakaria et Fahd, ma force discrète, ma fierté et mes repères. Votre présence dans ma vie est un pilier solide, un équilibre précieux. Merci d'être là, simplement.

À mes amies les plus chères, Tesnime, Nesrine, Asma, Bouchra, pour vos sourires, vos encouragements, vos mots réconfortants, et votre présence lumineuse dans ma vie. Vous avez su m'épauler avec sincérité et m'apporter joie et légèreté même dans les moments de stress. Merci d'être tout simplement là.

À ma binôme Chaïma, avec qui j'ai partagé chaque étape de cette aventure. Merci pour ta patience, ton engagement sincère, ta générosité et ta gentillesse. Cette expérience aurait été bien plus difficile sans toi. Je te dédie cette réussite avec toute mon affection et ma reconnaissance.

Et à toutes les personnes qui m'ont soutenue de près ou de loin, par un mot, une pensée, une prière ou un geste de bonté : je vous adresse toute ma gratitude et ma reconnaissance.

Achouak

Dédicaces

*Avant tout, je rends grâce à Allah Tout-Puissant, source de toute réussite et de tout bienfait.
C'est grâce à Sa volonté et Sa miséricorde que j'ai pu accomplir ce travail et arriver
jusqu'ici.*

*Je tiens ensuite à exprimer toute ma gratitude à mes parents.
À ma mère, merci pour ton soutien indéfectible, ta patience, ta force et ta tendresse infinie
envers moi et mes frères et sœurs.
À mon père, cet homme fort et courageux : merci pour tes sacrifices, tes efforts constants et ta
présence rassurante.*

*À mon frère noble, Zakaria, et à mon petit Abdelrahman.
À mes deux étoiles, Khadidja et Batoul.*

*J'adresse également ma profonde reconnaissance à toute la famille Attache et à la famille
Ziad, pour leur amour, leur encouragement et leur présence précieuse tout au long de ce
parcours.*

À ma chère tante Faïza Fatiha, un grand merci pour ton affection et ton soutien.

*À ma collègue et amie Ashwaq, merci pour ton travail acharné, ta patience et ton
dévouement.*

À toutes mes amies, et à toutes les personnes qui m'ont soutenue, de près ou de loin.

*Que ces mots soient le reflet de ma gratitude la plus sincère et la plus profonde. Ce travail est
le fruit d'un chemin parcouru ensemble, et je le dédie à vous tous, avec tout mon cœur.*

Chaimaa

Résumé

L'Algérie possède un riche patrimoine de plantes médicinales, dont *Artemisia herba-alba*, dont la valorisation scientifique est essentielle pour développer des thérapies naturelles et durables. Ainsi, ce travail vise à étudier les molécules bioactives présentes dans l'extrait aqueux des parties aériennes d'*Artemisia herba-alba*, ainsi qu'à évaluer ses activités anti-inflammatoires et antioxydantes.

Le screening phytochimique a révélé a permis de détecter la présence de plusieurs groupes de composés connus pour leurs propriétés biologiques, en particulier les flavonoïdes, les tanins, les alcaloïdes les quinones libres, les coumarines et les glucosides.

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée *in vivo* chez le rat mâle à l'aide du modèle d'œdème de la patte induit par la carraghénine. L'administration orale de l'extrait a entraîné une inhibition significative de l'œdème (84% à 3h), avec un effet comparable à celui de l'anti-inflammatoire de référence le diclofénac sodique (72% à 3h).

Par ailleurs, l'activité antioxydante évaluée par le test DPPH a montré une concentration inhibitrice à 50 % (IC50) de 0,345 mg/ml pour l'extrait aqueux contre 0,032 mg/ml pour la vitamine C et 0,101 mg/ml pour le bêta-carotène.

L'étude *in silico* des cibles moléculaires de certains composés bioactifs (coumarine et quinone) révèle que ces composés interagissent majoritairement avec des enzymes (lyase, hydrolase, protéase, kinase, oxydoréductase).

Ces résultats mettent en évidence le potentiel thérapeutique anti-inflammatoire et anti-oxydant prometteur de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*. Ils soulignent l'intérêt de valoriser cette plante dans le développement de traitements phytothérapeutiques efficaces et tolérés.

Mots-clés : *Artemisia herba-alba*, activité anti-inflammatoire, carraghénine, activité antioxydante, cibles moléculaires.

Abstract

Algeria possesses a rich heritage of medicinal plants, among which *Artemisia herba-alba* stands out. The scientific valorization of this plant is essential for the development of natural and sustainable therapies. This study aims to investigate the bioactive molecules present in the aqueous extract of the aerial parts of *Artemisia herba-alba* and to evaluate its anti-inflammatory and antioxidant activities.

Phytochemical screening revealed the presence of several groups of compounds known for their biological properties, particularly flavonoids, tannins, alkaloids, free quinones, coumarins, and glucosides.

The anti-inflammatory activity was evaluated in vivo in male rats using the carrageenan-induced paw edema model. Oral administration of the extract led to a significant inhibition of edema (84% at 3h), with an effect comparable to that of the reference anti-inflammatory drug diclofenac sodium (72% at 3h).

Moreover, the antioxidant activity evaluated using the DPPH test showed a 50% inhibitory concentration (IC_{50}) of 0.345 mg/mL for the aqueous extract, compared to 0.032 mg/mL for vitamin C and 0.101 mg/mL for beta-carotene.

The in-silico study of the molecular targets of certain bioactive compounds (coumarin and quinone) revealed that these compounds mainly interact with enzymes such as lyases, hydrolases, proteases, kinases, and oxidoreductases.

These results highlight the promising anti-inflammatory and antioxidant therapeutic potential of the aqueous extract of *Artemisia herba-alba* and underline the importance of valorizing this plant in the development of effective and well-tolerated phytotherapeutic treatments.

Keywords: *Artemisia herba-alba*, anti-inflammatory activity, carrageenan, antioxidant activity, molecular targets.

الملخص

تمتلك الجزائر تراثاً غنياً بالنباتات الطبية، ومن بينها نبتة **الشيخ الأبيض** (*Artemisia herba-alba*) التي يُعد تثمينها علمياً أمراً ضرورياً لتطوير علاجات طبيعية ومستدامة. يهدف هذا العمل إلى دراسة الجزيئات النشطة بيولوجياً الموجودة في المستخلص المائي للأجزاء الهوائية من هذه النبتة، بالإضافة إلى تقييم نشاطها المضاد للالتهاب وفعاليتها المضاد للأكسدة.

أظهر التحليل الكيميائي النباتي النوعي وجود عدةمجموعات من المركبات المعروفة بخصائصها البيولوجية، خاصة الفلافونويدات، والقفض، والقلويات، والكينونات الحرة، والكمارين، والغليكوزيدات.

تم تقييم النشاط المضاد للالتهاب في الجسم الحي على ذكور الجرذان باستخدام نموذج وذمة القدم المحفزة بواسطة الكاراجينان. وأدى الإعطاء الفموي للمستخلص إلى تثبيط ملحوظ للوذمة (بنسبة 84٪ بعد 3 ساعات)، وهو تأثير يُقارن بفعول مضاد الالتهاب المرجعي، ديكلوفيناك الصوديوم (72٪ بعد 3 ساعات).

كما أظهر اختبار DPPH لتقييم النشاط المضاد للأكسدة أن التركيز المثبط بنسبة 50٪ (IC_{50}) للمستخلص المائي بلغ 0.345 ملغ/مل، مقارنة بـ 0.032 ملغ/مل لفيتامين C و 0.101 ملغ/مل للبيتا-كاروتين.

أظهرت الدراسة الحاسوبية (*in silico*) للأهداف الجزيئية لبعض المركبات النشطة (الكمارين والكينون) أن هذه المركبات تتفاعل بشكل أساسي مع إنزيمات مثل اللياز، والهيدرولاز، والبروتياز، والكيناز، والأوكسيدوريدوكتاز.

ثُبّر هذه النتائج الإمكانيات العلاجية الوعادة للمستخلص المائي من نبتة *Artemisia herba-alba* كمضاد طبيعي للالتهاب ومضاد للأكسدة، وتوّكّد أهمية تثمين هذه النبتة في تطوير علاجات فيتوثيرابية فعالة ومتحملة.

الكلمات المفتاحية: **الشيخ الأبيض** (*Artemisia herba-alba*) ، النشاط المضاد للالتهاب، الكاراجينان، النشاط المضاد للأكسدة، الأهداف الجزيئية.

SOMMAIRE

<i>Remerciements</i>	2
<i>Dédicaces</i>	3
<i>Résumé</i>	4
<i>SOMMAIRE</i>	8
<i>Liste des abréviations</i> :	12
<i>Introduction Générale</i>	Error! Bookmark not defined.

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE FINALE

I.1. <i>Artemisia herba alba</i>	4
I.1.1. Définition	4
I.1.2. Aspects botaniques	4
I.1.3. Composition phytochimique d'<i>Artemisia herba alba</i>	6
I.1.4. Utilisations et activités biologiques d'<i>Artemisia herba-alba</i>	7
I.2. Inflammation	9
I.2.1. Définition	9
I.2.2. Mécanismes de l'inflammation	9
I.2.2.1. Inflammation aiguë	9
I.2.2.2. Inflammation chronique :	10
I.2.3. Voies de signalisation intracellulaires de l'inflammation	11
I.2.4. Voies moléculaires ciblées par les traitements anti-Inflammatoires	13
I.3. Stress oxydatif	13

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.1. Matériel :	17
II.1.1. Matériel non biologique :	17
II.1.2. Matériel biologique :	17
II.1.2.1. Extrait aqueux d'<i>Artemisia herba-alba</i> :	17
II.1.2.2. Animaux :	17
II.2. Méthodes	18
II.2.1. Préparation de l'extrait aqueux	18
II.2.2. Screening phytochimique de l'extrait aqueux	18
II.2.3. Activité anti-inflammatoire (<i>in vivo</i>)	22
II.2.3.1. Protocole expérimentale :	22
II.2.4. Etude de l'activité antioxydante de l'extrait aqueux : piégeage du radical du DPPH :24	
II.3. Évaluation <i>in silico</i> des cibles moléculaires des composés actifs d'<i>Artemisia herba alba</i> : ... 25	

II.4. Etude statistique	26
Chapitre III : Résultats et discussion	
III.1. Résultats du Screening phytochimique de l'extrait aqueux d'<i>Artemisia herba-alba</i>	28
III.2. Résultats de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux d'<i>Artemisia herba-alba</i>.....	29
III.3. Résultats de l'activité anti-oxydant de l'extrait aqueux d'<i>Artemisia herba-alba</i>	32
III.4. Résultats de l'analyse in silico de prédition des cibles moléculaires des molécules bioactives de l'extrait aqueux d'<i>Artemisia herba-alba</i>.....	34
Conclusion et perspectives	Error! Bookmark not defined.
Annexes	38

Liste des figures

Figure 1. Photo de la partie aérienne d' <i>Artemisia herba alba</i>	4
Figure 2. Les principales voies de signalisation intracellulaires impliquées en inflammation.	11
Figure 3. Production des espèces réactives de l'oxygène /nitrogène (ROS/RNS) et leur neutralisation par des antioxydants	14
Figure 4. Traitement des rats et mesure de l'épaisseur de l'œdème.....	23
Figure 5. La réduction du radical DPPH• en DPPH-H.	24
Figure 6. Activité anti-inflammatoires de l'extrait aqueux d' <i>Artemisia herba-alba</i> , dans les différents groupes de rats exprimé en pourcentage d'inhibition (INH%) de l'œdème..	30
Figure 7. Cibles moléculaires des molécules bioactives de l'extrait d' <i>Artemisia herba alba</i> par Swiss Target Prediction.....	34

Liste des Tableaux

Tableau 1 Classification de d' <i>Artemisia herba alba</i>	5
Tableau 2 Résultats du screening phytochimique de l'extrait aqueux d' <i>Artemisia herba-alba</i>	28
Tableau 3 Les concentrations inhibitrices (IC50) de l'extrait aqueux d' <i>Artemisia herba alba</i> comparée à la Vitamine C, et au Béta Carotène.....	33

Liste des abréviations

AHA: Artemisia herba-alba

COX: Cyclooxygénase

COX-2: Cyclooxygénase-2

DPPH: 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

EAA: Extrait Aqueux d'Artemisia

FRAP : Ferric Reducing Antioxidant Power (Pouvoir antioxydant réducteur du fer)

IC₅₀ : Concentration inhibitrice à 50 %

IL-1 β : Interleukine 1 bêta

IL-6 : Interleukine 6

JAK : Janus kinase

LC-MS/MS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

LOX : Lipoxygénase

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase (Protéine kinase activée par mitogène)

NF- κ B : Nuclear Factor kappa B

NO : Oxyde nitrique

PGE₂ : Prostaglandine E2

PRR : Pattern Recognition Receptor (Récepteur de reconnaissance de motifs)

ROS : Reactive Oxygen Species (Espèces réactives de l'oxygène)

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

TLR: Toll-Like Receptor

TGF- β : Transforming Growth Factor beta

INTRODUCTION

Depuis l'Antiquité, les plantes médicinales occupent une place centrale dans les soins de santé traditionnels à travers le monde. Aujourd'hui encore, l'Organisation mondiale de la santé estime qu'environ 80 % de la population mondiale a recours à ces plantes pour traiter divers troubles, notamment inflammatoires et oxydatifs (WHO, 2023). Face aux limites des traitements conventionnels, en particulier les effets secondaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des antioxydants synthétiques, l'intérêt pour les extraits végétaux bioactifs n'a cessé de croître ces dernières décennies.

L'Algérie possède une grande richesse floristique, notamment en plantes médicinales adaptées aux zones arides et semi-arides. Parmi les espèces les plus étudiées dans le domaine de la phytothérapie figure *Artemisia herba-alba*, une plante aromatique du genre *Artemisia* (Ben Hsouna et al., 2020 ; Al-Fatimi, 2021).

Artemisia herba-alba, largement présente dans les steppes et les régions sahariennes, est l'une des espèces les plus abondantes et traditionnellement utilisées pour ses vertus thérapeutiques (Boudjelal et al., 2013). Elle est traditionnellement utilisée pour ses propriétés médicinales variées, notamment anti-inflammatoires, antioxydantes, antimicrobiennes et antispasmodiques (Ben Hsouna et al., 2020 ; Al-Fatimi, 2021). Ces effets sont attribués à sa richesse en composés bioactifs tels que les flavonoïdes, les lactones sesquiterpéniques, les phénols et les huiles essentielles.

Dans ce contexte, ce travail de mémoire s'inscrit dans une démarche de valorisation des ressources phytothérapeutiques locales. Il est axé sur l'étude du potentiel thérapeutique de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*, à travers plusieurs approches complémentaires :

- ⇒ Réaliser un screening phytochimique de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*, afin d'identifier les principales familles de composés bioactifs présents dans la plante.
- ⇒ Évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait à l'aide d'un modèle d'œdème de la patte chez le rat.
- ⇒ Analyser l'activité antioxydante *in vitro* de l'extrait par le test de piégeage du radical DPPH, dans le but de mesurer sa capacité à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène.
- ⇒ Explorer les cibles moléculaires potentielles de certaines molécules bioactives identifiées dans l'extrait à l'aide d'une étude *in silico*, pour mieux comprendre les mécanismes d'action sous-jacents à ses effets biologiques.

Introduction

**CHAPITRE I :SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

I.1. *Artemisia herba alba*

I.1.1. Définition

Artemisia herba-alba, également connue sous le nom d'armoise blanche du désert ou chih, est un arbrisseau nain vivace et résistant appartenant à la famille des *Asteraceae*. Elle pousse dans les zones arides et semi-arides de l'Espagne, de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Elle est largement utilisée en médecine traditionnelle de diverses cultures en raison de ses nombreuses propriétés thérapeutiques antidiabétique, antihypertensive, antioxydante, antifongique, antipaludique, antispasmodique, entre autres (Wahnou et al., 2024).

I.1.2. Aspects botaniques

a) *Morphologie*

Artemisia herba-alba est une plante vivace à feuillage vert argenté, mesurant entre 20 et 40 cm de hauteur. C'est une chaméphyte, dont les bourgeons de renouvellement sont situés près du sol. Ses tiges sont rigides et dressées. Les feuilles des tiges stériles sont pétiolées, de forme ovale à arrondie, tandis que celles des tiges florifères sont plus petites. Les capitules floraux, sessiles, sont oblongs et effilés à la base (Figure 1). La floraison a lieu de septembre à décembre (El-Hamid et al., 2010).



Figure 1. Photo de la partie aérienne d'*Artemisia herba alba* (Bouafia, 2022)

b) Taxonomie

La classification d'*Artemisia herba alba* la plus utilisée dans la systématique du genre *Artemisia* est celle donnée par (**Blois, 1958; Palanisamy et al., 2010**). Cette classification est récapitulée en tableau 1.

Tableau 1. Classification de d'*Artemisia herba alba* (Blois, 1958; Palanisamy et al., 2010)

Règne	Plantes
Sous règne	Tracheobionta
Embranchement	Phanérogames ou Spermaphytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Eudicots
Sous-classe	Astéridées
Ordre	Asterales
Famille	Astéracées
Sous-famille	<i>Corymbifera</i>
Genre	<i>Artemisia</i>
Espèce	<i>Artemisia herba alba</i> Asso.
Nom vernaculaire algérien	Chih, ššīh
Français	Armoise blanche

c) Distribution

Artemisia herba alba est un arbrisseau médicinal et aromatique qui pousse à l'état sauvage dans les zones arides du bassin méditerranéen, s'étendant jusqu'au nord-ouest de l'Himalaya, il est particulièrement abondant dans la péninsule ibérique, avec une concentration maximale au centre de l'Espagne, et s'étende vers les régions est, sud-est et sud du pays. Cette espèce se développe naturellement sur des substrats riches en nitrates et en gypse. (**El-Hamdi et al., 2010**).

En Algérie, il pousse dans les zones steppiques sur une bande longue de 1200 km, et il s'étend de la frontière tunisienne à la frontière marocaine, région d'élevage de moutons nomades. Il a une bonne valeur nutritive et une composition d'huiles essentielles qui ont des propriétés antiseptiques, antihelminthiques et antispasmodiques. Ces propriétés expliquent son utilisation en médecine traditionnelle et en alimentation animale (**Houmani et al., 2004**).

I.1.3. Composition phytochimique d'*Artemisia herba alba*

Les travaux récents confirment la richesse chimique d'*Artemisia herba alba*, espèce de la famille des *Asteraceae*, combinant des composés volatils, flavonoïdes, lactones bioactives et artémisinine. Les huiles essentielles mécaniques dominées par le camphre et les thujones soutiennent ses propriétés antiseptiques, antispasmodiques et phytotoxiques, tandis que les lactones et l'artémisinine confèrent des activités antimicrobiennes, antioxydantes et antipaludiques (Hidar et al., 2020).

- ***Huiles essentielles*** : Des analyses par GC-MS montrent une composition variable selon la provenance géographique, avec une teneur en huile essentielle atteignant environ 1 % du poids sec. Les principaux monoterpènes identifiés sont le camphre (jusqu'à ~46 %), l'1,8-cinéole, le thymol, l' α - et β -thujone, assortis souvent de bornéol et de spathulénol (Houti et al., 2023).
- ***Sesquiterpènes et lactones sesquiterpéniques*** : La plante contient une diversité de lactones sesquiterpéniques, principalement des eudesmanolides et germacranolides, ainsi que des composés nouveaux possédant une activité antimicrobienne et antifongique, démontrée *in silico* (ex. inhibiteurs de site de liaison de l'ATP) et *in vitro* (notamment contre *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*) (Mohamed et al., 2023).
- ***Flavonoïdes, polyphénols, tanins*** : Des flavonoïdes méthylés comme la patulétine, l'hispiduline, la cirsilineol, ainsi que des C-glycosides (isovitexine, schaftoside), sont régulièrement détectés. Par ailleurs, les extraits phénoliques présentent une forte capacité antioxydante, validée par plusieurs études ciblant les plantages algériens (Stambouli et al., 2022).
- ***Artémisinine et analogues*** : Une étude algérienne récente utilisant la chromatographie HPLC identifie la présence d'artémisinine dans *A. herba alba*, avec un rendement moyen de ~0,34 % en poids sec, positionnant la plante comme une source naturelle intéressante (Ahmed-Laloui et al., 2022)..

L'artémisinine, une molécule lactonique avec un pont peroxyde, est la molécule de base des thérapies antipaludiques modernes (ACTs, *Artemisinin-based Combination Therapy*), avec des dérivés comme l'artésunate ciblant les formes sévères de paludisme (Ahmed-Laloui et al., 2022).

I.1.4. Utilisations et activités biologiques *d'Artemisia herba-alba*

a) *Utilisations traditionnelles d'Artemisia herba-alba*

Artemisia herba-alba est largement utilisée en médecine traditionnelle pour traiter une variété de maux, allant des troubles digestifs aux affections respiratoires.

- ***Traitemennt des troubles digestifs et antispasmodique :***

Dans les traditions du Maghreb, *Artemisia herba-alba* est largement utilisée pour soulager divers troubles digestifs notamment les *gastralgies*, les *coliques*, les *flatulences*, les *diarrhées*, et les *entérites*. Sa préparation inclut des infusions, décoctions ou bains de bouche, souvent consommés en tant que tisane (Mahomoodally, 2013).

De même, en Algérie, l'usage de cette plante est très répandu : elle est un remède traditionnel pour soulager douleurs abdominales, spasmes intestinaux et ulcères gastriques. Ces usages sont documentés dans plusieurs enquêtes ethnobotaniques régionales, notamment dans les traditions berbères et arabes (Belhouala et al., 2021).

- ***Vermifuge et antiparasitaire :***

Dans le sud Algérien, particulièrement chez les guérisseurs traditionnels, *Artemisia herba-alba* est largement utilisée pour éliminer les parasites gastro-intestinaux, chez l'humain comme chez les animaux (ovins, caprins). Elle est administrée sous forme de poudre, décoction ou infusion, souvent à jeun. Un sondage ethnobotanique à Aflou (Laghouat, Algérie) rapporte que cette plante est l'espèce la plus fréquemment citée pour le traitement des vers intestinaux (Belhouala et al., 2021).

En Egypte, au Pakistan et dans d'autres traditions, *A. herba-alba* sert dans les cas de fièvre, grippe, rhume, douleurs névralgiques. Préparée en infusion, elle est aussi conseillée pour les coliques et douleurs musculaires (Anamul et al., 2021).

b) *Activités biologiques d'Artemisia herba-alba*

Sur le plan pharmacologique, *A. herba-alba* a démontré plusieurs activités biologiques notables. Parmi les plus étudiées figurent :

- **Activité antimicrobienne** : Plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité des extraits d'*A. herba-alba* contre diverses souches bactériennes et fongiques, notamment *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, et *Candida albicans* (Al-Waili et al., 2012).
- **Activité antioxydante** : Les extraits méthanoliques et aqueux d'*A. herba-alba* contiennent des composés phénoliques et flavonoïdes conférant une forte capacité à piéger les radicaux

libres, ce qui suggère un potentiel rôle dans la prévention du stress oxydatif et de certaines maladies chroniques (**Boudjelal et al., 2015**).

- **Activité antiparasitaire** : La plante est connue pour son efficacité contre certains parasites intestinaux, en particulier les helminthes. Cette activité est attribuée à la présence de lactones sesquiterpéniques comme l'artémisinine (**Ben Hsouna et al., 2013**).
- **Effets antidiabétiques** : Des recherches *in vivo* ont montré que l'administration d'extraits d'*A. herba-alba* peut réduire significativement la glycémie chez les animaux diabétiques, probablement via un mécanisme insulino-mimétique (**Eddouks et al., 2002**).
- **Activité anti-inflammatoire** : L'activité anti-inflammatoire d'*Artemisia herba-alba* a été largement étudiée ces dernières années, avec des résultats qui indiquent un potentiel thérapeutique important pour le traitement de diverses affections inflammatoires. Les extraits d'*A. herba-alba* contiennent des composés bioactifs tels que des flavonoïdes, des terpénoïdes et des huiles essentielles qui semblent être responsables de ses propriétés anti-inflammatoires. Parmi ces composés, les lactones sesquiterpéniques (comme l'artémisinine) et les flavonoïdes (quercétine, kaempférone) ont montré un fort potentiel dans la modulation de la réponse inflammatoire. Ces composés inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha), l'IL-1 β (Interleukine-1 β), et l'IL-6, ainsi que l'expression de certaines enzymes pro-inflammatoires comme la cyclooxygénase (COX-2) et prooxydantes comme l'oxyde nitrique synthase (iNOS) (**Eddouks et al., 2002** ; **Ben Hsouna et al., 2013**).

Une étude menée par **Khallouki et al. (2011)** a démontré que les extraits d'*A. herba-alba* pouvaient significativement réduire l'inflammation chez des animaux soumis à des modèles d'inflammation aiguë et chronique, comme l'induit l'œdème de la patte induit par la carragénine. Les extraits ont montré une réduction de l'œdème en inhibant la libération de médiateurs chimiques responsables de l'inflammation (**Khallouki et al., 2011**).

Une étude *in vitro* sur des cellules de macrophages a révélé que l'extrait d'*A. herba-alba* inhibe la production de prostaglandines et de leucotriènes, deux médiateurs clés de la réponse inflammatoire. Cette activité anti-inflammatoire serait principalement due à l'inhibition de la voie de la cyclooxygénase (COX) et de la lipoxygénase (LOX) (**Boudjelal et al., 2015**).

Par ailleurs, dans un modèle expérimental de colite inflammatoire induite chez la souris, l'administration d'extraits d'*A. herba-alba* a montré une réduction significative des marqueurs inflammatoires intestinaux, notamment une diminution du taux de protéines C-réactives (CRP)

et des niveaux de cytokines inflammatoires dans le sérum des animaux traités. Cette activité suggère un effet protecteur contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (**El-Feki et al., 2014**).

I.2. Inflammation

I.2.1. Définition

L'inflammation est une réponse biologique complexe de l'organisme face à une agression, qu'elle soit d'origine infectieuse (bactéries, virus), traumatique (blessures) ou chimique (toxines, polluants). Cette réponse a pour but de protéger les tissus endommagés et d'initier un processus de réparation, mais une inflammation mal régulée ou chronique peut contribuer au développement de nombreuses maladies, notamment les maladies cardiovasculaires, l'arthrite, les troubles métaboliques, et même le cancer (**Medzhitov, 2017**).

Ainsi, l'inflammation joue un rôle ambivalent dans la santé humaine, elle est à la fois un mécanisme de défense indispensable et un facteur de risque majeur lorsqu'elle devient chronique (**Rodrigues Soares, 2023**).

I.2.2. Mécanismes de l'inflammation

L'inflammation se divise en **inflammation aiguë** et **inflammation chronique**, chacune ayant des mécanismes et des conséquences distincts. L'inflammation aiguë est une réponse immédiate, tandis que l'inflammation chronique est une réponse prolongée et dysrégulée qui peut entraîner des lésions tissulaires permanentes.

I.2.2.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë se caractérise par quatre signes classiques : rougeur, chaleur, douleur, et œdème. Elle commence par un choc initial, tel qu'une infection ou une blessure, qui active les cellules du système immunitaire présentes dans les tissus affectés.

Ce processus constitue une composante essentielle de l'immunité innée, agissant comme mécanisme de défense secondaire face aux agents pathogènes. Les réponses immunitaires, tant cellulaires qu'humorales, sont profondément impliquées dans le déroulement de l'inflammation (**Stone et al., 2024**).

a. Activation des cellules immunitaires :

Dès qu'un agent pathogène ou un traumatisme est détecté, des cellules sentinelles telles que les macrophages et les mastocytes libèrent des médiateurs chimiques, tels que

l'histamine, les cytokines (notamment TNF- α , IL-1 β), et des prostaglandines. Ces médiateurs entraînent la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire, facilitant le passage des leucocytes et des protéines plasmatiques vers le site inflammatoire (**Ceciliani et al., 2018**).

b. Cytokines pro-inflammatoires :

Parmi les premières molécules libérées, les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et les interleukines (IL-1 β , IL-6) jouent un rôle crucial dans l'amplification de la réponse inflammatoire. Ces molécules agissent à la fois localement et à distance, en modulant l'activation des cellules immunitaires, en induisant la fièvre, et en favorisant la formation de nouveaux médiateurs (**Gabay, 2006**).

c. Chimiotaxie et recrutement des leucocytes

L'un des principaux processus de l'inflammation aiguë est le recrutement des neutrophiles, les premières cellules immunitaires arrivant sur le site infectieux. Cela est orchestré par des chimiokines (principalement l'IL-8) qui attirent les cellules immunitaires par gradient chimique.

I.2.2.2. Inflammation chronique :

Lorsque l'inflammation aiguë ne se résout pas efficacement, elle peut se transformer en inflammation chronique, souvent associée à des maladies auto-immunes et métaboliques. Les mécanismes de l'inflammation chronique sont plus complexes et peuvent impliquer une réponse immunitaire persistante ou une dérégulation de la résolution de l'inflammation.

a. Résolution de l'inflammation :

Après l'élimination de l'agression, des mécanismes de résolution de l'inflammation sont activés. Cela inclut l'arrêt de la production de médiateurs pro-inflammatoires et l'activation de voies de réparation tissulaire. Cependant, une défaillance de ces mécanismes peut entraîner une inflammation chronique et des lésions tissulaires permanentes (**Serhan et al., 2008**).

b. Cytokines et enzymes

Dans l'inflammation chronique, des cytokines pro-inflammatoires (notamment TNF- α et IL-6) continuent d'être produites, et les protéines de la matrice extracellulaire comme les métalloprotéases sont activées, ce qui conduit à une dégradation du tissu. Cette activité

continue perturbe la fonction des organes, comme dans l'arthrite rhumatoïde, où la destruction du cartilage et des articulations se produit (McInnes et al., 2016).

I.2.3. Voies de signalisation intracellulaires de l'inflammation

L'inflammation constitue une réponse immunitaire orchestrée par un réseau de cellules issues à la fois de l'immunité innée (neutrophile, macrophage, NK) et de l'immunité adaptative (Lymphocytes T et B). Elle est déclenchée et contrôlée par des signaux extracellulaires, tels que les cytokines les prostaglandines ou les produits microbiens, qui interagissent avec des récepteurs présents sur les cellules immunitaires. Ces interactions activent des voies de signalisation intracellulaires complexes, qui traduisent ces signaux en réponses fonctionnelles : production de cytokines, expression de molécules d'adhésion, migration cellulaire, ou encore activation de la phagocytose (Chen et al., 2018 ; Hall, 2021).

L'activation des récepteurs de reconnaissance des motifs (PRRs), capables de détecter des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) ou aux signaux de danger intracellulaires (DAMPs). Cette activation initie des cascades de signalisation intracellulaires telles que la voie NF-κB, MAPK, JAK-STAT, et IRFs conduisant à la production de cytokines et d'interférons, assurant la transition vers une réponse adaptative ciblée (Figure 2) (Chen et al., 2018 ; Hall, 2021).

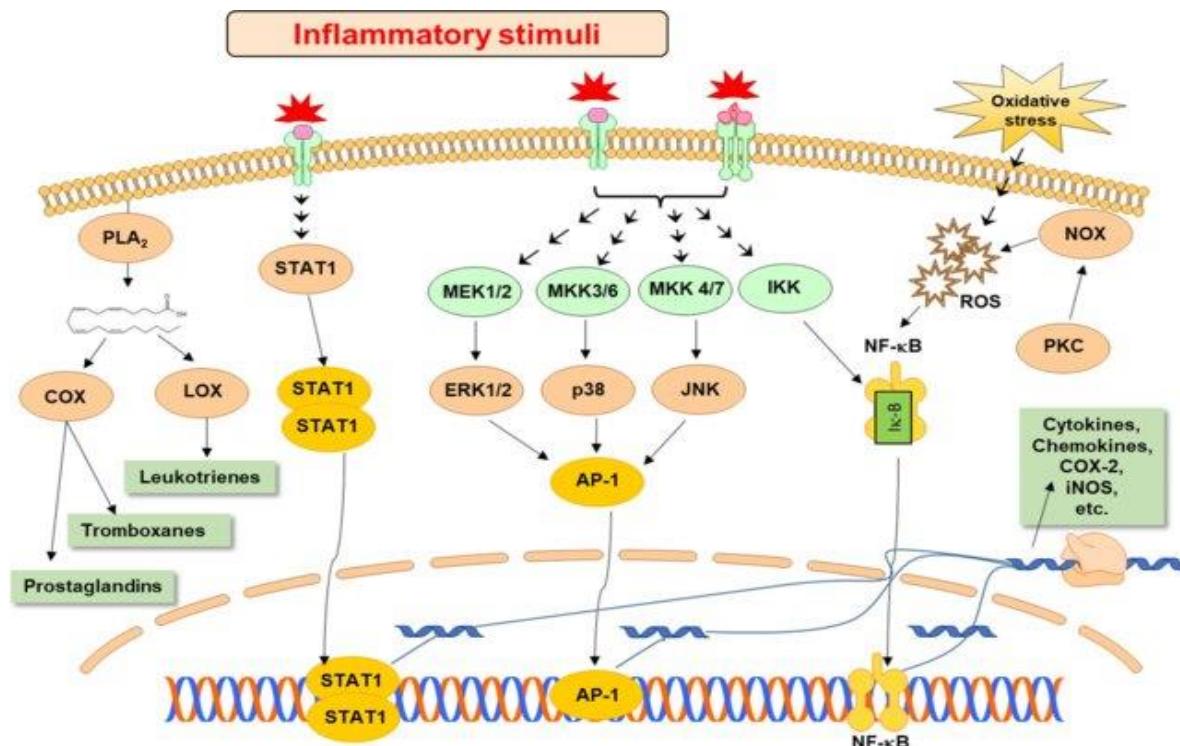


Figure 2. Les principales voies de signalisation intracellulaires impliquées en inflammation (Brezani et al., 2018).

La voie NF-κB constitue l'une des principales voies de signalisation activée lors de l'inflammation et qui permet l'expression subséquente de multiples gènes pro-inflammatoires. Parmi ces gènes des cytokines pro-inflammatoires le TNF α , l'IL-6 et l'IL-1 β . Ces cytokines exercent un feedback positif sur la voie NF-κB et ainsi un cycle vicieux est instauré avec une libération massive de cytokines (**Pougol, 2016**).

La voie NF-κB est impliquée dans la régulation des processus inflammatoires, des réponses immunitaires et dans la survie ou la mort cellulaire (**Chen et al., 2017**).

Outre les cytokines, d'autres médiateurs importants sont mis en jeu dans la réponse inflammatoire, tels que le système du complément, divers médiateurs lipidiques, les molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, P-selectin), les chimiokines, des enzymes (iNOS, Cox-2, SOD), et les facteurs de coagulation (facteurs tissulaires) (**Abraham et Singer, 2007**; **Bouglé et Annane., 2007** ; **Pugin, 2007** ; **Grimaldi, 2014**).

Les cytokines et les chimiokines libérés activent les cellules endothéliales qui expriment des molécules d'adhésion à leurs surfaces. Les polynucléaires neutrophiles circulants peuvent, ainsi, infiltrer les sites inflammatoires, suivis par le recrutement et l'activation des monocytes/macrophages et des cellules dendritiques. Ces dernières seront responsables de l'apprêttement antigénique ; elles participent à l'activation, la prolifération et la différentiation des lymphocytes T et B (**Grimaldi, 2014**).

La voie NF-κB est impliquée non seulement dans la régulation des processus inflammatoires, mais aussi dans les réponses immunitaires et dans la survie ou la mort cellulaire (**Chen et al., 2017**).

La voie JAK-STAT est activée principalement par des cytokines qui se lient à des récepteurs membranaires spécifiques présents sur la surface cellulaire. Ces récepteurs sont associés à des JAKs (Janus kinases), une famille de kinases qui, lorsqu'elles sont activées, phosphorylent les résidus tyrosine du récepteur, ce qui sert de point de départ pour l'activation de la voie STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Les STATs sont des facteurs de transcription qui, une fois phosphorylées par JAKs, se dimérisent, transloquent dans le noyau et régulent l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation (**Figure 2**) (**Hall, 2021**).

L'activation des récepteurs de cytokines (TNF- α , IL-1) entraîne la libération de l'**acide arachidonique** à partir des phospholipides membranaires, grâce à l'action de la phospholipase A2 (PLA2). Une fois libéré, l'acide arachidonique est métabolisé par la cyclooxygénase 2

(COX-2) en prostaglandines. Les prostaglandines jouent un rôle crucial dans l'inflammation en favorisant la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins et la sensibilisation des récepteurs de la douleur. Elles participent également à la fièvre en agissant sur l'hypothalamus (**Vane et al., 1998**) (**Figure 2**).

Les voies MAPK kinases (protéines kinases activées par les mitogènes) régulent des fonctions cellulaires clés comme la croissance, la différenciation et l'apoptose. Elles jouent également un rôle central dans la signalisation des cytokines et chémokines. Les principales MAPK, à savoir ERK, JNK et p38, sont impliquées dans l'activation de gènes pro-inflammatoires et la stimulation des cellules immunitaires. Leur activation résulte d'une cascade de kinases en amont, essentielle pour activer le facteur de transcription AP1 (**Figure 2**) (**Hall, 2021**).

I.2.4. Voies moléculaires ciblées par les traitements anti-Inflammatoires

Une des stratégies pour moduler l'inflammation consiste à inhiber des enzymes et médiateurs clés de la cascade inflammatoire, tels que la cyclooxygénase 2 (COX-2), par l'intermédiaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers bloquent la production de prostaglandines, réduisant ainsi la douleur et l'inflammation (**Vane et al., 1998**). De plus, la régulation négative du facteur de transcription NF-κB constitue une autre approche anti-inflammatoire, permettant de diminuer l'intensité de l'inflammation (**Hayden et al., 2014**).

I.3. Stress oxydatif

Dans les conditions physiologiques, les espèces réactives de l'oxygène/nitrogène ROS/RNS sont produites dans la cellule à des doses raisonnables. Leur concentration est maintenue équilibrée grâce aux systèmes antioxydants qui veillent au maintien d'une homéostasie redox (balance antioxydants/ pro-oxydants). Cependant cette homéostasie peut être rompue, soit par une production excessive de ROS/RNS (pro-oxydants) soit par une diminution des capacités anti-oxydantes. On parle alors de stress oxydant (**Migdal et Serres., 2011**).

Les ROS/RNS excessives oxydent et endommagent toutes les molécules cellulaires comme l'ADN, les protéines et les lipides conduisant à des lésions tissulaires associées à diverses pathologies dont les maladies cardiovasculaires, infectieuses et neurodégénératives et le cancer (**Figure 3**) (**Romá-Mateo et al., 2015 ; Jadeja et al., 2017**). Les ROS/RNS sont générées par des sources endogènes et exogènes à partir de l'oxygène (O₂) et de l'azote (N). Ainsi, les principales sources endogènes des ROS/RNS sont la chaîne respiratoire

mitochondriale, la NAD(P) H oxydase, la xanthine oxydase et la NO Synthase (**Figure 3**) (Hrycay et Bandiera., 2015).

La dégradation des radicaux superoxydes est contrôlée par des systèmes de défense antioxydants, comme la superoxydes dismutases SOD (métalloenzymes) qui catalysent leur dismutation en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Bien que ce dernier ne soit pas en soi un radical mais une molécule, il est lui-même toxique et capable de générer le radical hydroxyle $\cdot OH$, la plus délétère des espèces radicalaires du stress oxydant. La quantité de H_2O_2 est régulée par la catalase (CAT) et le glutathion peroxydase (GPx), qui catalysent sa réduction par le glutathion (GSH) en eau et oxygène (Figure 3) (Bouguirne, 2012 ; Shah *et al.*, 2014).

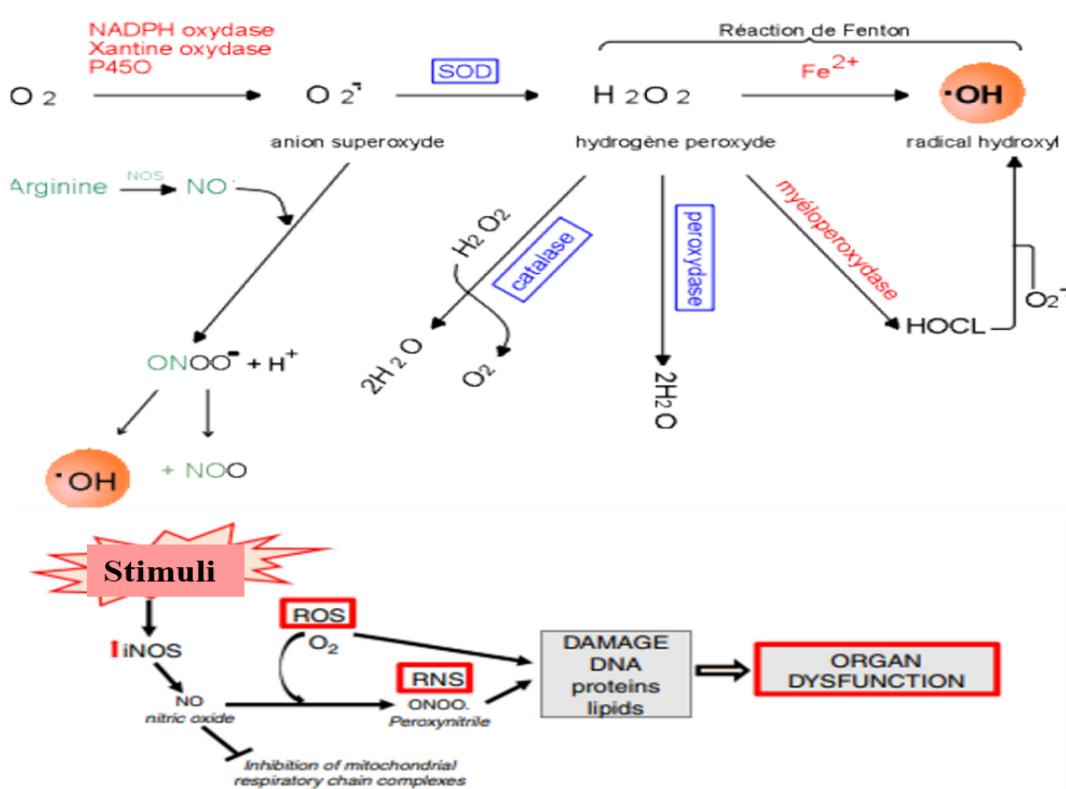


Figure 3. Production des espèces réactives de l'oxygène /nitrogène (ROS/RNS) et leur neutralisation par des antioxydants (Hierso, 2015 ; Sygitowicz et Sitkiewicz., 2021). •O₂⁻ : anion superoxyde, H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène, •OH : radical hydroxyl, ONOO⁻ : peroxynitrite, HOCl : acide hypochloreux, •NO : monoxyde d'azote.

Les RNS englobent principalement le radical monoxyde d'azote ($\bullet\text{NO}$) et le peroxynitrite (ONOO $^-$). Le $\bullet\text{NO}$ est synthétisé par la NO synthase à partir de la L-arginine, en présence d'oxygène. Il forme avec l'anion superoxyde $\text{O}_2\bullet^-$ un puissant oxydant, le peroxynitrite (ONOO $^-$) (Shah et al., 2014 ; Phaniendra et al., 2015).

***CHAPITRE II : MATERIEL ET
METHODES***

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche d'hygiène alimentaire et système assurance qualité (HASAQ) de l'École Nationale Supérieure Vétérinaire (ENSV) d'Alger, durant une période de 1 mois du 03 Mai au 02 juin 2025. Ce travail de recherche a porté sur :

- La caractérisation chimique de l'extrait aqueux de la partie aérienne *d'Artemisia herba-alba*.
- L'évaluation des activités biologiques, notamment les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes de cet extrait.
- L'identification *in silico* des cibles moléculaires potentielles associées aux composés bioactifs présents dans l'extrait.

II.1. Matériel

II.1.1. Matériel non biologique

La verrerie, les appareillages, les solutions et réactifs utilisés dans cette étude sont résumés dans l'**annexe**.

- Carraghénane.
- Diclofénac sodique

II.1.2. Matériel biologique

La présente étude a été réalisée *in vivo* à l'aide d'un modèle animal d'œdème plantaire induit par la carraghénine chez les rats blancs.

II.1.2.1. Extrait aqueux *d'Artemisia herba-alba*

L'extrait aqueux de la partie aérienne *d'Artemisia herba-alba* (armoise blanche) a été gracieusement fourni par le Pr Zaouani du laboratoire de recherche en Hygiène Alimentaire et Système Assurance Qualité (HASAQ) de l'École Nationale Supérieure Vétérinaire (ENSV).

II.1.2.2. Animaux

Notre étude *in vivo* a été réalisée sur des rats mâles albinos de souche Wistar « *Rattus norvegicus* » (n=15), âgés de 10 à 14 semaines (230-350g), fournies par l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA, Kouba, Alger).

Les rats ont été acclimatées à l'environnement de l'animalerie de l'École Nationale Supérieure Vétérinaire avec une température moyenne de 25 °C, une humidité ambiante et une photopériode de 12h/12h lumière/obscurité. Le régime alimentaire se limitait à un aliment granulé (glucides 49,80% ; protéines 34.50% ; lipides 10% et complexe minéral vitaminé : 5.70%) et à de l'eau du robinet. Les rats ont eu accès libre à l'alimentation et à l'eau « *ad libitum* ».

Toutes les expériences ont été menées conformément aux normes d'éthiques décrites dans le guide « Care and Use of Experimental Animals » et à la législation Algérienne de la protection des animaux d'expérimentations utilisées à des fins scientifiques [loi n°12-235/2012; Décret exécutif n° 10-90].

II.2. Méthodes

II.2.1. Préparation de l'extrait aqueux

Les parties aériennes de la plante d'*Artemisia herba-alba*, récoltées dans la région de Djelfa, réputée pour sa flore médicinale adaptée aux conditions climatiques arides, ont été séchées à l'ombre pendant au moins sept jours, puis broyées à l'aide d'un broyeur électrique afin d'obtenir une poudre fine.

Pour la préparation de l'extrait aqueux, 100 g de poudre végétale ont été mélangés à 1000 mL d'eau distillée. Le mélange a été chauffé à 50 °C pendant 30 minutes sous agitation à l'aide d'une plaque chauffante équipée d'un agitateur magnétique. Après filtration sur papier Whatman pour éliminer les résidus solides, l'extrait obtenu a été concentré à l'aide d'un rotavapeur à 50 °C, puis placé dans une étuve à la même température pendant environ 15 jours jusqu'à obtention d'un extrait sec. Ce dernier a été conservé à 4 °C jusqu'à son utilisation.

II.2.2. Screening phytochimique de l'extrait aqueux

Le screening phytochimique d'un extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* repose sur une série de tests qualitatifs visant à détecter la présence de différents groupes de composés chimiques (métabolites secondaires) dans l'extrait. Ces tests utilisent des réactions spécifiques de coloration, de précipitation ou d'indice mousse pour identifier des familles de molécules telles que les alcaloïdes, flavonoïdes, tanins, saponines, quinones, et autres composés bioactifs (**Boudjema et al., 2021**).

L'objectif principal de ce screening est de caractériser les groupes chimiques présents dans l'extrait aqueux afin d'expliquer ou de prédire ses effets thérapeutiques et

pharmacologiques potentiels. Cette étape est essentielle pour orienter les recherches sur les propriétés biologiques (anti-inflammatoire, antioxydante, antifongique, ...) de la plante et pour identifier les principes actifs responsables de ces effets.

Préparation de l'infusé

Afin de réaliser le screening phytochimique, une infusion aqueuse a été préparée en ajoutant 100 mL d'eau distillée bouillante à 10 g de poudre d'*Artemisia herba-alba*. Le mélange a été laissé en infusion pendant 15 minutes, puis filtré à l'aide d'un papier filtre. Après filtration, un infusé à 10% est obtenu ((**Boudjema et al., 2021**)).

Plusieurs tests qualitatifs ont été réalisés afin de détecter la présence des composés photochimiques notamment : les anthocyanes, les leucoanthocyanes, les flavonoïdes, les saponines, les tanins, les alcaloïdes, et les coumarines.

Test des anthocyanes (test à l'ammoniaque)

Les anthocyanines sont des pigments hydrosolubles appartenant à la grande famille des flavonoïdes (polyphénols). Elles sont responsables des couleurs rouges, violettes et bleues observées dans de nombreuses fleurs, fruits et feuilles (ex. : raisins, myrtilles, cerises, chou rouge) (**Khoo et al., 2017**).

Les anthocyanines changent de couleur en fonction du pH. Lorsque l'on ajoute une base faible comme l'ammoniaque (NH_4OH , 0,5 N) à une solution contenant des anthocyanines, le pH augmente, ce qui provoque un changement de couleur, généralement vers le bleu ou le vert.

A 5 ml d'infusé, rajouter quelques gouttes de l'ammoniaque (NH_4OH 0,5 N). La réaction donne une coloration bleue en présence des anthocyanes (**Harborne, 1998**).

Test des leuco anthocyanes

Les leuco anthocyanes (ou leuco anthocyanidines) sont bien décrits comme des précurseurs incolores des anthocyanines, appartenant aux flavonoïdes. Ils se transforment en anthocyanidines colorées sous l'effet de la chaleur et d'un milieu acide (**Harborne, 1998**).

A 5 ml d'infusé, rajouter 4 ml d'alcool chlorhydrique (éthanol 96%, eau distillée, HCl concentré à des volumes égaux), l'ensemble est chauffé en bain marie à 50°C pendant quelques minutes. Une coloration rouge cerise se développe en présence des leuco anthocyanes (**Guevara, 2005**).

Test des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont une vaste classe de composés phénoliques présents dans les plantes, appartenant à la famille des polyphénols. Ils comprennent plusieurs sous-classes, notamment les flavones, flavonols, flavanones, anthocyanines, etc. Ces composés jouent un rôle important dans la défense des plantes, et sont reconnus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cardioprotectrices chez l'homme (**Tiwari et al., 2011**).

Le test de détection des flavonoïdes a été réalisé selon le protocole de Shinoda modifié. Il repose sur la formation de complexes colorés entre les flavonoïdes et les métaux en milieu acide. Ainsi, 5 mL d'infusé ont été mélangés à 5 mL d'un alcool chlorhydrique (mélange à parts égales d'éthanol 96 %, d'eau distillée et d'HCl concentré), puis additionnés de quelques copeaux de magnésium (ou de zinc) et de 1 mL d'alcool isoamylque. L'apparition d'une coloration rouge cerise (flavonols), orange (flavones) ou rouge violacé (flavanones) indique la présence des flavonoïdes (**Harborne, 1998 ; Trease et Evans., 2002**).

Test des saponines

Les saponines sont des glycosides naturels largement présents dans les plantes. Leur structure est composée d'une partie hydrophile (sucre) liée à une partie lipophile (aglycone, appelée saponogène), ce qui leur confère des propriétés tensioactives. Elles sont ainsi capables de réduire la tension superficielle de l'eau, formant une mousse stable. Les saponines sont connues pour leurs activités biologiques variées, notamment antimicrobiennes, hémolytiques, expectorantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices (**Tiwari et al., 2011**).

Les saponines sont des glycosides naturels caractérisés par leur capacité à produire une mousse stable lorsqu'elles sont agitées dans une solution aqueuse. Cette propriété est due à leur structure amphiphile, qui leur confère une activité tensioactive. Le test de détection a consisté à introduire 10 mL d'infusé dans un tube à essai, suivi d'une agitation longitudinale pendant 15 secondes (2 agitations par seconde). Après un repos de 15 minutes, la présence d'une mousse stable d'au moins 1 cm de hauteur a été interprétée comme une indication positive de la présence de saponines (**Harborne, 1998 ; Edeoga et al., 2005 ; Tiwari et al., 2011**).

Test des tanins

Les tanins sont des polyphénols végétaux connus pour leur capacité à former des complexes avec les protéines et les métaux. Ils sont connus pour leur usage traditionnel comme agents antidiarrhéiques, hémostatiques et antimicrobiens. Leur détection a été réalisée à l'aide du test au chlorure ferrique ($FeCl_3$). Pour cela, 5 mL d'infusé ont été mélangés à quelques gouttes de $FeCl_3$ à 5 %. L'apparition d'une coloration bleu noirâtre a été interprétée comme une réaction

positive, indiquant la présence de tanins hydrolysables (**Makkar et Becker, 1996 ; Harborne, 1998**).

- Tanins catéchétiques

15 ml d'infusé sont additionnés à 7 ml de réactif de Stiasny. La réaction donne une coloration rouge en présence des tanins catéchétiques (**Evans et al., 1989**).

- Tanins galliques

A 5 ml d'infusé rajouter 2g d'acétate de sodium et quelques gouttes de FeCl_3 . La réaction donne une coloration bleu foncé en présence des tanins galliques (**Evans et al., 1989**).

Test des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés organiques azotés d'origine naturelle, largement distribués chez les plantes et dotés d'importantes propriétés pharmacologiques ((analgésiques, antipaludiques, anticancéreux, neurotoxiques...)). Leur détection a été réalisée par le test au réactif de Dragendorff, basé sur la formation d'un complexe coloré. Pour cela, 10 g de poudre ont été mis à macérer dans 50 mL d'acide sulfurique (10 %) pendant 24 heures à température ambiante. Après filtration et rinçage, 1 mL du filtrat a été mélangé à 5 gouttes de réactif de Dragendorff. L'apparition d'une coloration orangée a confirmé la présence d'alcaloïdes (**Sofowora, 1993 ; Wagner et Bladt, 1996 ; Harborne, 1998**).

Test des quinones libre

Les quinones libres sont des composés aromatiques oxydés jouant divers rôles biologiques dans les plantes, notamment en tant qu'antimicrobiens ou pigments. Leur détection a été effectuée par une réaction alcaline, consistant à ajouter quelques gouttes de NaOH (1N) à un extrait éthanolique préparé par macération de 1 g de poudre dans 30 mL d'éthanol pendant 24 h. L'apparition d'une coloration rouge, jaune ou violette a été interprétée comme une réaction positive révélant la présence de quinones libres (**Harborne, 1998 ; Tiwari et al., 2011**).

Test des coumarines

Les coumarines sont des composés lactoniques naturels appartenant à la famille des benzopyranones, largement distribués dans le règne végétal. Ils sont connus pour leurs propriétés anticoagulantes, antimicrobiennes, antioxydantes, anti-inflammatoires. Pour les détecter, 2 g de poudre végétale ont été extraits avec 20 mL d'éthanol à 98 % par chauffage à ébullition pendant 15 minutes. Après filtration, 3 mL du filtrat ont été traités avec 10 gouttes de KOH (10 %), suivis de quelques gouttes de HCl (10 %). L'apparition d'un trouble a été

interprétée comme une réaction positive indiquant la présence de coumarines (**Harborne, 1998; Evans, 2009**).

Test des glucosides

Les glucosides sont des composés naturels constitués d'un sucre lié à une molécule active (aglycone). Ils possèdent des activités antibactériennes, cardiotoniques, laxatives ou anti-inflammatoires, selon la nature de leur aglycone. Leur détection a été réalisée en ajoutant quelques gouttes d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4) à 2 g de poudre végétale. L'apparition d'une coloration rouge brique, suivie éventuellement d'une coloration violacée, a été interprétée comme une indication positive de la présence de glucosides (**Harborne, 1998 ; Trease et Evans, 2002**).

Test de l'amidon

L'amidon est un polysaccharide de réserve glucidique retrouvé dans de nombreuses parties des plantes. Son identification repose sur la formation d'un complexe coloré avec l'iode. Ainsi, 1 g de poudre végétale a été macéré dans 30 mL d'eau chaude pendant 1 h, puis filtré. Quelques gouttes de solution iodée ont été ajoutées au filtrat. L'apparition d'une coloration bleu foncé a confirmé la présence d'amidon (**Harborne, 1998 ; Trease et Evans, 2002**).

II.2.3. Activité anti-inflammatoire (*in vivo*)

II.2.3.1. Protocole expérimentale :

Le modèle d'œdème de la patte induit par la carraghénine (un polysaccharide sulfaté extrait des algues rouges) est l'un des tests les plus utilisés pour évaluer l'activité anti-inflammatoire d'un extrait de plante. L'injection de la carraghénine dans la face plantaire de la patte provoque un œdème. Une réduction du volume de l'œdème de l'extrait, comparée au contrôle, indique une activité anti-inflammatoire (**Winter et al., 1962**).

Les rats males ont été réparties en 3 groupes :

- **Groupe de témoin positif (carraghénine)** (n=5) : les rats ont reçu, par voie orale, 1 mL d'une solution physiologique par voie orale, 30 minutes avant l'induction de l'inflammation par la carraghénine. L'œdème a été induit par injection intra plantaire de 0,1 mL de la carraghénine à 1% dans la patte postérieure gauche des rats.
- **Groupe diclofénac (traitement de référence)** (n=5) : les rats ont reçu, par voie orale, une dose de 10mg/kg d'un anti-inflammatoire non stéroïdien le diclofénac sodique, préparé dans 1mL d'eau physiologique. Après 30 minutes l'œdème plantaire a été induit

par une injection intraplantaire de 0.1 mL de la carraghénine à 1% dans la patte postérieure gauche des rats.

- **Groupe traité par l'extrait aqueux d'*Artémisia herba-alba* (n=5)** : les rats ont reçu par voie orale 1 mL l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* à une dose de 200mg/kg préparée dans de l'eau distillée. L'œdème plantaire a été induit par la carraghénine à 1%, injectée à 0.1 mL dans la face plantaire de la patte postérieure gauche des rats (**Figure4**).

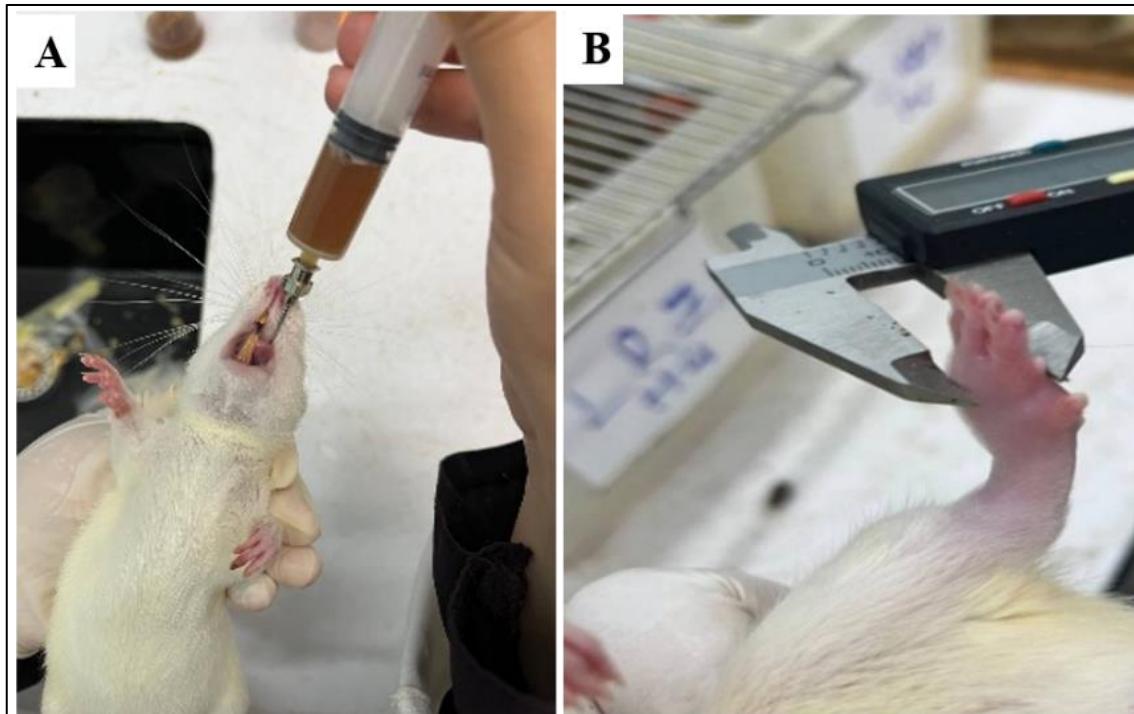


Figure 4. Traitement des rats et mesure de l'épaisseur de l'œdème. A : Administration de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* par voie orale, B : mesure du volume de l'œdème à l'aide d'un pied à coulisse.

L'œdème formé dans chaque groupe a été mesuré à l'aide d'un pied à coulisse à différents temps : 1h, 2h, 3h et 4h après l'injection de la carraghénane.

↳ **Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte**

L'importance de l'œdème a été appréciée par la détermination du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (% AUG) du rat.

$$\% \text{ AUG} = (D_n - D_0) \times 100 / D_0$$

- ❖ **D_n** : diamètre de la patte la i -ème heure après l'injection de la carraghénine.
- ❖ **D₀** : diamètre de la patte avant l'injection de la carraghénine.

↳ **Calcul du pourcentage d'inhibition de l'œdème (INH%)**

Le pourcentage d'inhibition (INH%) de l'œdème est calculé pour chaque groupe de rats traités par rapport au groupe témoin positif. Il est obtenu par la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} = (\% \text{AUG témoin} - \% \text{AUG traité}) \times 100 / \% \text{AUG traité}$$

II.2.4. Etude de l'activité antioxydante de l'extrait aqueux : piégeage du radical du DPPH :

Le pouvoir antioxydant des échantillons testés de l'extrait aqueux de la partie aérienne d'*Artemisia herba alba* a été mesurée *in vitro* par la technique de piégeage du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl). Il a été estimé par comparaison avec les pouvoirs antioxydants de la beta carotène (BC) et Vitamine C.

Le DPPH est un radical libre stable de couleur violacée qui absorbe à 517 nm. En présence de composés antiradicalaires, le radical DPPH est réduit et change de couleur en virant au jaune.

Dans ce test les antioxydants réduisent le diphényl picryl-hydrazyl ayant une couleur violette en un composé jaune, dont l'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans le milieu à donner des protons (Figure 5) (Majhenic et al., 2007).

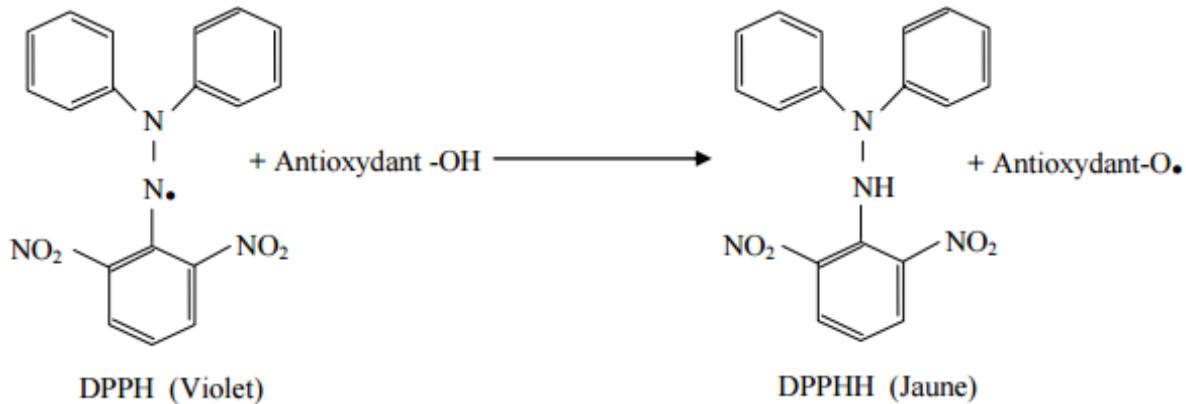


Figure 5. La réduction du radical DPPH• en DPPH-H.

L'effet de chaque extrait aqueux sur le DPPH est mesuré par la procédure décrite par Sanchez-Moreno et al, (1998). 0,5 g de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* sont mélangés avec 5ml de l'eau distillé et 1ml de diméthylsulfoxyde (DMSO) pour accélérer la solubilisation de l'extrait aqueux, après la dissolution totale on ajoute 44ml d'eau distillé de manière à obtenir 50ml de solution mère. Une série de dilution a été préparé à partir de la solution mère avec différentes concentrations de 0.125, 0.25, 0.375, 0.5, 0.625, 0.75, 0.875, 1, 1.125, 1.25 mg/mL.

Un volume de 1 mL de différentes concentrations de l'extrait est ajouté à 1 mL de la solution méthanolique de DPPH (0,004g dans 100 mL de méthanol) fraîchement préparée. Le contrôle négatif est préparé en parallèle en mélangeant 1000 mL de méthanol avec 1000 mL d'une solution méthanolique de DPPH à la même concentration utilisée.

Les contrôles positifs sont représentés par deux solution d'antioxydants standards ; l'acide ascorbique (20 mg dans 100 mL de méthanol) et la bêta-carotène ((20 mg dans 100 mL de méthanol) dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons et pour chaque concentration. Après incubation à l'obscurité pendant 30min et à température ambiante, la lecture des absorbances est effectuée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Tous les essais ont été effectués deux fois afin de vérifier la reproductibilité.

Les résultats sont exprimés en terme pourcentages d'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnel au pouvoir anti-radicalaire de l'échantillon. Le pourcentage de piégeage du radical est calculé selon l'équation suivante :

$$\text{% inhibition du DPPH} = [(A1 - A2)/A1] \times 100$$

- ❖ **A1** : absorbance du contrôle (solution du DPPH sans extrait).
- ❖ **A2** : absorbance en présence d'extrait.

L'IC50 (*inhibitory concentration 50%* ; concentration inhibitrice à 50 %) permet de calculer la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50 % des radicaux DPPH. Elle est calculée graphiquement par la régression linéaire des graphes tracés, pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des fractions utilisées.

II.3. Évaluation *in silico* des cibles moléculaires des composés actifs d'*Artemisia herba alba* :

Dans le cadre de cette étude, une approche *in silico* a été utilisée pour évaluer le ciblage moléculaire des principales molécules bioactives identifiées dans l'extrait aqueux de la partie aérienne d'*Artemisia herba alba*. Cette évaluation a été réalisée à l'aide de l'outil **SwissADME**, permettant une prédiction fiable des cibles moléculaires.

Les composés sélectionnés ont été identifiés à partir bases de données spécialisées **PubChem**. Les structures chimiques des molécules ont été obtenues aux formats **.sdf** ou **.mol** et converties en format **SMILES** pour l'analyse.

II.4. Etude statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Le logiciel GraphPadPrism v. 6.0 a été utilisé pour analyser les données.

Le test ANOVA unidirectionnel avec un test post hoc de Tukey est utilisé pour comparer les différences entre les groupes expérimentaux, avec $P<0,05$ étant considéré comme statistiquement significatifs.

Chapitre III Résultats et discussion

III.1. Résultats du Screening phytochimique de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*

L'analyse phytochimique qualitative a révélé que l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* est riche en métabolites secondaires bioactifs. Le screening réalisé a permis de détecter la présence de plusieurs groupes de composés connus pour leurs propriétés biologiques, en particulier les flavonoïdes, les tanins, les alcaloïdes les quinones libres, les coumarines et les glucosides. Les résultats sont résumés dans le tableau 2 (Annexe).

Tableau 2. Résultats du screening phytochimique de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*.

Composés	Résultats	Coloration
Anthocyanes	-	Absence de couleur bleue (brun foncé)
Leuco anthocyanes	-	Absence de couleur rouge rosé (orange)
Flavonoïdes	+	Présence de coloration orange
Tanins vrais	+	Présence de coloration bleu noirâtre
Tanins catéchétiques	+	Présence de coloration rouge
Tanins galliques	+	Présence de coloration bleue foncé
Saponines	-	Absence de mousse
Alcaloïdes	+	Présence de coloration orange
Quinones libres	+	Présence de coloration jaune
Coumarines	+	Présence de trouble
Glucosides	+	Présence de coloration rouge brique
Amidon	-	Absence de coloration bleue foncée

Les résultats du screening phytochimique montrent que l'extrait aqueux de la partie aérienne d'*Artemisia herba alba* renferme des flavonoïdes, des tanins (catéchétiques et galliques), des alcaloïdes, des quinones libres, des coumarines et des glucosides, ce qui explique son pouvoir thérapeutique et justifie leur utilisation très répandue. Ainsi les résultats montrent l'absence des anthocyanes, des leucoanthocyanes, des saponines et de l'amidon (Tableau 2).

Nos résultats concordent avec les résultats des travaux de **Boumedien et al.**, (2016) ; **Almi-Sebbane et al.** (2022), et Sakeyna et Alhusseini. (2024), qui ont montré que les phénols, les tanins, les stérols et triterpènes sont présents dans l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba*.

En effet, El **Hajli et al.** (2024) ont rapporté que l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* présente une teneur totale en polyphénols de 217,60 mg EAG/g d'extrait, en flavonoïdes de 43,59 mg EQ/g, et en tanins de 32,58 mg EAG/g. Bien que l'extrait éthanolique montre des concentrations plus élevées en composés phénoliques, l'extrait aqueux se distingue par une teneur particulièrement élevée en tanins spécifiques (31,58 mg EAG/L), mettant ainsi en évidence sa richesse en composés bioactifs hydrosolubles.

L'analyse chromatographique par RP-HPLC-UV (Chromatographie en phase liquide à haute performance en phase inverse) a permis d'identifier six composés majeurs dans l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* : l'acide hydroxybenzoïque (9,79 µg/mg), la rutine (3,18 µg/mg), l'acide gallique (1,15 µg/mg) et l'acide caféïque (0,39 µg/mg). La catéchine et l'acide syringique ont été également détectés, bien que leurs concentrations été trop faibles pour permettre une quantification précise.

La présence de ces composés bioactifs, en particulier des flavonoïdes et des tanins, reconnus pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, confère un intérêt pharmacologique certain à cet extrait. De plus, la détection d'un alcaloïde libre, capable de moduler divers processus biologiques, vient renforcer ce potentiel thérapeutique.

Cette richesse phytochimique corrobore avec les usages traditionnels d'*Artemisia herba-alba* en médecine populaire et soutient scientifiquement les recherches expérimentales visant à évaluer ses activités biologiques. La composition identifiée est en parfaite cohérence avec nos résultats et valide la pertinence de l'approche expérimentale adoptée, notamment pour explorer les effets antioxydants et anti-inflammatoires de l'extrait aqueux.

III.2. Résultats de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* a été évaluée à l'aide du modèle d'œdème aigu de la patte induit par la carraghénine chez des rats mâles albinos de souche Wistar. Les résultats de cette activité sont représentés dans la figure 6.

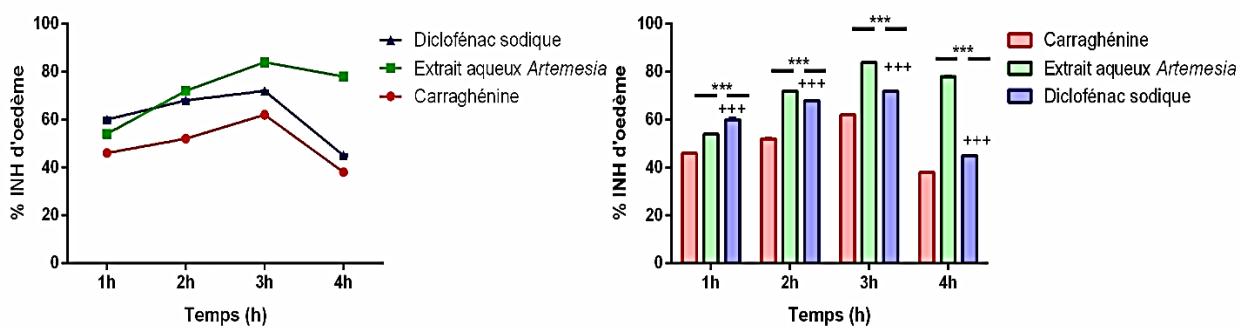


Figure 6. Activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux d'Artemisia herba-alba, dans les différents groupes de rats exprimé en pourcentage d'inhibition (INH%) de l'œdème. *P<0.001 vs groupe caraghénine, +++P<0.001 vs groupe extrait aqueux Artemesia.**

L'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* présente une activité anti-inflammatoire marquée, avec une efficacité comparable, voire supérieure à celle du diclofénac sodique, particulièrement entre 2 h et 4 h (Figure 6).

Le pic d'activité est atteint à 3 heures avec un taux d'inhibition de l'œdème de 84 %. Ce taux est nettement supérieur de celui du diclofénac sodique et de la caraghénine qui étaient de 72% et 62% respectivement. L'effet est durable avec l'extrait, avec une inhibition encore élevée (78 %) à 4 h, contrairement au diclofénac dont l'effet décroît nettement à cette même heure (45 %). Une réduction de pourcentage d'inhibition a été également observée dans le groupe caraghénine qui atteint 38% (Figure 6).

Les résultats obtenus illustrent l'évolution temporelle de l'œdème induit par la caraghénine, ainsi que l'efficacité comparable de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* et du diclofénac sodique dans l'inhibition de la réaction inflammatoire planteaire.

L'augmentation progressive de l'œdème reflète la phase aiguë de l'inflammation, caractérisée par un exsudat plasmatique et une infiltration cellulaire. Cette réponse est déclenchée par la libération précoce de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'histamine, la sérotonine et les kinines, suivie par une production accrue de prostaglandines et de cytokines, contribuant à l'intensification et à la pérennisation de l'inflammation.

Le traitement par le diclofénac sodique induit une inhibition de l'œdème dès la première heure (60 %), traduisant une action rapide du médicament. Ce résultat est cohérent avec le mécanisme d'action bien documenté du diclofénac, qui agit principalement par inhibition non sélective des enzymes cyclooxygénases (COX-1 et COX-2), entraînant une réduction de la synthèse des prostaglandines, médiateurs clés de l'inflammation aiguë (Cicala et Ianaro.,

2022; Vane et Botting., 2003). L'effet maximal est observé à la troisième heure (72 %), correspondant à la phase active de l'inflammation induite par la carraghénine, dominée par la production de prostaglandines et de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et IL-1 β (Posadas et al., 2021). Toutefois, une diminution notable de l'effet anti-inflammatoire est enregistrée à la quatrième heure (45 %), possiblement liée à la baisse de la concentration plasmatique du principe actif ou à une limitation de sa durée d'action, comme cela a été rapporté pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens à demi-vie courte (Ghosh et al., 2020).

Dans le groupe traité par l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*, une inhibition significative de la formation de l'œdème est observée dès la première heure (54 %), suggérant une action anti-inflammatoire relativement rapide. L'effet inhibiteur atteint son maximum à la troisième heure (84 %), surpassant celui observé avec le diclofénac sodique (72 %), ce qui met en évidence la forte activité biologique de l'extrait. Cette efficacité pourrait être attribuée à la richesse en composés phénoliques, flavonoïdes et tanins présents dans l'extrait, reconnus pour leur capacité à inhiber la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que les prostaglandines, le TNF- α et l'IL-1 β (Dabeek et Marra., 2019 ; Al-Mamoori et al., 2021). Park et al. (2008) ont montré que certains flavonoïdes inhibent la libération de l'histamine, tandis que Yin et al. (2008) ont démontré leur capacité à inhiber la formation de prostaglandines.

À la quatrième heure, l'inhibition reste élevée (78 %), indiquant un effet prolongé et suggérant la présence de principes actifs à cinétique d'action durable ou à libération progressive. Ces résultats confirment le potentiel anti-inflammatoire de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*, en accord avec les études antérieures ayant rapporté des effets similaires pour d'autres extraits de cette plante (Benmehdi et al., 2020 ; El Hajli et al., 2024).

Par ailleurs, les résultats montrent clairement que l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*, était supérieure à celle du diclofénac tout au long de la période d'observation. Elle met en lumière la stabilité remarquable de l'effet inhibiteur de l'extrait, ce qui suggère un potentiel thérapeutique intéressant pour une utilisation prolongée. Cette persistance d'action pourrait réduire la fréquence d'administration, contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) conventionnels qui nécessitent généralement des prises répétées en raison de leur demi-vie courte et de leur effet décroissant dans le temps (Ghosh et al., 2020 ; Moore et al., 2021).

Plusieurs études ont mis en évidence les propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices des extraits d'*Artemisia herba-alba* dans divers modèles pathologiques (**Abu-Darwish et al., 2015 ; Bouchara et al., 2021 ; de Aguiar et al., 2024**), ce qui concorde avec nos propres observations. En particulier, **Wahnou et al.** (2024) ont démontré l'efficacité d'*A. herba-alba* pour atténuer l'inflammation articulaire ainsi que le stress oxydatif.

Des études ont également mis en évidence une activité inhibitrice sur les récepteurs TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1) et TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), impliqués dans la transmission des signaux nociceptifs (liés à la douleur) et inflammatoires. Ceci suggère que certains composés actifs de l'extrait d'*Artemisia herba-alba*, agissent à la fois au niveau périphérique (réduction de l'œdème) et au niveau central (effet antinociceptif) (**Omar et al., 2021 ; Basbaum et al., 2022 ; González-Ramírez et al., 2023**)

Certains flavonoïdes sont également capables de moduler l'adhésion des monocytes (**García-Mediavilla et al., 2007**), d'activer les lymphocytes B (**Mookerjee et al., 1986**) ou d'inhiber la prolifération des lymphocytes T (**Middleton et al., 2000 ; Silva, 2004**), ce qui traduit un effet immunomodulateur complexe, potentiellement bénéfique dans les inflammations chroniques.

Ces résultats soutiennent les usages traditionnels de cette plante dans le traitement des affections inflammatoires et ouvrent des perspectives prometteuses pour le développement de formulations phytothérapeutiques à visée anti-inflammatoire, à condition de valider leur innocuité et leur efficacité dans des modèles précliniques et cliniques plus approfondis.

III.3. Résultats de l'activité anti-oxydant de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*

L'activité antioxydante de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* a été évaluée par le test DPPH et comparée à celle de la vitamine C et du bêta-carotène. L'activité antioxydante a été quantifiée par la valeur de l'IC50 (concentration inhibitrice à 50 %), qui représente la concentration nécessaire pour piéger la moitié des radicaux DPPH présents (**Annexe**). Les résultats sont illustrés dans le tableau 3.

Tableau 3. Les concentrations inhibitrices (IC50) de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* comparée à la Vitamine C, et au Béta Carotène.

Echantillon	IC50
Vitamine C	0,032mg/ml
Béta carotène	0,101mg/ml
<i>Artemisia herba alba</i>	0,345mg/ml

L'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba* a montré une IC50 de 0,345 mg/ml contre 0,032 mg/ml pour la vitamine C et 0,101 mg/ml pour le bêta-carotène. Ces résultats confirment que le pouvoir antioxydant de notre extrait est plus faible que celui des standards. Cela dit, plusieurs études ont montré que les valeurs d'IC50 des extraits végétaux peuvent varier fortement selon l'extrait. **Charif et Louizini** (2016) ont observé une IC50 de 0,329 mg/ml pour un extrait aqueux, tandis que la quercitrine, utilisée comme référence, avait une IC50 beaucoup plus faible (0,005 mg/ml). De même, **Boulanouar et Abdelaziz** (2014) ont trouvé des valeurs comparables avec une IC50 de 0,039 mg/ml. Neanmoins, des IC50 supérieurs ont été rapporté par **Ouna et al.** (2014) et **Rabita et al.** (2014) avec des IC50 respectives de 0,570 mg/ml et de 0,82 mg/ml.

Ces différences sont liées à plusieurs facteurs notamment la nature de la plante, son origine géographique, la période de récolte, la méthode d'extraction, et surtout sa richesse en composés antioxydants. Des auteurs ont souligné que la teneur en polyphénols et en flavonoïdes influence directement l'activité antioxydante (**Mariod et al., 2009**).

Les travaux de **Mohammed et al.** (2021) sur l'extrait méthanolique d'*A. herba-alba* obtenu par Soxhlet, puis fractionné par HPLC, ont montré différentes activités antioxydantes selon la fraction testée. La fraction III, riche en quercétine, avait une IC50 très proche de celle du standard (13,6 µg/ml contre 12,0 µg/ml). Les fractions IV et V, contenant de l'acide gallique, ont également montré une bonne activité (15,0 et 18,5 µg/ml), tandis que les fractions I et II, pauvres en groupes hydroxyles, avaient une activité plus faible (IC50 de 36,3 et 38,2 µg/ml).

Cela montre bien que la structure chimique des composés, notamment le nombre de groupes hydroxyles, joue un rôle essentiel dans la capacité à neutraliser les radicaux libres. Le choix du solvant est aussi très important : le méthanol est plus efficace que l'eau pour extraire certains polyphénols lipophiles comme la quercitrine et permet d'obtenir des extraits plus actifs.

L'efficacité des extraits méthanoliques s'explique donc par une meilleure solubilisation et récupération des composés antioxydants. Ainsi, la méthode d'extraction et le type de solvant utilisé peuvent influencer le pouvoir antioxydant d'un extrait végétal.

III.4. Résultats de l'analyse in silico de prédition des cibles moléculaires des molécules bioactives de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*

L'analyse prédictive des cibles moléculaires révèle que ces composés interagissent majoritairement avec les enzymes.

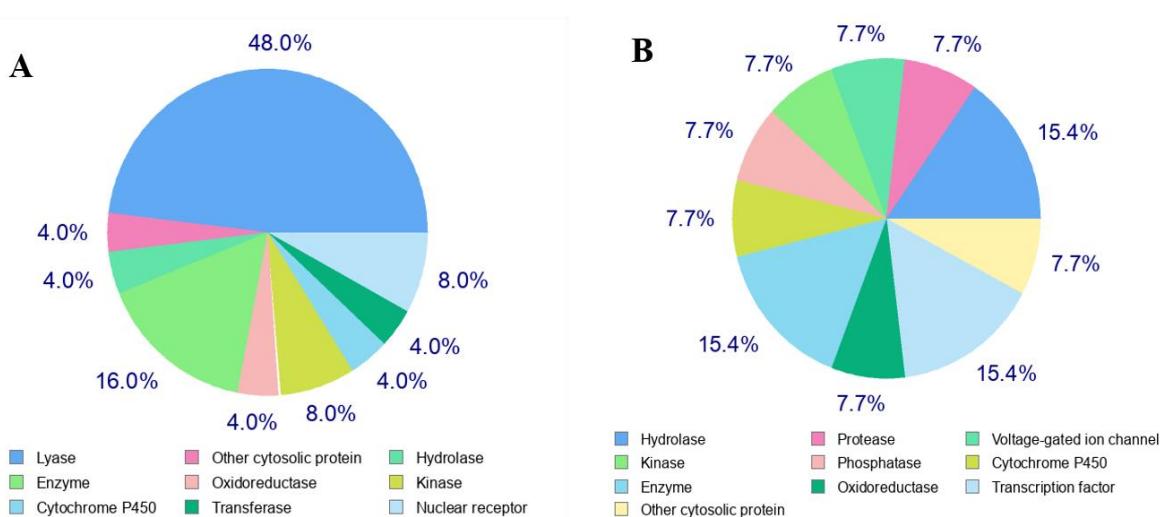


Figure 7. Cibles moléculaires des molécules bioactives de l'extrait d'*Artemisia herba-alba* par Swiss Target Prediction. A : Coumarine ; B : Quinone.

La coumarine agit principalement sur les enzymes métaboliques, notamment les lyases (48%), suggérant un rôle ciblé dans la régulation métabolique, la détoxicification ou l'activité hépatoprotectrice (16% enzymes, 4% cytochrome P450 et hydrolase) (Figure 7A). Ceci pourrait expliquer ses effets anti-inflammatoires, antioxydants et anticoagulants via la modulation enzymatique.

La quinone, quant à elle, présente un profil plus large, interagissant avec des protéines enzymatiques (15.4% hydrolases, 15.4% enzymes, 7.7% kinases et 7.7% protéase, 7.7% oxydoréductase), transcriptionnelles (15.4% facteurs de transcription) et membranaires (7.7% Canaux ioniques voltage dépendant). Ainsi les quinones peuvent agir sur les voies de signalisation transcriptionnelles (facteurs de transcription), la biogenèse enzymatique, et les canaux ioniques, ce qui pourrait expliquer ces effets : cytotoxiques, antimicrobiens, pro-oxydants, et antitumoraux (Figure 7B).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Ce travail a permis de mettre en lumière le potentiel thérapeutique de l'extrait aqueux des parties aériennes d'*Artemisia herba-alba*.

Le screening phytochimique a démontré la richesse de cette extrait en composés bioactifs tels que les flavonoïdes, tanins, alcaloïdes, quinones, coumarines et glucosides.

Les résultats obtenus ont montré que l'extrait aqueux d'*A. herba-alba* possède une activité anti-inflammatoire marquée, avec une inhibition significative de l'œdème de la patte induit par la carraghénine, atteignant un effet maximal à la 3^{ème} heure (84 %), supérieur à celui du diclofénac (72 %) et maintenu à 78 % à la 4^{ème} heure. Cette cinétique suggère une action prolongée, agissant à la fois sur les médiateurs précoces et tardifs de l'inflammation.

Les résultats de l'activité antioxydante suggèrent une capacité modérée de piégeage des radicaux libres ($IC_{50} = 0,345$ mg/mL), soutenant l'idée que l'effet anti-inflammatoire pourrait également être renforcé par une réduction de stress oxydatif, souvent associé à l'inflammation.

Enfin, l'étude *in silico* a révélé des interactions moléculaires prometteuses entre certains composés de l'extrait (coumarine et quinone) et des enzymes clés impliquées dans les processus inflammatoires et le stress oxydatif, telles que les lyases, hydrolases, protéases, kinases et oxydoréductases.

Dans l'ensemble, ce travail apporte un soutien scientifique solide à l'usage traditionnel d'*Artemisia herba-alba* en tant qu'agent anti-inflammatoire et antioxydant, tout en mettant en lumière son potentiel thérapeutique tangible en tant que ressource naturelle locale à valoriser.

En perspectives il serait intéressant de :

- Purifier et caractériser les composés bioactifs majeurs présents dans l'extrait aqueux d'*Artemisia herba-alba*, afin de mieux comprendre leurs contributions spécifiques aux activités biologiques observées (HPLC, LC-MS/MS).
- Etudier les mécanismes et les voies moléculaires impliquées dans les effets anti-inflammatoires et antioxydants, notamment par des analyses cellulaires et biochimiques.
- Évaluer la sécurité et la toxicité à long terme de l'extrait et de ses composés isolés, afin de garantir leur innocuité pour un usage thérapeutique.
- Développer des formulations pharmaceutiques ou nutraceutiques, visant à améliorer la biodisponibilité et l'efficacité des extraits d'*Artemisia herba-alba*.

REFERENCES

Références

1. Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., Hezmee, M. N. M., 2018. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World* 11, 627–635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
2. Al-Fatimi, M., 2021. Phytochemical and biological activities of *Artemisia herba-alba*. *Journal of Ethnopharmacology*. [DOI manquant, à vérifier].
3. Andersson, P.-B., Perry, V. H., Gordon, S., 1992. The acute inflammatory response to lipopolysaccharide in CNS parenchyma differs from that in other body tissues. *Neuroscience* 48, 169–186. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90347-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90347-5)
4. Basbaum, A. I., et al., 2022. TRPV1 in chronic pain: From nociception to neurogenic inflammation. *Nature Reviews Neuroscience* 23(6), 361–378. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00568-y>
5. Ben Hsouna, A., Ben Halima, N., Hamdi, N., 2020. Chemical composition and biological properties of *Artemisia herba-alba* essential oil from Tunisia. *Industrial Crops and Products*. [DOI manquant, à vérifier].
6. Blois, M. S., 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature* 181(4617), 1199–1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>
7. Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhaled, A., Ruberto, G., 2013. Herbalists and wild medicinal plants in M’Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey. *Journal of Ethnopharmacology* 148(2), 395–402. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.050>
8. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L., 2018. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* 9, 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
9. Dash, S. P., Gupta, S., Sarangi, P. P., 2024. Monocytes and macrophages: Origin, homing, differentiation, and functionality during inflammation. *Helix* 10, e29686. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29686>
10. Dewick, P. M., 2002. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach* (2nd ed.). John Wiley & Sons.

11. Edeoga, H. O., Okwu, D. E., Mbaebie, B. O., 2005. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology* 4(7), 685–688. <https://doi.org/10.5897/AJB2005.000-3127>
12. El-Hamid Mohamed, A. H., El-Sayed, M. A., Hegazy, M. E., Helaly, S. E., Esmail, A. M., Mohamed, N. S., 2010. Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herba-alba*. *Records of Natural Products* 4, 1–25. www.acgpubs.org/RNP
13. Evans, W. C., 1989. *Trease and Evans' Pharmacognosy* (13th ed.). Baillière Tindall, p. 471.
14. Funk, C. D., FitzGerald, G. A., 2007. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 50, 470–479. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318157f72d>
15. Galvão, I., Sugimoto, M. A., Vago, J. P., Machado, M. G., Sousa, L. P., 2018. Mediators of inflammation. In *Immunopharmacology and Inflammation* (pp. 3–32). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77658-3_1
16. García-Mediavilla, V., Crespo, I., Collado, P. S., Esteller, A., Sánchez-Campos, S., Tuñón, M. J., González-Gallego, J., 2007. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *European Journal of Pharmacology* 557, 221–229. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.014>
17. González-Ramírez, R., et al., 2023. TRPA1 as a potential target for pain and inflammation. *Pharmacology & Therapeutics* 248, 108493. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108493>
18. Guevara, B., 2005. *A Guidebook to Plant Screening: Phytochemical and Biological*. University of Santo Tomas Publishing House.
19. Harborne, J. B., 1998. *Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis* (3rd ed.). Springer Science & Business Media.
20. Hidar, S., Ghezlaoui-Bendi-Djelloul, B.-D., Abi-Ayad, L., Benaradj, A., 2024. Ethnobotanical study of an Asteraceae *Artemisia herba-alba* (Asso.) in Chott El Gharbi (Western Algeria). *Annals of “Valahia” University of Târgoviște. Agriculture* 16(1), 6–9. <https://doi.org/10.2478/agr-2024-0002>

21. Houmani, M., Houmani, Z., Skoula, M., 2004. Intérêt de *Artemisia herba-alba* Asso dans l'alimentation du bétail des steppes algériennes. *Acta Botanica Gallica* 151(2), 165–172. <https://doi.org/10.1080/12538078.2004.10514726>
22. Khoo, H. E., Azlan, A., Tang, S. T., Lim, S. M., 2017. Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & Nutrition Research* 61(1), 1361779. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1361779>
23. Kim, M. E., Lee, J. S., 2024. Molecular foundations of inflammatory diseases: Insights into inflammation and inflammasomes. *Current Issues in Molecular Biology* 46, 499–514. <https://doi.org/10.3390/cimb46010030>
24. King, T. C., 2007. Inflammation, inflammatory mediators, and immune-mediated disease. In Elsevier's Integrated Pathology (pp. 21–57). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04328-1.50008-5>
25. Mariod, A. A., Ibrahim, R. M., Ismail, M., Ismail, N., 2009. Antioxidant activity and phenolic content of phenolic rich fractions obtained from black cumin (*Nigella sativa*) seedcake. *Food Chemistry* 116, 306–312. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.02.051>
26. Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, T. C., 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews* 52, 673–751. <https://doi.org/10.1124/pr.52.4.673>
27. Mohammed, M. J., Anand, U., Altemimi, A. B., Tripathi, V., Guo, Y., Pratap-Singh, A., 2021. Phenolic composition, antioxidant capacity and antibacterial activity of white wormwood (*Artemisia herba-alba*). *Plants* 10(1), 164. <https://doi.org/10.3390/plants10010164>
28. Mookerjee, B. K., Lee, T. P., Logue, G. P., Lippes, H. A., Middleton, E., 1986. The effects of flavonoids on human lymphocyte proliferative responses. *Progress in Clinical and Biological Research* 213, 511–520.
29. Omar, S., et al., 2021. Artemisia species and their bioactive constituents: A review on anti-inflammatory and antinociceptive mechanisms. *Frontiers in Pharmacology* 12, 642532. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.642532>
30. Orliaguet, G., Gall, O., Benabess-Lambert, F., 2013. Nouveautés concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Pratique en Anesthésie Réanimation* 17, 228–237. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2013.08.002>

31. Palanisamy, S., Sellappa, C., Stella, C., 2010. Antioxidant properties of methanolic extract of *Dictyota batesiana* from south east coast of India. *Journal of Pharmacy Research* 3(12), 2974–2976.
32. Rodrigues Soares, C. L., 2023. Biochemical aspects of the inflammatory process: A narrative review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 168, 115764. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115764>
33. Silva, J. A. T. da, 2004. Mining the essential oils of the Anthemideae. *African Journal of Biotechnology* 3(12), 706–720. <https://doi.org/10.5897/AJB2004.000-2138>
34. Stone, W. L., et al., 2024. Pathology, Inflammation. PubMed [WWW Document]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521241/> (accessed 7.11.25).
35. Sugimoto, M. A., Vago, J. P., Perretti, M., Teixeira, M. M., 2019. Mediators of the resolution of the inflammatory response. *Trends in Immunology* 40(3), 212–227. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.01.007>
36. Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., Kaur, H., 2011. Phytochemical screening and extraction: A review. *International Pharmaceutica Sciencia* 1(1), 98–106.
37. Turk, J. L., 1989. A comparison of secretory epithelioid cells and phagocytosing macrophages in experimental mycobacterial granulomas. *British Journal of Experimental Pathology* 70, 589–596.
38. Wahnou, H., 2024. *Artemisia herba-alba*: Antioxidant capacity and efficacy in preventing chronic arthritis in vivo. PubMed [WWW Document]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38607503/> (accessed 7.11.25).
39. World Health Organization (WHO), 2023. Traditional Medicine Strategy 2023–2032. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240077126>

Annexes

Annexes

Matériel non biologiques



Cage contenant un lot des rats (photo personnelle).



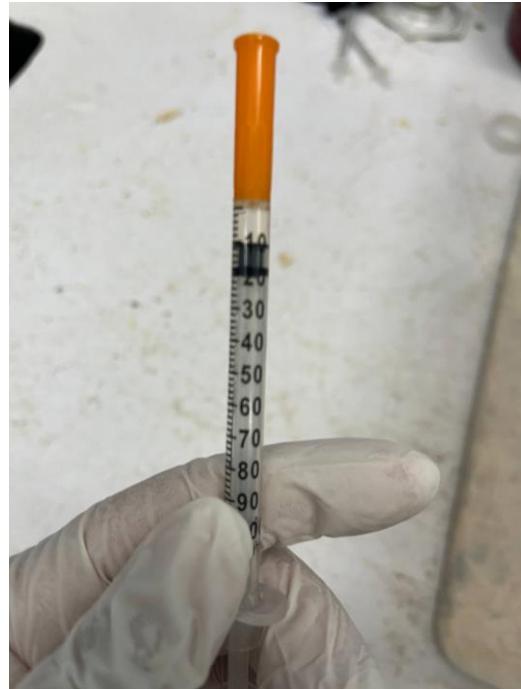
Extrait aqueux d'*Artemesia herba alba* (photo personnelle)



Solution de carraghénine préparé à 1% (photo personnelle)



Seringue de gavage (photo personnelle).



Seringue à insuline pour l'injection de la carraghéninne



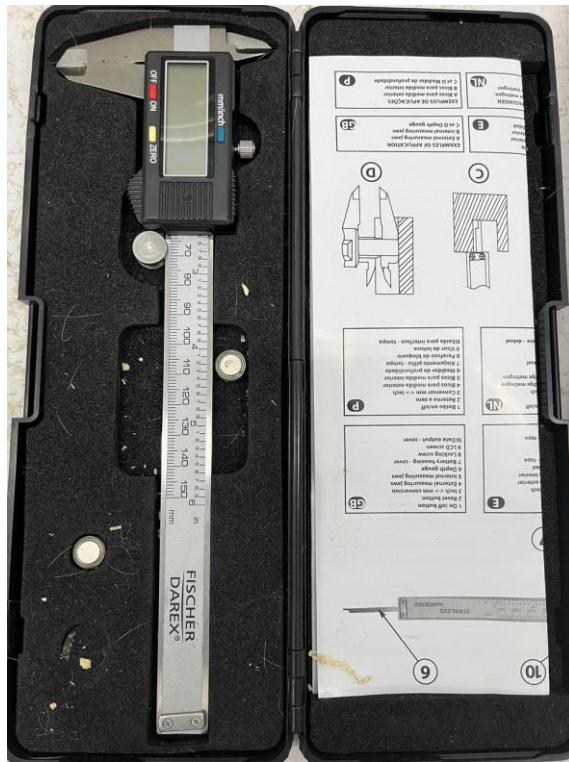
Eprouvette graduée (photo personnelle).



Bécher, boite de pétri (photo personnelle)



Balance (Photo personnelle).



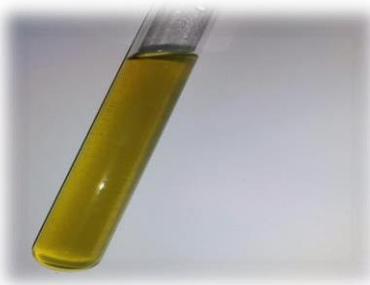
Pied à coulisse

Annexes .resultats et dissussion :

Tableau 5. Résultats du screening phytochimique de la partie aérienne de la plante étudiée.

Composés phytochimiques recherchés	Résultats des tests	Résultats
Anthocyanes	-	
Leucoanthocyanes	-	
Flavonoïdes	+	

	Tanins vrais	+	
Tanins	Tanins catéchétiques	+	
	Tanins galliques	+	
	Saponines	-	
	Alcaloïdes	+	
	Quinone libre	+	

Coumarine	+	
Glucoside	+	
Amidon	-	

(+) : Présent ; (-) : Absent.

Résultats de l'activité antioxydante

- **Bêta-carotène**

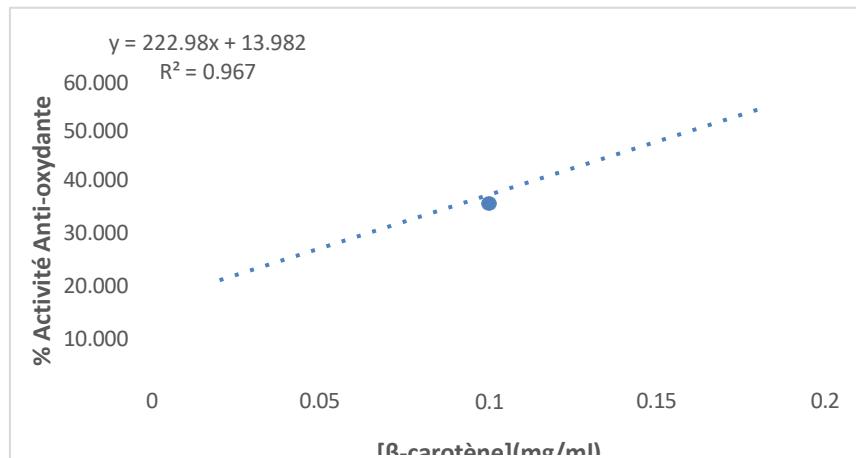


Figure 8. Courbe étalon du bêta-carotène

- **Vitamine C**

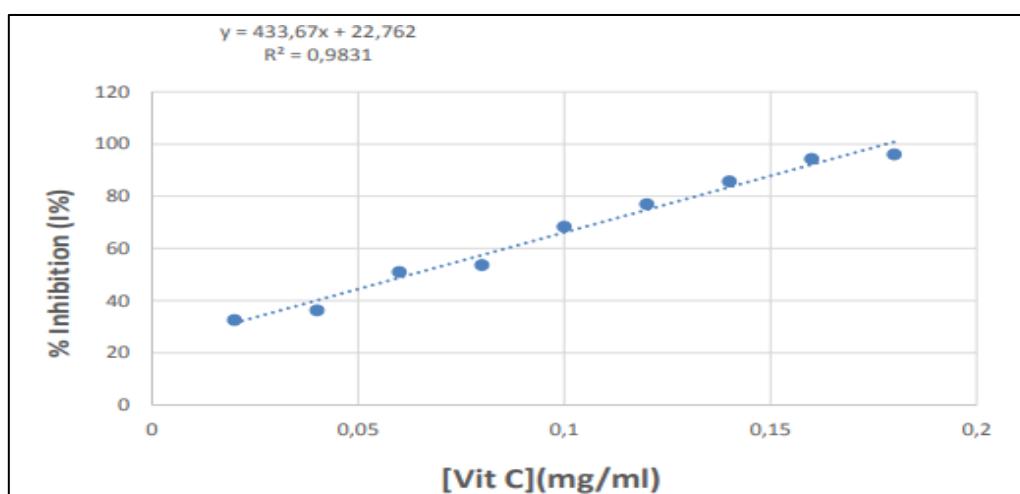


Figure 9. Courbe étalon de la vitamine C

République Algérienne Démocratique et Populaire ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire de fin d'étude

*En vue d'obtention du diplôme de Master
Option : Biologie moléculaire et cellulaire*

Thème :

**Etude de l'activité anti-inflammatoire d'un extrait de
plante autochtone chez le rat**

Réalisé par :

M^{elle} belkhiri achouak.

et

M^{elle} attache chaima.

Soutenu le 03/07/2025

Devant le jury composé de :

avis favorable

Pour Sour 

<i>Pr. BENCHABANE Sarah</i>	<i>Pr</i>	<i>Présidente</i>	<i>Université de Blida 1</i>
<i>Dr. SOUR Souad</i>	<i>MCA</i>	<i>Examinateuse</i>	<i>Université de Blida 1</i>
<i>Dr. RAHIM Ibtissem</i>	<i>MCA</i>	<i>Promotrice</i>	<i>Université de Blida 1</i>
<i>Dr. LAFRI Imene</i>	<i>MRA</i>	<i>Co-promotrice</i>	<i>Université de Blida 1</i>
<i>Pr Zaouani Mohamed</i>	<i>Pr</i>	<i>Invité</i>	<i>ENSV</i>