

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 et formulation d'un
anti-inflammatoire à base de
résine

Présenté par :

M^{elle}: BELKAS Maroua

M^{elle}: MERROUCHE Zakia

Encadré par :

M^{eur} : BOUTOUMI Hocine

Année universitaire 2019/2020

Table des matières

Table des matières

ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

GLOSSAIRE

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1 :Présentation des plantes

I.1	La résine	1
I.1.1	Définition :	1
I.1.2.	Provenance :	1
I.1.3	HISTORIQUE :	3
I.1.3.1	Usage par l'homme :	4
I.1.3.2	Usage par la faune sauvage.....	5
I.1.4	Présentation :	5
I.1.5	Type de résine :	6
I.1.6	Caractéristique de la résine naturelle :	7
I.1.7	Composition :	7
I.1.8	Utilisation de la résine :	8
□	Résine synthétiques :	8
□	résine naturelle:	8
□	résine pour l'industrie:	9
I.2	Oliban :	9
I.2.1	Définition du nom oliban :	9
I.2.2	Origine et distribution géographique :	9
I.2.3	Production d'oliban :	10
I.2.4	Historique :	10
I.2.5	Utilisation et propriétés :	11
I.3	Schinus molle	12
I.3.1	L'origine :	12
I.3.2	Historique :	12
I.3.3	Description :	12
I.3.4	Propriétés de schinus molle :	13
I.4	Boswellia serrata	14

I.4.1.	L'origine :	14
I.4.2.	L'utilisation dans l'historique	14
I.4.3.	Composition chimique	15
I.4.4.	Les acides boswelliques	16
CHAPITRE 2 : ACTIVITEE ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANTI-BACTERIENNE		
II.1.	Activité anti inflammatoire :	18
II.1.1.	Rappel sur l'inflammation	18
II.1.2.	Les anti-inflammatoire non stéroïdes (AINS)	18
II.1.3.	La voie des cyclooxygénases	19
II.1.4.	La voie des lipoxygénases	19
II.2.	Les antibiotiques	20
II.2.1	Historique.....	20
II.2.2.	Définition :	20
II.2.3.	Cible d'action.....	20
II.2.4.	Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides :	21
□	Les notions de CMI/CMB :	21
II.2.5.	Le choix d'un antibiotique :	22
II.2.6.	Résistance aux antibiotiques	23
II.2.7.	Mécanismes biochimiques de la résistance	23
CHAPITRE 3 : SYNTHESE Bibliographique		
III.1	Extraction D'AKBA :	26
III.1.1	Introduction	26
III.1.2	Les modes opératoires :	26
III.1.3	Résultats et discussions :	27
III.2	L'activité anti-inflammatoire des différents extraits de résine.....	33
III.2.1	En 1993 :	33
III.2.2	Etude en 1999 Les espèces de <i>Protium</i> :	33
III.2.3	Etude en 2014 sur <i>comophora molmol</i>	35
III.2.4	Etude en 2009 <i>Boswellia serrata</i>	36
III.2.5	L'effet d'AKBA sur 5-LOX :	37
III.2.6	Etude en 2017 sur <i>Vateria indica</i> :	38
III.2.7	Etude sur <i>boswillia serrata</i> en 2020	38
III.3	L'activité antibactérienne des différents extraits de résine	39
III.3.1	Etude en 2013 :	39

III.3.2 Etude en 2017 :	42
CHAPITRE 4 : MODELE DE FORMULATION d'AKBA	48
VI.1 Formulation	49
VI.2. Test de toxicité aiguë :	49
VI.3. Conception expérimentale	49
VI.4. Résultats et discussion :	49
Conclusion	52

ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

AINS	:	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AKBA	:	Acide 3-O-acétyl-11-céto- β -boswellique
AIS	:	Anti-inflammatoires stéroïdiens
B. Carterii	:	<i>Boswellia Carterii</i>
B. subtilis	:	<i>bacillus subtilis</i>
C. molmol	:	<i>Comophora molmol</i>
C. myrrha	:	<i>Commiphora myrrha</i>
CMB	:	Concentration minimale bactéricide
CME	:	Extrait de <i>Comophora molmol</i>
CMI	:	La concentration minimale d'inhibition
COX	:	Cyclo-oxygénase
COX-1	:	Cyclo-oxygénase 1
COX-2	:	Cyclo-oxygénase 2
E. coli	:	<i>Escherichia coli</i>
E. faecalis	:	<i>Enterococcus faecalis</i>
EBS	:	Extrait de <i>boswillia sertta</i>
F. assa	:	<i>Ferula assa-foeti</i>
KBA	:	L'acide 11-céto- β -boswellique
LOX	:	Lipoxygénase
LPS	:	Lipopolysaccharide
LPS	:	Lypopolysaccaride
M. luteus	:	<i>Micrococcus Luteus</i>
m/s	:	masse sur le volume
NO	:	Oxyde nitrique

O. turpethum	:	<i>Operculina Turpethum</i>
P. aeruginosa	:	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
P. roxburghii	:	<i>Pinus Roxburghii</i>
Pc	:	Poids Corporel
PG	:	<i>Protium Grandifolium</i>
PGD2	:	Prostaglandine D2
PGE2	:	Prostaglandine E2
PGH2	:	Prostaglandine H2
PHP	:	<i>Protium heptaphyllum</i>
PHT	:	<i>Protium hebetatum</i>
PL	:	<i>Protium lewellyni</i>
PS	:	<i>Protium strumosum</i>
RRMEs	:	Extraits méthanoïques riches en résine
S. aeruginosa	:	<i>Staphylococcus aureus</i>
S. aeruginosa	:	<i>Streptococcus pyogenes</i>
S. dysenteriae	:	<i>shigella dysenteriae</i>
S. typhi	:	<i>Salmonilla Typhi</i>
t-butanol	:	tert-butanol
Tr/min	:	Tour par minute
αBA	:	Acide α -boswellique (α BA)
βBA	:	Acide β -boswellique
UAE	:	Extraction assistant ultra-son

GLOSSAIRE

- Antibiotiques : Sont des substances chimiques naturelles ou de synthèses utilisées pour traiter les infections bactériennes.
- Analgésiques : Sont des médicaments qui prévient ou diminue la sensation de douleur.
- Antalgiques : Sont des médicaments destinés à soulager la douleur.
- 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.
- Phospholipase A2 (PLA2) : C'est une enzyme clé impliquée dans la libération de l'acide arachidonique de la membrane cellulaire.
- Cyclo-oxygénase (COX) : C'est une enzyme qui 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.
- 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.
- Lipooxygénase : C'est une enzyme intervient sur le métabolisme de l'acide arachidonique et induit la formation des leucotriènes : LTB4, LTC4, LTD4 et LTE4.
- 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.
- 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.

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 3.1</u> :	Comparaison entre les méthodes d'extraction d'BA.....	27
<u>Tableau 3.2</u> :	Effet de la CME sur le volume (mm) d'œdème induit par une solution de formol dans la patte arrière de rats (n = 5 rats)	36
<u>Tableau 3.3</u> :	Activité anti inflammatoire de l'extrait alcoolique dégâté de <i>Boswellia Serrata</i> sur l'œdème des pattes induit par arraghénine chez les rats.....	40
<u>Tableau 3.4</u> :	Concentration minimale inhibitrice (CMI) µg / ml de 60% de concentrations d'extraits d'eau et d'éthanol de <i>B. carterii</i> , <i>C. myrrha</i> et <i>F. assa-foetida</i>	44
<u>Tableau 3.5</u> :	Composants phytochimiques dans des extraits à 60% de concentration de <i>B. carterii</i> , <i>C. myrrha</i> et <i>F. assa-foetida</i>	45

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : Gommage.....	02
Figure I.2 : Résine Récoltée.....	03
Figure I.3 : Fossile.....	03
Figure 3.1 : L'effet de solvant sur le rendement de l'extraction.....	28
Figure 3.2 : L'effet de temps d'extraction sur le rendement.....	29
Figure 3.3 : L'effet du rapport de la suspension (eau + poudre de résine) avec le t- butanol sur le rendement d'extraction.....	30
Figure 3.4 : L'effet du rapport entre le soluté et le solvant sur le rendement de l'extraction.....	30
Figure 3.5 : L'effet du pH sur le rendement de l'extraction.....	31
Figure 3.6 : L'effet de l'Ammonium de sulfate sur le rendement de l'extraction.....	32
Figure 3.7 : L'effet de la température sur le rendement de l'extraction.....	33
Figure 3.8 : Zones d'inhibition produites par des extraits méthanoïques riches en résine de <i>Commiphora myrrha</i>	42
Figure 3.9 : Zones d'inhibition produites par des extraits méthanoïques riches en résine d' <i>Operculina turpethum</i>	42
Figure 3.10 : Zones d'inhibition produites par un méthanoïque riche en résine extraits de <i>Pinus roxburghii</i> aux concentrations testées.....	42

Remerciement

Tous d'abord nous nous remercier ALLAH de nos avoir donné le privilège et la chance d'étudier et de suivre le chemin de la science.

Au terme de ce travail nous tenons à exprimer nos vifs remerciements envers notre professeur et encadreur, Pr.

BOUTOUMI Hocine. Nous sommes honorées que vous avez accepté de nous superviser pour ce travail. Nous tenons à le remercier pour sa disponibilité, son encadrement, sa confiance et ses conseils avisés et pour le temps consacré à la relecture et à l'amélioration de ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent également aux membres de jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Nous n'oserons oublier de remercier tout le corps professoral de notre département pour le travail énorme qu'il effectue pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études.

Nos remerciements à toutes les personnes qui ont contribués de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

DEDICACES

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma profonde reconnaissance :

À MA CHÈRE ET TENDRE MERE WAFIA

Nul mot ne parviendra jamais à exprimer l'amour que je te porte. Ton amour, ta patience, ton encouragement et tes prières ont été pour moi le gage de la réussite. J'espère que ce travail soit à tes yeux le fruit de tes efforts et un témoignage de ma profonde affection. Qu'ALLAH te bénisse et t'alloue bonne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler.

À MON CHER PERE AMINE

Signe de fierté et d'honneur. Ce travail est le tien. Trouve ici toute mon affection et ma profonde gratitude pour toutes ces années de sacrifice pour moi.

À MON CHERE MARI SID AHMED, MON BEAU PERE NOREDINE, ET MA BELLE-MERE HAFIDA

Pour Leurs soutiens inconditionnels et leurs encouragements.

À MES FRERES AKRAM, RAMI, et MA PETITE SOEURE

Merci pour tes encouragements et pour tes bontés.

À MES PROCHES AMIES : HOUDA, SARRA, SELMA

MAROUA

DEDICACES

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma profonde reconnaissance :

« MES CHERES PARENTS »

Vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection pour vous, j'espère être à la hauteur de vos attentes. Puisse DIEU le tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.

À MA SŒUR SOUAD

Merci pour ton encouragement et pour ta bonté.

À MES FRERES MOHAMED ET NASSIM

En témoignage de la fraternité, avec mes souhaits de bonheur de santé et de succès.

À MES NEVEUX, AYA, AMEL, SAIF EDDINE

A MES PROCHES AMIES : AMINA, KHAWLA, MANEL, AMINA,
KENZA.

ZAKIA

Résumé :

L'objectif ciblé par ce présent travail, à savoir l'étude des activités anti inflammatoires des exsudats des plantes et en particulier celles des résines de *Boswellia serrata*, est largement repris dans la littérature. Tous les auteurs ont confirmés l'intérêt thérapeutique de l'encens Oliban appelé localement Louban et spécialement son activité anti-inflammatoire. Cependant, l'absence de cette résine localement et son prix élevé a été l'initiateur pour la substitution par une autre résine disponible comme celle du *Schinus molle*. Il faut aussi mentionner l'unanimité des applications anti-inflammatoires de résines étudiées dans la littérature consultée d'où l'opportunité offerte pour l'amélioration cette activité pharmacologique grâce à une mise en forme appropriée semi solide comparativement à un anti-inflammatoire de synthèse.

Mots clés :

Boswellia serrata, encens oliban, *Schinus molle*, anti-inflammatoire, forme Semi-solide

Summary

The objective of this presents work, namely the study of the anti-inflammatory activities of plant exudates, and in particular those of boswellia serrata resins, is widely covered in the literature.

All the authors confirmed the therapeutic interest of Oliban incense called locally louban and especially its anti-inflammatory activity. However the absence of this resin locally and its high price was the initiator for the substitution by another available resin like that of the soft schinus.

It should also be mentioned the unanimity of the anti-inflammatory applications of resins studied in the literature consulted hence the opportunity offered for the improvement of this pharmacological activity through an appropriate semi-solid shaping compared to an anti-inflammatory synthesis.

Key word:

Boswellia serrata, oliban incense, soft schinus, anti-inflammatory, semi-solid form.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة الخصائص الدوائية لراتنجات خاصة البخور منها. وأكد الباحثون جميعا القيمة العلاجية للبخور المسمى محليا اللبان وخاصة نشاطه المضاد للالتهابات. وقد ادى عدم وجود هذا الراتنج محليا وارتفاع سعره الى استبداله برا تنج اخر متوفر وهو الفلفل الكاذب. كما يجب ذكر ان جميع التطبيقات المضادة للالتهابات التي تمت دراستها من قبل قابلة للتحسين من خلال اعطائها شكل شبه صلب مناسب مقارنة بتوليف مضاد للالتهابات. الكلمات المفتاحية: الراتنجات, اللبان الفلفل الكاذب, شكل شبه صلب , نشاط مضاد للالتهابات.

INTRODUCTION GENERALE

L'apparition de nouvelles maladies et le changement climatique provoqué par l'intensification des activités industrielles poussent les scientifiques, chacun dans son domaine, à trouver des solutions pour protéger l'être humain et son environnement. Dans cette optique, l'industrie pharmaceutique, à travers ses spécialistes, investit dans la recherche de nouveaux principes actifs efficaces avec aucun effets secondaires. Les variétés structurelles de ces pharmacophores, très abondants dans la nature et principalement dans les plantes, constituent un réservoir inépuisable et naturellement renouvelable de médicaments. En plus, ces principes actifs à base de plantes, parfois appelé totum en phytothérapie, sont utilisés dans le traitement de toutes sorte de maladies existantes ainsi que les nouvelles formes d'infections et de maladie comme les cancers, le Sida et le Corona virus. Cependant, certaines maladies, comme l'inflammation, deviennent de plus en plus fréquentes et les médicaments existants, surtout de synthèse, ne donne pas l'effet escompté sans laisser des séquelles.

A cet effet, de nombreux travaux ont été entamés pour identifier et quantifier ces principes actifs d'origines végétales, surtout ceux d'activités anti-inflammatoires. Cependant, d'autre auteurs ont essayez d'expliquer le mécanisme d'interaction entre ces molécules extraites d'origines végétales et l'effet anti-inflammatoire [1-2] par contre les autres relie l'activité antioxydante et antiradicalaire [3-5] à l'activité anti-inflammatoire [6].

Pour rester dans le même axe, on s'est proposé dans notre travail d'étudier l'activité anti-inflammatoire de l'encens Oliban, des exsudats sécrétés par *Boswellia serrata* connu chez nous sous la dénomination Louban et d'élargir le travail à celle obtenue à partir du *Schinus molle*.

Enfin, le travail devrait être achevé par la formulation et l'analyse des résines sélectionnées sous leurs formes semi-solides.

Pour ce faire, le manuscrit de mémoire, après une introduction générale mettant en relief l'intérêt de ce travail, est entamé par une présentation des plantes, suivi de généralités et définitions des différentes sortes de résines. Ensuite, un chapitre a été dédié

aux activités anti-inflammatoires et antibactériennes des résines. Cependant, l'absence de la partie expérimentale est remplacée par un chapitre sous forme de synthèse bibliographique dans lequel les travaux relatifs au thème ont été parcourus et les résultats pertinents énumérés avec leurs interprétations. Enfin, le travail est achevé par une conclusion constituée des résultats de la synthèse bibliographique et des perspectives permettant de poursuivre ce travail dans l'avenir.

CHAPITRE 1 :
PRESENTATION DES PLANTES

I.1 La résine

I.1.1 Définition :

Une résine d'origine végétale peut être définie comme un mélange partiellement liposoluble de composés volatils et non volatils. Ces molécules sont des métabolites secondaires, habituellement exsudés soit à l'intérieur de la plante soit à sa surface, et peuvent avoir une importance pour les interactions en écologie. Leur structure peut être terpénique ou phénolique donnant ainsi des résines terpéniques ou phénoliques. Il existe une autre catégorie de substances résineuses dites fossiles comme l'ambre par exemple.[7]

Il existe d'autres définitions de résine comme :

Matière inflammable, grasse et onctueuse qui découle de certains arbres, tels que le pin, le sapin, le mélèze, le lentisque, le térébinthe, etc. ; celle des pins et de sapins, torche en résine.[8]

Terme générique désignant les exsudations solidifiées de certains végétaux.[9]

Substance collante qui provient d'espèces végétales. A titre d'exemple, la résine du sapin baumier et la gomme d'épinette. [10]

I.1.2. Provenance :

Sous cette appellation, les résines sont obtenues :

- soit par extraction alcoolique ou aqueuse.
- soit à partir d'exsudats, par des plantes (sapins, pins, cyprès) plus communément par les conifères ; sous forme de résine, oléorésines, gommes, baumes ou latex naturels. Mais tous les conifères ne produisent pas de résines : c'est par exemple le cas du Thuya Géant et du Tsuga de Californie. Et il existe en dehors des conifères, de nombreux autres végétaux sécrétant des résines : certains dragonniers (résines rouges appelées sang-dragon), les Burséracées (résines d'encens ou de myrrhe), le cannabis (résine utilisée comme drogue psychotrope), etc.

Le principe consiste à ouvrir une blessure entretenue dans l'arbre. Il, le pin par exemple, réagit par un écoulement de résine que l'on recueillait dans un pot en terre cuite. Les arbres éliminés lors des éclaircies sont gemmés à « mort ». On attend que le tronc atteigne 30 cm avant de placer les pots et on travaille sur un cycle de cinq ans.



Figure I.1 : Gommage

A partir du premier mars, le résinier peut piquer l'arbre en utilisant une petite hache. La résine se met à couler, mais au contact de l'air, elle cristallise. Le résinier est donc obligé de rouvrir la blessure. Lorsque les pots sont pleins, les femmes viennent récolter, en transvasant des pots de gemmes dans des bidons en tôle, des "escouartes", puis dans des barriques qui sont expédiées à la distillerie. Il y a cinq récoltes par année de gemmage, la dernière en novembre. Dès 1950, la projection d'acide sulfurique dans la plaie, augmente la récolte de 20%. Par an, un pin produisait 1,6 litre, jusqu'à 2 litres de résine.

On note également la gomme laque, sécrétée par un insecte « *Coccus lacca* », faisant exception par son origine animale.



Figure I.2 : résine récoltée

Les résines sont récoltées :

- soit à partir du végétal vivant (résines naturelles de récolte) comme par gemmage vue précédemment,
- soit recueillies à l'état fossilisé dans le sol (résines naturelles d'origine fossile), comme l'ambre jaune.



Figure I.3 : Fossile

I.1.3 HISTORIQUE :

L'utilisation humaine des résines végétales a une très longue histoire qui a été documentée dans la Grèce antique par Théophraste, dans la Rome antique par Pline l'Ancien, et en particulier dans les résines connues sous le nom d'encens et de myrrhe, prisées dans l'Égypte ancienne .C'étaient des substances très prisées et requises comme encens dans certains rites religieux.[13]

Depuis les tous premiers âges de l'histoire, les plantes et les produits végétaux ont été la principale source de nourriture, d'abri et de matériel de transport, de vêtements, de parfums, de saveurs et d'ingrédients de substances médicinales pour l'humanité. Dans ce contexte, les résines naturelles ont joué un rôle important. Elles ont été utilisées comme adhésifs, comme ingrédients de préparations cosmétiques, pour leur parfum dans les rituels quotidiens et les cérémonies religieuses, pour les matériaux de revêtement et pour leurs différents effets médicinaux.

Dans l'antiquité, les Hindous, les Égyptiens, les Babyloniens, les Assyriens, les Perses, les Romains, les Chinois et les Grecs ainsi que les peuples des vieilles civilisations américaines comme les Incas, les Mayas et les Aztèques utilisaient principalement des résines naturelles pour l'embaumement et l'encens dans les cérémonies culturelles. Ils croyaient que lorsque ces matériaux étaient en contact avec le feu, la fumée et le parfum qu'ils produisaient, non seulement apaiseraient leurs âmes, mais aussi leurs dieux. La combustion de ces résines naturelles s'imposa naturellement et prit une place importante dans leur vie culturelle. Ils brûlaient ces résines pendant les cérémonies de sacrifice ou dans leurs rituels quotidiens pour empêcher l'influence des mauvais esprits sur leurs âmes ainsi que pour honorer les morts ou les personnes vivantes. Les Indiens d'Amérique considéraient les plantes et les animaux comme leurs frères et sœurs. Selon eux, les plantes révélaient leurs secrets à travers la combustion de l'encens. Plus tard, au Japon, les gens écoutaient l'encens se consumer afin de purifier leur esprit et leurs pensées, et communiquer avec le transcendant.

L'usage de l'encensement, l'action de brûler de l'encens, qui est universel et sacré, a partout la même valeur symbolique : il associe l'humain à la divinité, le fini à l'infini, le mortel à l'immortel. En l'absence de frontière absolue entre le domaine médical et le domaine magico-religieux, il n'est pas étonnant que les compositions sacrées aient également des applications thérapeutiques. À l'origine, l'art de guérir avait des rapports étroits avec la religion, et l'association d'idée entre offrande, parfum et remède était évidente.[13]

I.1.3.1 Usage par l'homme :

La résine semble avoir été utilisée dès la préhistoire comme colle (pointes de flèches ou de lance) ou pour étancher les canoës par les Amérindiens d'Amérique du Nord. On l'a utilisé dans la confection des vernis en peinture et en protection des meubles. En Europe, elle était collectée, notamment dans les Landes en France, pour le gemmage par les

résiniers. On en extrait des huiles essentielles et elle a servi à parfumer le sucre de célèbres bonbons.[14]

I.1.3.2 Usage par la faune sauvage

À partir d'études faites dans le Jura vaudois, en 2003, l'Université de Lausanne a montré que la fourmi des bois (*Formica paralugubris*) sait profiter des propriétés antiseptiques de la résine de conifère (épicéa en l'occurrence). Alors que la vie sociale (forte promiscuité) et leur biotope exposent particulièrement cette espèce aux maladies, les chercheurs concluent en 2007 qu'en collectant cette résine (en boulettes de 7 à 8 mm de diamètre prélevées sur les troncs des épicéas ou au sol), et en la dispersant dans la fourmière, elles se défendent mieux contre bactéries et champignons pathogènes, ce qui leur permet de doubler leurs chances de survie (Les 8 fourmières étudiées (Jura vaudois) contenaient environ 70 reines assistées de milliers d'ouvrières. Les tests ont montré que les jeunes fourmis conjointement exposées à la résine et à *Pseudomonas fluorescens* ou au *Metarhizium* sont deux fois plus nombreuses à survivre. En l'absence de pathogène, la sève de conifère ne semble pas avoir d'effet positif ou négatif sur les fourmis). En laboratoire, la résine a effectivement inhibé le développement de deux pathogènes ubiquistes et courants dans l'environnement : la bactérie *Pseudomonas fluorescens* et le champignon *Metarhizium anisopliae*. On suppose que ce sont ses composés volatils (dont des terpènes) et d'autres composés oléiques qui sont en cause. Les fourmis des bois sont considérées comme très utiles dans l'écosystème forestier, mais il est encore trop tôt pour savoir si l'on peut ici parler de symbiose entre résineux et fourmis. Dans les années 1980, on avait déjà noté que certains oiseaux incluaient dans les matériaux de leur nid des végétaux émettant des substances volatiles à effets antiparasitaires. La « propolis », autre forme de résine, cette fois extraite par les abeilles des bourgeons et de certaines écorces d'arbres, pourrait avoir des fonctions similaires.[15]

I.1.4 Présentation :

Le mot résine vient du français résine , du latin *Resina* « résine », qui doit dériver ou est un apparenté du grec "*ῥητίνη* *rhētīnē*" « résine du pin », d'origine inconnue auparavant, bien que probablement non indo-européenne.[16]

Le mot «résine» a été appliqué dans le monde moderne à presque tous les composants d'un liquide qui prendront une finition de laque dure ou d'émail. Le vernis à ongles en est un exemple. Certaines "résines de coulée" et résines synthétiques (telles que la résine époxy), ont également reçu le nom de "résine". Certaines résines, molles, sont

appelées «oléorésines» et, lorsqu'elles contiennent de l'acide benzoïque ou de l'acide cinnamique, elles sont appelées baumes. Les oléorésines sont des mélanges naturels d'une huile et d'une résine; ils peuvent être extraits de diverses plantes. D'autres produits résineux dans leur état naturel sont un mélange avec de la gomme ou des substances mucilagineuses et appelés résines de gomme. Plusieurs résines naturelles sont utilisées comme ingrédients dans les parfums, par exemple, les baumes du Pérou et du tolu, l'élémi, le styrax et certaines térébenthines.[17]

I.1.5 Type de résine :

a. Résines synthétiques :

- **Résine de polyester :**

Appelée fibre glass dans plusieurs pays, cette résine est produite par la réaction d'acides organiques avec des alcools. La résine est composée de polyester insaturés et souvent de styrènes qui réduisent la viscosité de la résine. A l'état de base la résine est liquide/visqueuse, il faut y ajouter un catalyseur/durcisseur pour engendrer la réaction exothermique (dégagement de chaleur) qui va former des radicaux libres sur les liens insaturés et ainsi permettre à la résine de durcir et de devenir un plastique solide. La quantité de durcisseur nécessaire en général est de environ 1% à température ambiante; la meilleure température d'utilisation de ces résines étant généralement aux environs de 20°C.

- **Résine d'époxy :**

Aussi appelée 'fibre glass' dans plusieurs pays, cette résine est composée de monomères (ou polymères courts) avec un époxyde à une ou chaque extrémité qui doit aussi être mélangée avec un catalyseur pour engendrer la réaction qui permettra à la résine de durcir. De par sa structure chimique, les polymères sont très interconnectés ce qui rend l'époxy durcie plus résistante aux chocs que la résine de polyester. Cette résine est aussi liquide à l'état de base et nécessite un catalyseur pour la rendre solide. La quantité de durcisseur nécessaire en général dépend de l'époxy et de la température ambiante, en général ça peut varier de 20% à 50% de catalyseur.

- **Résines naturelles :**

Ces résines, contrairement aux résines synthétiques, ne nécessitent pas de catalyseur, ce qui rend aussi impossible le fait de rendre ces résines complètement dures. Pour faire des organites avec ces résines, il suffit de les chauffer pour les rendre plus liquides et de mélanger les copeaux de métal dedans et de laisser le mélange refroidir. Elles peuvent toujours fondre si la température ambiante devient trop élevée.

Ces résines peuvent provenir de beaucoup de sortes d'arbres et de plantes.

I.1.6 Caractéristique de la résine naturelle :

La résine peut être solide ou semi-fluide, elle est insoluble dans l'eau et dans l'éther de pétrole. Les conifères résineux produisent du colophane et de l'essence de térébenthine. Chimiquement, les résines sont un mélange complexe de composés secondaires terpénoïdes (notamment les acides résiniques) ou phénoliques.

La résine végétale est utilisée dans la fabrication des résines industrielles dans l'industrie du plastique.[18]

I.1.7 Composition :

La plupart des résines végétales sont composées de terpènes. Les composants spécifiques sont l'alphapinène , le bêta-pinène , le delta-3 carène et le sabinène , les terpènes monocycliques limonène et terpinolène , et de plus petites quantités des sesquiterpènes tricycliques , longifolène , caryophyllène et delta-cadinène .

Certaines résines contiennent également une proportion élevée d'acides résiniques. Les colophanes, en revanche, sont moins volatiles et consistent, entre autres, en diterpène.

Les grandes lignes de la composition chimique :

Les molécules constituant les résines correspondent à des mélanges :

- d'isoprènes (molécule à 5 atomes de carbone) plus ou moins combinés donnant diverses structures de la grande famille des terpènes.
- de composés phénoliques secondaires issus de la transformation des sucres produits lors de la photosynthèse.

La famille des terpènes correspond à la fusion de plusieurs molécules d'isoprène (C₅H₈ : la brique de base) mais les mécanismes réactionnels passent par d'autres précurseurs. On distingue par exemple :

* Les monoterpènes : Composés de deux unités isoprènes fusionnées, possèdent une structure acyclique, monocyclique, ou bicyclique). Il y en a plus de 900 connus ; citons le géraniol, l'eucalyptol, le menthol, le camphre)

* Les diterpènes: sont des molécules (à 20 atomes de carbone) élaborées à partir des unités isoprènes. Plus de 2700 diterpènes sont présents dans la nature. Citons l'acide abiétique ou la vitamine A..

* Les triterpènes sont des molécules (à 30 atomes de carbone) de structure tétracyclique ou pentacyclique. Plus de 1700 triterpènes sont présents dans la nature. Citons le squalène (dans l'huile de foie de requin mais aussi les végétaux).

D'autres terpènes encore plus complexes et élaborés existent. Exemple : les tétraterpènes à 40 atomes de carbones (le carotène) ou les polyterpènes (caoutchouc naturel [19]).

I.1.8 Utilisation de la résine :

- **Résine naturelle :**

Les résines végétales sont appréciées pour la production de vernis, d'adhésifs et de glacis alimentaires. Ils sont également prisés comme matières premières pour la synthèse d'autres composés organiques et fournissent des constituants d'encens et de parfum. La plus ancienne utilisation connue de résine végétale provient de la fin de l'âge de pierre moyen en Afrique australe où elle était utilisée comme adhésif pour le hachage d'outils en pierre.[20].

Les résines dures transparentes, telles que les copals, les dammars , le mastic et le sandarac , sont principalement utilisées pour les vernis et les adhésifs, tandis que les oléo-résines plus douces et odoriférantes (encens , élémi , térébenthine , copaiba) et les résines de gomme contenant des huiles essentielles (ammoniacum) , asafoetida, gamboge , myrrhe et scammonée) sont plus utilisés à des fins thérapeutiques, de la nourriture et de l'encens. La résine du pin d'Alep est utilisée pour aromatiser le retsina, un vin grec résiné.[21].

- **Résine synthétiques :**

De nombreux matériaux sont produits via la conversion de résines synthétiques en solides. Des exemples importants sont l'éther diglycidyle de bisphénol A, qui est une résine convertie en colle époxy lors de l'ajout d'un durcisseur. Les silicones sont souvent préparées à partir de résines de silicone par vulcanisation à température ambiante.

- **les résines pour l'industrie :**

Les résines possèdent certaines caractéristiques qui les rendent, depuis fort longtemps, attrayantes pour l'industrie et les applications sont très diverses. Leur faculté à durcir lentement en fait de très bons vernis (technique connue depuis le 9^e siècle). Leur insolubilité dans l'eau en fait un matériau très intéressant pour la préparation d'enduits d'étanchéité de navires ou de récipients en terre.

Une autre propriété intéressante des résines végétales est qu'elles sont solubles dans les alcalins et peuvent donner naissance aux savons (sels d'acides gras). ils sont obtenus par réaction entre NaOH et les grosses molécules d'acide gras contenus dans certaines résines (ex : acide abiétique).

Elles sont également employées en médecine (usage externe et interne) de par leur effet antiseptique et antibactérien et font toujours l'objet de nombreuses recherches pour l'ensemble de leur effet pharmaceutique.

Bien sûr, les résines riches en composés volatiles aromatiques sont employées dans l'industrie des parfums

I.2 Oliban :

I.2.1 Définition du nom oliban :

Plusieurs sources différentes définissent le mot oliban. Le mot latin « olibanum » apparaît dans un texte du XI^{ème} siècle et ce mot est d'origine grecque signifiant baume ou baumier (dictionnaire de Littré E). Il se rattache également aux termes "leban" ou "luban" en arabe.

Le mot encens vient du latin "incensum" qui signifie un objet allumé, brûlé. Aujourd'hui ce terme est souvent employé pour désigner toute résine parfumée dont l'odeur s'exhale surtout lors de la combustion et dont l'origine botanique est variée.

Le terme « encens » est réservé à une résine particulière qui est l'oliban, on parle alors d'encens vrai ou d'encens véritable [22]. Il s'agit plus exactement de la sécrétion issue de l'écorce de certain arbres de la famille des Burséracées et appartenant au genre Boswellia.

I.2.2 Origine et distribution géographique :

L'oliban est une oléo-gomme-résine exsudée par les espèces appartenant au genre Boswellia, famille de Burséracées. Cette famille comprend environ 700 espèces

distribuées en 18 genres.[23]. Actuellement, les principales espèces productrices sont *Boswellia serrata* au Nord-ouest de l'Inde, *B.sacra* en Arabie (sud Yémen, Oman), *B.frereana* espèce endémique au nord de la Somalie et *B.carteri*(considérée comme un synonyme de *B.sacra*)qui communément présente dans la corne de l'Afrique : nord de la Somalie, Soudan, Erythrée et Ethiopie. D'autre part, des qualités inférieures d'oliban proviennent d'une cinquième espèce, *B.papyrifera* rencontrée en Afrique Les adaptations aux environnements extrêmes devraient être responsables des différences observées par les botanistes entre ces espèces. L'appellation *Boswellia sacra* sera employée pour désigner l'espèce sud-arabique, tandis que pour l'espèce africaine, on parlera de *B.carteri* [24].

I.2.3 Production d'oliban :

La Somalie exploite *Boswellia bhau-dajiana*, mais surtout *B.carteri* et *B.frereana*.

Il a souvent été question d'encens, avec une certaine confusion d'ailleurs et sans raison scientifique, de *Boswellia* mâles ou femelles, alors que les fleurs sont toutes hermaphrodites. Bien que toutes les parties de la plante renferment de l'oliban en plus ou moins grande quantité, on l'extrait essentiellement de l'écorce du tronc ou des branches. Les gouttes de résine tombées à terre sont recueillies séparément et sont considérées comme de qualité inférieure [25].

Les renseignements concernant le calendrier des collectes de l'encens, c'est-à-dire l'intervalle entre les collectes et la périodicité des saignées, sont plutôt imprécis selon les sources (Hepper,1969 ; Babier,1982 ; Svoboda et al,2001).

Aujourd'hui, la Somalie est le plus grand exportateur d'oliban. Le transport maritime en partance de Somalie dessert de Yémen, l'Inde et le Brésil mais approvisionne également l'Europe vers la France, l'Allemagne et l'Italie [26].

I.2.4 Historique :

L'oliban est parmi les résines les plus importantes, utilisées à travers l'histoire. A présent, l'usage de la résine oliban est réduit. Considéré jadis comme un produit précieux, l'oliban est connu depuis la plus haute antiquité, par des peintures et gravures, datés vers 1600 av. J-C, découvertes dans le temple égyptien de Deir-el-Bahari qui décrivent le commerce entre les Egyptiens et les peuples voisins.Ce produit n'existait pas en Egypte, mais il a été importé. Pour le traducteur de hiéroglyphes J.Dumichen, ces produits arrivaient en Egypte en provenance d'Arabie. D'autre auteurs, comme Hildebrandt(1978),

pensent qu'une telle origine est peu probable, le nord de la Somalie semblant plus certain [27].

Le commerce de l'oliban s'est élargi grâce aux phéniciens, grands navigateurs de l'Antiquité, qui ont d'abord fait connaître aux peuples sur lesquels ils exerçaient leur puissance, puis l'ont introduit dans différents pays avec lesquels ils ont eu des accords commerciaux. Les Perses, Sumériens et Assyriens l'ont utilisé pour leurs rituels funéraires bien avant les civilisations grecques et romaines.[28]. Les Chinois l'ont découvert en même temps que d'autres résines ramenées par les Arabes, comme la myrrhe et le styrax. L'encens se nomme ju-siang en chinois, c'est-à-dire « parfum de lait ».

La valeur de l'encens était identique à celle de de l'or et d'autres produits rares. Selon l'histoire biblique, les rois mages en ont fait présents à Jésus lors de leur venue à Bethléem. L'histoire garde plusieurs exemples où l'oliban était utilisé en guise d'offrande à une tribu ou aux plus grands souverains du monde de l'Antiquité. L'encens était un produit très réputé et précieux, un vrai cadeau de la nature.

I.2.5 Utilisation et propriétés :

Les domaines d'utilisation de l'oliban sont variés. L'utilisation religieuse date de l'Antiquité. De façon générale, l'utilisation des résines naturelles a été très importante et répandue dans les rituels religieux, adoptées par les grecs, puis les romains. On les brûlait chez les juifs lors de l'office. Plus tard, à partir de l'IV^{ème} siècle, le christianisme accepta l'utilisation de résines, d'abord dans les cérémonies funéraires et leur emploi se répandit rapidement dans la liturgie, dans l'église orientale et occidentale.

Les premiers parfums portent la signature des anciens Egyptiens, parfums fabriqués à partir de cette résine, pour encenser les statues dans les temples.

Les pratiquants du bouddhisme utilisent l'encens plutôt sous la forme de bâtonnet, formé du délicat mélange de la gomme-résine et d'autres ingrédients, comme le bois de santal, le styrax, la myrrhe, le camphre et des plantes épicées comme la cannelle, l'aloès, le jasmin, les racines de vétiver, les graines d'ambrette, l'anis, le safran.[29]

Aujourd'hui, l'oliban a toujours sa place dans certains domaines comme la phytothérapie, l'aromathérapie, la médecine ayurvédique, la parfumerie et la cosmétique.

La recherche pharmaceutique s'intéresse également à l'oliban car certains de ces composés ont des propriétés thérapeutiques, principalement les acides α - et β -boswelliques. Ils ont une action sur le processus d'inflammation de la peau [30],

interviennent dans l'inhibition d'enzymes [31], et possèdent également une action anti-tumorale et anti-cancéreuse [32]. Leur dérivés acétylés induisent l'apoptose des cellules leucocytes et autres. Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres activités ont été mises en évidence.

I.3 Schinus molle

I.3.1 L'origine :

Origine et distribution géographique dans le monde :

La schinus molle (Faux poivrier) est un arbre au poivre appartenant à la famille des Anacardiaceae. Il est originaire d'Amérique du sud. Les membres de cette famille se trouvent principalement dans les régions tropicales et subtropicales du monde, mais sont également représentés dans les forêts de la Méditerranée.

Originaire des régions tropicales et subtropicales d'Amérique centrale et de sud, il est également répandu dans la région semi tropicale des Etats-Unis de l'Amérique et de l'Afrique centrale. Aujourd'hui on le rencontre fréquemment tout autour du bassin méditerranéen (Afrique du nord et le midi de France)[33].

I.3.2 Historique :

Depuis des temps très reculés, le faux poivrier est connu dans les Andes de Pérou, ou il est nommé « molle » prononcé « moyé », il est utilisé comme combustible, comme barrière dans les champs et les pâturages, sa résine a servi à embaumer les rois incas.

Le nom de cette arbre « schinus molle » provient du grec « schinus » signifiant lentisque car l'arbre produit un sec (liquide susceptible d'être extrait des tissus végétaux) semblable à la résine des lentisques, et térébinthacée plante phanérogame angiosperme formant une famille qui comprend des arbres et des arbrisseaux lactescents et résineux, « à feuilles de pistachier » [34].

I.3.3 Description :

Le faux poivrier est un arbre ligneux de 8 à 12m de hauteur, il a l'apparence d'un saule pleureur par ses rameaux effilés et retombants. Ses feuilles, alternes, persistantes imparipennées de 7 à 13 paires de folioles linéaires et lancéolées libérant en froissement une odeur de poivre.

La floraison estivale du faux poivrier s'exprime sous la forme de panicules blanchâtres qui se transforment en petites fleurs régulières, bisexuées.

Ses fruits de petites drupes sphériques, de teinte rouge corail à mésocarpe charnu, de saveur poivrée, renferment des graines ayant cette même saveur poivrée, renferment des graines ayant cette même saveur, mais plus aromatique que piquante. A suite d'incisions s'écoule de son tronc une résine forte toxique à faible dose, sous l'appellation de mastic d'Amérique, fut utilisée comme masticatoire, si non comme purgatif drastique.

I.3.4 Propriétés de schinus molle :

Pratiquement toutes parties de cet arbre tropical, y compris ses feuilles, son écorce, son fruit, ses semences, sa résine et oléorésine, on utilisées par les populations indigènes à travers les tropiques. La plante a une histoire très longue d'usage et apparait dans les objets religieux anciens parmi certains des Indiens d'Amérique [35].

- **Propriétés médicinales d'huile essentielle du faux poivrier :**

Le faux poivrier a été utilisé traditionnellement dans la médecine par les populations autochtones partout dans les tropiques. L'huile essentielle de schinus molle possède des propriétés toniques, astringentes, vasoconstrictrices. Elle permet de traiter des problèmes de circulation. L'huile essentielle de cette plante a également un effet diurétique. Les recherches américaines ont pu démontrer les vertus antifongiques, antimicrobiennes et anti-inflammatoires de cette huile essentielle. Elle agit sur les bactéries [36], ce qui explique pourquoi les populations d'Amérique du sud utilisaient cet arbre en toute occasion. L'huile essentielle de faux poivrier est recommandée pour prévenir les refroidissements, la grippe et les infections respiratoires. Elle est aussi indiquée en cas d'hypertension, ainsi que pour équilibrer le cycle féminin et atténuer les troubles liés à ce cycle [37].

- **Propriétés insecticides de l'huile essentielle du faux poivrier :**

Le faux poivrier a une grande importance ethnobotanique, car il été utilisé dans le contrôle des ravageurs des cultures dans plusieurs région du Pérou. De même, il a été démontré que les extraits et les huiles essentielles de faux poivrier ont des propriétés répulsives. Rodriguez et Egusquiza ont évalué l'effet insecticide sur la mortalité des larves de pyrale du tubercule phthorimaea Zeller. Deveci et al ont démontré que l'huile essentielle extraite à partir de feuilles de faux poivrier s'est révélée plus efficace en termes d'activité antimicrobienne et répulsive que celle extraite à partir des fruits[38].

Les pesticides naturels de faux poivrier et les autres arbres ont contribué à notre époque à limiter les pandémies et les famines grâce à leur action de plus en plus ciblée sur des mécanismes biologiques spécifiques.

1.4 Boswellia serrata

I.4.1. L'origine :

Boswellia serrata, est un arbre à encens appartenant à la famille des Burseraceæ. Cette famille botanique est présente notamment dans les régions subtropicales à tropicales d'Asie, d'Afrique et des Amériques. Elle regroupe près de 755 espèces d'angiospermes répertoriées dans 19 genres distincts. Les arbres de la famille des Burseraceæ sont globalement des arbres des tropiques secs, producteurs d'encens ou de myrrhe ; ils sont remarquables par l'écorce qui s'exfolie finement et qui exsude des oléorésines gommeuses et odorantes employées pour leurs propriétés balsamiques. Le genre *Boswellia* comprend plus de 30 espèces et de nombreuses sous-espèces. *Boswellia serrata* est originaire du nord-ouest de l'Inde et du Pakistan, où il pousse dans les zones arides et montagneuses. Cet arbre affectionne les collines et les pentes sèches, et plus généralement les sols graveleux, à une altitude comprise entre 275 et 900 mètres a été implanté en Afrique du Nord et au Moyen-Orient [35].

I.4.2. L'utilisation dans l'histoire

Dans l'antiquité, les Hindous, les Égyptiens, les Babyloniens, les Assyriens, les Perses, les Romains, les Chinois et les Grecs ainsi que les peuples des vieilles civilisations américaines comme les Incas, les Mayas et les Aztèques utilisaient principalement des résines naturelles pour l'embaumement et l'encens dans les cérémonies culturelles.

La combustion de ces résines naturelles s'imposa naturellement et prit une place importante de leur vie culturelle. Ils brûlaient ces résines pendant les cérémonies de sacrifice ou dans leurs rituels quotidiens pour empêcher l'influence des mauvais esprits sur leurs âmes ainsi que pour honorer les morts ou les personnes vivantes.

Sur un plan clinique et thérapeutique, la résine de *B. serrata* est décrite comme ayant des propriétés diaphorétique et astringente. Il est écrit que cette substance servait à soigner les affections respiratoires (asthme, bronchorrhée, laryngite chronique) par voie interne ou en fumigation. Les troubles abdominaux (digestifs, gynécologiques et urinaires) tels que les ulcérations, la diarrhée, la dyspepsie, les spasmes, les hémorroïdes, les infections urinaires, les dysménorrhées ou la jaunisse (non dépendante d'une obstruction

mécanique). Les troubles nerveux, les affections rhumatismales, les troubles inflammatoires et les douleurs osseuses et articulaires.

En usage vétérinaire, la gomme-résine fut utilisée traditionnellement pour soigner les diarrhées.

Elle fut aussi longtemps employée à des fins domestiques, notamment pour désinfecter le linge, les cheveux et les habitations. Mélangée à de la gomme d'acacia, la résine de l'arbre à encens indien permettait de corriger une haleine fétide. Par ailleurs, mélangée à une solution huileuse, et appliquée régulièrement sur le cuir chevelu, elle permettait de stimuler la pousse des cheveux [35].

I.4.3. Composition chimique

L'extrait de *B. serrata* utilisé comme ressource thérapeutique est composé de trois parties : l'huile essentielle, la gomme et la résine.

- **Huile essentielle ou volatile**

Des canaux glandulaires schizogénèses, tapissés de cellules sécrétrices sont retrouvés au sein du tronc des arbres à encens. Ce sont elles qui produisent et sécrètent l'huile volatile qui se retrouve ensuite au sein de la gomme-résine. L'huile essentielle (HE) remplit spécifiquement plusieurs fonctions :

- Équilibre thermique par évaporation rafraichissante des essences pour protéger le végétal de la chaleur.

- Protection vis-à-vis des rayons UV solaires (dégagement d'essence volatile de la résine exsudée pour entourer le végétal d'un fin « brouillard » de vapeur d'HE).

- Protection de la plante contre les pathogènes (bactéries, virus, champignons)

- Protection contre les insectes parasites, les insectes xylophages ainsi que les herbivores (éléphants).

L'HE issue du *B. serrata* se présente comme une solution mobile incolore à jaune pâle, très aromatique (résineuse, terpénique, boisée, chaude). [35].

- **La gomme**

La gomme représente 23 à 36% de l'extrait total. C'est une fraction hydrosoluble.

Elle se compose principalement d'eau et de macromolécules osidiques, hétérogènes et ramifiées : des polysaccharides essentiellement constitués par du D-galactose (46%), du

D-arabinose (12%), du D-mannose, de l'acide 4-méthyl-D-glucuronique, du D-xylose, du digitoxose, de l'acide galacturonique et du rhamnose. On retrouve aussi quelques enzymes digestives dans la gomme. [35].

- **La résine**

La résine est la fraction majoritaire de l'oléo-gomme-résine. Elle représente entre 50 et 65% de l'extrait total. Elle comprend un mélange de terpénoïdes, dont les plus représentés sont des acides triterpéniques (>25% de la résine). Parmi eux, il y a une grande proportion d'acides triterpéniques pentacycliques qui sont les constituants biologiquement actifs de la gomme-oléorésine élaborée par *B. serrata*. Ils sont réunis sous le terme « acides boswelliques ». [35].

I.4.4. Les acides boswelliques

Les analyses chimiques conduites sur des extraits de *B. serrata* originaires d'Afrique et d'Inde ont permis de retrouver jusqu'à 12 acides triterpéniques pentacycliques différents.

Les constituants principaux à retenir sont au nombre de six :

- l'acide β -boswellique (β BA) : le plus abondant,

- l'acide α -boswellique (α BA),

- l'acide 11-céto- β -boswellique (KBA),

- l'acide 3-O-acétyl-11-céto- β -boswellique (AKBA est considéré comme un anti-inflammatoire active et puissant. 5-Lipoxygenase (5-LOX) est l'enzyme qui va être inhibé par AKBA avec un mécanisme sélective, enzyme-direct, non-redox et non-compétitive)

- l'acide 3-O-acétyl- β -boswellique (A β BA),

- l'acide 3-O-acétyl- α -boswellique (A α BA) [35].

CHAPITRE 2 :
ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANTI-
BACTERIENNE

II.1 Activité anti inflammatoire :

II.1.1. Rappel sur l'inflammation

Il faut d'abord connaître les paramètres intervenant dans le phénomène d'inflammation.

Il existe 4 éléments qui caractérisent une réaction inflammatoire :

- Rougeur
- Douleur
- Chaleur
- Œdème

A la suite d'une réaction inflammatoire aiguë, une réponse vasculaire et cellulaire se met en place [40].

II.1.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdes (AINS) :

- **La réponse vasculaire**

Action sur la coagulation : le système sympathique crée une vasoconstriction, et les plaquettes sont activées pour colmater les « trous ». Ces dernières synthétisent le thromboxane A₂ qui entraîne une vasoconstriction et une agrégation plaquettaire aboutissant à un clou hémostatique. A la suite de ce mécanisme, la fibrine va être produite pour renforcer le clou hémostatique précédemment formé.

La fibrine joue un rôle dans la perméabilité vasculaire en intervenant sur le système des kinines, mais elle est aussi un important agent chimiotactique des polynucléaires neutrophiles.

Action des dérivés de l'acide arachidonique : la bradykinine nouvellement synthétisée augmente l'activité de la phospholipase A₂ et des prostaglandines. L'acide arachidonique produit par la phospholipase A₂ aboutit à la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes. Les prostaglandines interviennent dans la vasodilatation et sont responsables de la rougeur, de la douleur, de la fièvre, et de l'œdème. Les leucotriènes sont quant à eux chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles.

Intervention du PAF (Platelet Activating Factor) : c'est un phospholipide membranaire ayant un rôle dans l'agrégation plaquettaire. Il est produit lors de l'activation des plaquettes mais aussi par les cellules de l'endothélium, les macrophages, les

polynucléaires et les monocytes. Il exerce un rôle chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles [40].

- **La réponse cellulaire**

Les chimiokines sont des molécules ayant un effet chimiotactique sur les neutrophiles. Ces derniers peuvent traverser la paroi de l'endothélium pour ainsi se diriger vers le site infecté. Ils vont donc phagocyter les éléments étrangers à l'organisme et libérer des radicaux libres dérivés de l'oxygène, des protéases, du monoxyde d'azote... En cas d'inefficacité, ils libèrent des agents chimiotactiques pour provoquer l'arrivée des macrophages. Ces derniers vont produire des cytokines et des radicaux libres dérivés de l'oxygène. Si ces mécanismes de défense ne sont pas efficaces, d'autres systèmes de défense se mettront en place avec notamment l'intervention des lymphocytes T ou B [40].

II.1.3. La voie des cyclooxygénases

La première enzyme intervenant dans la biotransformation de l'acide arachidonique est la prostaglandine H synthèse. Cette enzyme est présente sous deux isoformes : la cyclooxygénase-1 appelée COX-1 et la cyclooxygénase-2 ou COX-2. Dans un premier temps, les COX assurent une activité dioxygénasique sur l'acide arachidonique, permettant ainsi son oxydation et sa transformation en prostaglandines G2 (PGG2). Dans un second temps, les COX assurent une activité peroxydasique provoquant la réduction de la PGG2 en prostaglandine H2 (PGH2).

La COX-1 est constitutive, c'est-à-dire qu'elle est présente de façon permanente dans une grande majorité des cellules. Elle permet un maintien de l'homéostasie de l'organisme. A l'inverse la COX-2 est inductible, et n'est activée que par les facteurs d'inflammation que sont les cytokines et les polysaccharides, en réponse à une réaction inflammatoire [40].

II.1.4. La voie des lipoxygénases

Les enzymes intervenant dans le métabolisme d'oxydation de l'acide arachidonique en hydro-peroxy-eicosa-tétraénoïques (HPETE) sont les lipoxygénases. Celles-ci diffèrent selon l'endroit où elles fixent le groupement hydroperoxy et selon leur localisation dans l'organisme. Par exemple, la 5-lipoxygénase produit le 5-HPETE qui induit la synthèse de leucotriènes [40].

II.2 les antibiotiques

II.2.1 Historique

En 1928, un biologiste nommé Alexander FLEMING parti pour passer ses vacances, en oubliant une boîte de culture sur la paillasse. Cette boîte, qui contient des bactéries de staphylocoques, est contaminée par des champignons *Penicillium Notatum*. Après son retour, il a découvert que les colonies de staphylocoques ne se sont pas développées tout autour des moisissures, et donc, fait l'hypothèse que ces dernières ont émis des substances qui bloquent le développement des bactéries, et la nomme Pénicilline, mais elle n'est pas commercialisée à cause du problème d'extraction et de purification. En 1930, et avec l'aide de Ernst Boris CHAIN et Howard Walter FLOREY, une forme stable et utilisable est trouvée. En 1941, elle a été essayée pour la première fois sur l'homme.

On trouve aussi les travaux de Paul EHRLICH, un médecin allemand qui a mis en point une molécule anti-infectieuse, le Salvarsan®, en 1910.

Gerhard DOMAGK, un chimiste et médecin allemand découvre le sulfamidochrysoïne, première molécule de la famille des sulfamides, commercialisé selon le nom Rubiazol®, en 1930. Durant la même année, un biologiste français, René DUBOS, découvre la gramicidine, premier antibiotique naturel. Mais il a attendu jusqu'en 1939 pour l'isoler à cause de l'arrivage massif des sulfamides.

A la fin du XIXe siècle, Ernest DUCHESNE, médecin français, avait déjà remarqué que certaines moisissures pouvaient stopper la prolifération bactérienne, mais cette découverte resta inappliquée jusqu'aux travaux de Fleming [41].

II.2.2. Définition :

On appelle antibiotique toute substance chimique produite par des microorganismes, synthèse, ou semi synthèse capable d'inhiber la croissance ou même tuer les bactéries sans affecter l'hôte [41].

II.2.3. Cible d'action

Les antibiotiques affectent les bactéries par une action spécifique pour altérer leurs fonctions et donc arrêter leur croissance, ou bien, les tuer. Cette action ne doit avoir aucune influence sur l'hôte.

On trouve 5 actions principales :

Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne : L'antibiotique agit sur les enzymes intervenant dans la synthèse de la paroi bactérienne.

Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique : L'action va être sur les ribosomes soit en empêchant la fixation d'un nouveau acide aminé sur la chaîne, ou bien le transfert de la chaîne complète, soit elle empêche ou perturbe la liaison aminoacyl-ARNt

Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques : On distingue des antibiotiques actifs sur la synthèse de l'ARN et d'autres sur la synthèse de l'ADN, dans ce cas l'action des antibiotiques est basée sur les différences entre les enzymes de synthèse d'ADN et ARN dans la cellule procaryotes et eucaryotes

Antibiotiques inhibiteurs de voies métaboliques : Les bactéries utilisent des métabolismes très variés pour arriver à adapter et survivre dans les différents milieux nutritifs.

Antibiotiques anti-anaérobies : Il existe des types de bactéries qui vivent en anaérobie, ceci nécessite l'utilisation de voies oxydo-réduction, qui nécessite l'activation des métabolites spéciales [41].

II.2.4. Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides :

Un antibiotique peut être un antibiotique bactériostatique ou bactéricide. L'antibiotique bactériostatique arrête la croissance des bactéries et l'antibiotique bactéricide tue les bactéries [41].

- **Les notions de CMI/CMB :**

La concentration minimale d'inhibition (CMI) : c'est la concentration minimale à laquelle l'antibiotique arrête le développement des micro-organismes.

La concentration minimale bactéricide (CMB) : c'est la concentration minimale à laquelle l'antibiotique tue les micro-organismes.

La détermination de type d'antibiotique est basée sur le rapport CMB/CMI :

$CMB/CMI \leq 2$ Antibiotique bactéricide

$CMB/CMI = 4 \text{ à } 16$ Antibiotique bactériostatique

$CMB/CMI > 16$ Bactérie "tolérante" à l'antibiotique [41].

- **La notion de type d'activité :**

On distingue 4 paramètres qui définissent les critères d'utilisation d'un antibiotique :

Temps : l'effet dépend de la durée d'exposition des bactéries à l'antibiotique.

Concentration : l'effet dépend de la concentration en antibiotique.

- Effet post-antibiotique : l'absence de reprise de la croissance bactérienne, après exposition à l'antibiotique.
- Effet inoculum : c'est l'influence de la quantité de bactéries en contact avec l'antibiotique [41]

II.2.5. Le choix d'un antibiotique :

Le choix d'un antibiotique est basé sur des études et essais cliniques, eux-mêmes se reposent sur trois (03) considérations qui sont : informations sur les micro-organismes, la forme pharmaceutiques de l'antibiotique et des informations sur le patient. Avant la prescription d'un antibiotique, il faut d'abord une analyse complète de la situation du patient basée sur ces considérations.

- **Facteurs liés au micro-organisme infectant**

Avoir des connaissances sur le micro-organisme infectant, aide pour le choix de l'antibiotique approprié, ces connaissances donne une identification bien précise du micro-organisme, et aussi, détermine leurs sensibilités.

Dans de nombreuses infections, les germes qui en sont responsables ne peuvent être identifiés, ou dans certain cas grave, l'identification prend une longue période. On procède à une thérapie empirique, fondée sur une estimation basée sur des analyses pathologiques, site d'infection...etc, et à chaque fois, des nouveaux résultats sont obtenus et la thérapie empirique est remplacée par une autre plus précise nommée thérapie ciblée.

- **Facteurs liés au médicament**

Dans ce facteur, il faut tenir en compte les paramètres pharmacodynamiques (résorption, diffusion,...), et les paramètres pharmacocinétique, pour bien préciser l'efficacité de l'activité d'un anti biotique sur le germe considéré.

Il faut aussi faire attention aux interférences médicamenteuses.

- **Facteurs liés au patient**

Les facteurs les plus importants à considérer sont ceux qui peuvent avoir un impact direct sur l'activité de l'antibiotique (gravité de l'infection et état des défenses du patient) et ceux qui modulent la pharmacocinétique de celui-ci [41].

II.2.6. Résistance aux antibiotiques

Si un antibiotique perd un des paramètres pharmacologiques suivant : la posologie, la voie d'administration, la diffusion tissulaire, et le métabolisme, il devient inefficace, et le terme antibioresistance apparaît [41].

- **Résistance naturelle**

Elle fait partie du patrimoine génétique de l'espèce et est donc présente chez toutes les souches d'une même espèce. Héritaire, elle se transmet à la descendance de manière verticale et reste stable en fonction du temps. Elle permet de définir le spectre d'activité des antibiotiques par sa spécificité familiale [41].

- **Résistance acquise**

Elle apparaît après emploi de l'antibiotique, en réponse à la pression de sélection des bactéries résistantes et ne concerne que quelques souches d'une même espèce. La population bactérienne est un ensemble hétérogène en constante évolution où mutations chromosomiques et échanges de matériel génétique entre bactéries sont les maîtres mots en matière de résistance acquise. Une même bactérie peut contenir plusieurs plasmides, comportant eux-mêmes plusieurs gènes de résistances ce qui explique le phénomène de résistance d'une bactérie à différentes familles d'antibiotiques [41].

- **Autres résistances : croisée/associée**

La résistance croisée est la conséquence d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques qui n'appartiennent pas forcément à la même famille.

La résistance associée est la conséquence de plusieurs mécanismes biochimiques et concerne des antibiotiques qui appartiennent à des familles différentes [41].

II.2.7. Mécanismes biochimiques de la résistance

L'origine de la résistance aux antibiotiques peut être due à 6 paramètres différents :

1. L'inactivation de l'antibiotique par la production d'enzymes bactériennes qui le dégradent.

2. La modification de la cible par la bactérie qui perturbe ainsi l'interaction avec l'antibiotique.

3. Le mécanisme d'efflux actif qui permet à certaines bactéries de synthétiser des canaux pour rejeter l'antibiotique à l'extérieur.

4. Une diminution de la perméabilité membranaire à l'antibiotique qui de ce fait, ne peut plus atteindre sa cible.

5. La protection de la cible par un encombrement stérique ribosomal.

6. Le piégeage de l'antibiotique par superproduction de la cible ou par la synthèse de molécules capables de le leurrer. Dans les deux cas, la molécule antibiotique est incapable d'interagir avec sa cible et donc d'exercer son activité [41].

CHAPITRE 3 :
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

III.1 Extraction D'AKBA :

Dans cette partie, il est question de la meilleure méthode d'extraction d'AKBA.

III.1.1 Introduction :

L'acide boswellique est extrait généralement par soxhlet, extraction par solvant et chromatographie sur colonne. Ces méthodes d'extractions sont très compliquées et nécessitent plusieurs étapes. Pour cela, des efforts sont fournis pour développer une méthode simple, rapide, et efficace pour l'extraction et la purification de l'AKBA. A cet effet, de nouvelles techniques ont été mises au point, tel que l'extraction assistée par ultrason, l'extraction assistée par micro-ondes, et la plus récentes, la séparation triphasiques, qui est utilisée pour l'extraction et la purification des enzymes, des protéines et biomolécules comme l'invertase, la protéase, la laccase...etc, elle est même utilisée pour l'extraction des huiles essentiels [42].

III.1.2 Les modes opératoires :

Le gomme résine va être broyée en utilisant un broyeur, jusqu'à l'obtention de particules de taille comprises entre 410 - 450 μm . La poudre obtenue doit être conditionnée dans un endroit frais, dont la teneur en humidité ne doit pas dépasser 7,83%

- **Le mode 1 : partitionnement triphasé :**

L'extraction va être réalisée dans un réacteur en verre d'un diamètre de 0.5cm, et d'une hauteur de 7 cm. Dans le réacteur, 2.5g de poudre de gomme sont mélangés avec 10ml d'eau distillée, puis on agite à l'aide d'une plaque agitatrice et un barreau à 400rpm. L'Ammonium de sulfate est ajouté au mélange précédant avec une $C_m = 50\%$. Ensuite, le t-butanol est mélangé avec la préparation précédente sous une douce agitation avec une température de 50°C , pendant 180mn et un $\text{pH} = 6$.

Le mélange final va être centrifugé à une vitesse de 800tr/mn pendant 20mn.

- **Le mode 2 : Soxhlet :**

On utilise 5g de poudre de gomme de résine avec 250ml d'éthanol à 85°C pendant 8h.

- **Le mode 3 : extraction par lot (Batch extraction) :**

Dans un réacteur de verre, on met 1g de poudre de résine et 40ml de t-butanol, tout en agitant le mélange pendant 120mn à 40°C et 400rpm.

- **Le mode 4 : extraction assistée par ultrason**

Dans un bécher lié à un ultrason, on met 1g de poudre de résine avec 40ml d'éthanol (95%), pendant 10mn à 40co, 150w, et 25kHz [42].

Paramètres	Soxhlet extraction	Batch extraction	UAE	TPP extraction
Solvant	éthanol	Ethanol	ETHANOL	Ethanol + eau
Temps extraction (h)	8 h	2 h	10 min	3 h
Rendement extraction	18 ± 0.37 mg/g	20 ± 0.45 mg/g	24.23 ± 0.28 mg/g	80.33 ± 0.28 mg/g
Quantité de solvant /ou soluté	50ml	40ml	40ml	25ml
Température	85 C°	40 C°	40 C°	50 C°

Tableau III.1 : Comparaison entre les méthodes d'extraction d'BA

III.1.3 Résultats et discussions :

III.1.3.1 Effet de solvant sur le rendement d'extraction :

Dans différentes études, le t-butanol est porté comme le meilleure solvant pour la TPP, mais à cause de sont prix, des recherches ont été faites pour trouver des solvants alternatifs moins chers et avec un même rendement de l'extraction. Les solvants choisis pour ces recherches sont le méthanol, l'éthanol, le 2-propanol. Dans la méthode de TPP, le solvant est choisi en se basant sur la solubilité du soluté dans le solvant. Les expériences sont réalisées dans des conditions où les différents paramètres sont constants (concentration d'ammonium de sulfate 0–40% (m/v), le rapport entre le soluté et le solvant (1:1), le report entre soluté et solvant (1:40), vitesse d'agitation 400 tr/mn, temps d'extraction 120 min, pH 7 et température à 30 °C). Et les résultats obtenus sont de 9.59 ± 0.05 mg/g pour l'éthanol, 17.25 ± 0.25 mg/g pour le 2-propanol et 46.11 ± 0.17 mg/g pour le t-butanol. Tous les solvants sont capables de former 3 phases. D'un autre côté, le méthanol a été précipité lors du contact avec boswilia, et ne forme pas les 3 phases. Le t-butanol est un agent kosmotrope et un stabilisant (stabilisation des protéines), qui permet l'interaction des molécules de l'eau avec les agrégats hydrophiles dans la solution et réduit la solubilité des hydrophobes, ce qui va aider la formation des 3 phases. Le t-butanol joue le rôle d'agent kosmotrope et stabilisant seulement à la température ambiante ou bien proche de cette dernière, par contre, les autres solvants (l'éthanol et le 2-propanol) jouent ce rôle à une température de 0 C°. La séparation du composant actif de la phase

organique et nécessaire pour l'obtention d'un produit pur et d'un solvant organique. La séparation est obtenue soit par distillation ou bien par évaporation, mais il est nécessaire de faire la réaliser à une faible température à cause de la sensibilité de produit à la chaleur. Aussi, la séparation par cristallisation froide consomme moins d'énergie que l'évaporation, car le point de congélation du t-butanol est de 11 C° et il est plus élevé par rapport à l'éthanol qui est -89C° et au 2-propanol qui est de -114 C°. De ce fait, la cristallisation froide consomme moins d'énergie en comparaisant par rapport à l'éthanol et au 2-propanol, ce qui va contribuer à une séparation efficace. Ajouté à cela, la séparation de la biomolécule du t-butanol donne de bons résultats par rapport aux autres solvants organiques, donc, le t-butanol est le solvant choisi pour l'extraction d'AKBA de *Boswillia Serata* [42].

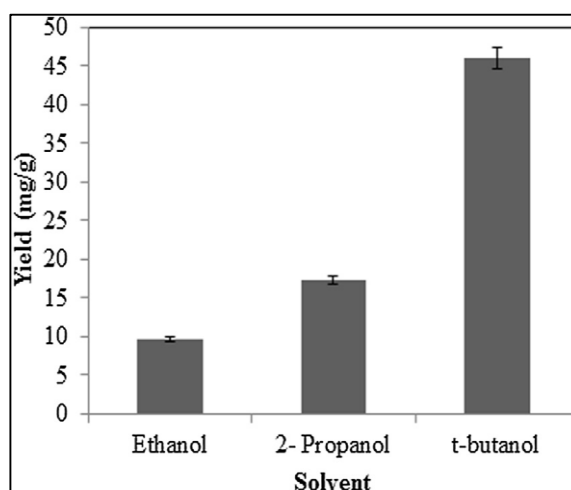


Figure III .1 : L'effet de solvant sur le rendement de l'extraction

III.1.3.2 L'effet du temps d'extraction sur le rendement d'extraction :

L'effet du temps sur le rendement d'extraction a été étudié par la réalisation de différents expériences dont le temps d'extraction varie de 30min, 60min, 90min, 120min, 150min, 180min, 210min et 240 min. Pour cette étude, les autres paramètres sont constants (concentration d'ammonium de sulfate 0–40% (m/v), le rapport entre le soluté et le t-butanol (1:1), le report entre soluté et t-butanol (1:40), vitesse d'agitation 200 tr/mn, pH 7 et température à 30 °C). Le rendement de l'extraction augmente proportionnellement avec le temps d'extraction pour atteindre un maximum de rendement à t=180 min, cela est due au transfert de matière. Initialement, le gradient de concentration était élevé, ce qui a causé un grand transfère de masse. Au fur et à mesure que le temps avance, le gradient de concentration diminue, par conséquent, la masse transférée est ainsi réduite. Plus loin,

l'argumentation dans la durée d'extraction ne présente aucun changement sur le rendement d'extraction due à la saturation du solvant. Par conséquent, on doit fournir le temps suffisant pour équilibrer le système. Donc, le temps d'extraction à 180 min est choisi pour compléter l'étude [42].

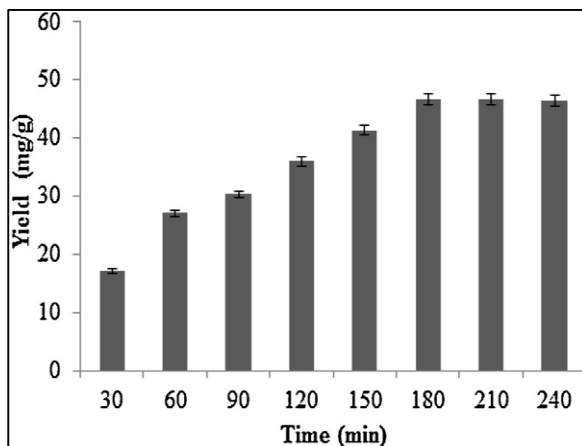


Figure III .2 : L'effet de solvant sur le rendement d'extraction

III.1.3.3 L'effet de rapport suspension (l'eau + poudre de résine) avec le t-butanol sur le rendement d'extraction :

L'effet de rapport entre la suspension (l'eau + poudre de résine) et le t-butanol est étudié par variant les valeurs de rapport entre (1:0,5 et 1:3) mettant tous les autres paramètres constants (le temps d'extraction 180 min, la concentration d'ammonium de sulfate 50% (m/v), le rapport entre soluté et t-butanol (1:40), vitesse d'agitation 200 tr/mn, pH 7 et température à 30 °C). Selon les résultats, le maximum rendement d'extraction est 64.6 ± 0.45 mg/g pour un rapport (1:1). Si la valeur dépasse l'optimum, le rendement d'extraction va diminuer, et cela peut être dû à la quantité de t-butanol qui est petite et donc insuffisante pour avoir une action synergétique avec l'ammonium de sulfate. Aussi si la valeur de rapport dépasse l'optimum, le rendement d'extraction diminue, car la tension de surface va augmenter et le gradient de concentration va diminuer. Alors, la valeur (1:1) pour le rapport entre la suspension et le t-butanol est utilisée pour la suite des expériences.

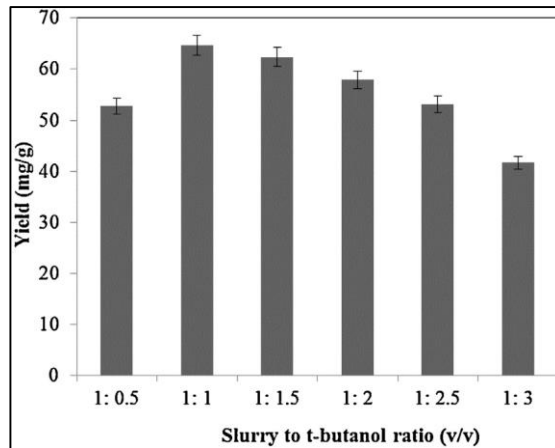


Figure III.3 : L'effet du rapport de la suspension (eau + poudre de résine) avec le t-butanol sur le rendement de l'extraction

III.3.3.4 L'effet de rapport entre le soluté et le solvant sur le rendement d'extraction :

Le rapport entre le soluté et le solvant a été toujours un caractéristique paramètre pour l'étude d'extraction. Pour trouver le rapport optimum, on a varié les valeurs de rapport entre (1:16 et 1:80). Le rendement maximum est marquée pour la valeur de (1:25) est 67.5 ± 0.37 mg/g. si la valeur dépasse l'optimum le rendement diminue car le solvant n'est pas suffisant pour l'extraction. Aussi, le rendement diminue si les valeurs dépassent l'optimum car le solvant est en excès indésirable. Donc le rapport (1:25) entre le solvant et le soluté est respecté pour des expériences [42].

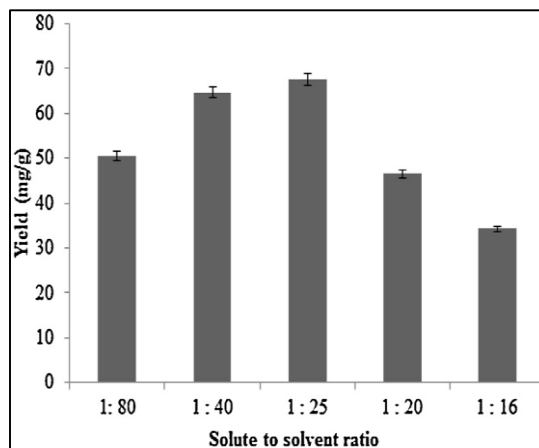


Figure III.4 : L'effet du rapport entre le soluté et le solvant sur le rendement de l'extraction

III.3.3.5 L'effet de pH sur le rendement d'extraction :

Le pH influence les groupes ionisés des protéines et de biomolécule, et l'opération d'extraction. L'étude est basée sur la variation des valeurs de pH de suspension (l'eau + poudre de résine) de 5 à 9 mettant tous autre paramètre constant. Le maximum rendement d'extraction 70.6 ± 0.41 mg/g est marqué pour pH=6, si le pH dépasse cette valeur le rendement diminue. L'étude montre que le maximum rendement est dans l'intervalle acide comparaisant avec les milieux neutre et basique, sa peut être due à la quantité des ions H⁺ qui va compter avec les molécules d'AKBA pour réagit avec les molécules de solvant. Et donc ne permet pas à l'AKBA d'interagir avec le solvant. Ce milieu est aussi favorable pour la solubilité d'ammonium de sulfate, donc AKBA est pousser vers la phase organique parce qu'il est insoluble dans la phase aqueuse. Outre, dans le milieu neutre ou basique l'extraction et la séparation d'AKBA diminue probablement à cause de formation de sel de sodium qui est insoluble dans la phase organique. Pour les expériences suivant la valeur de pH=6 perne [42].

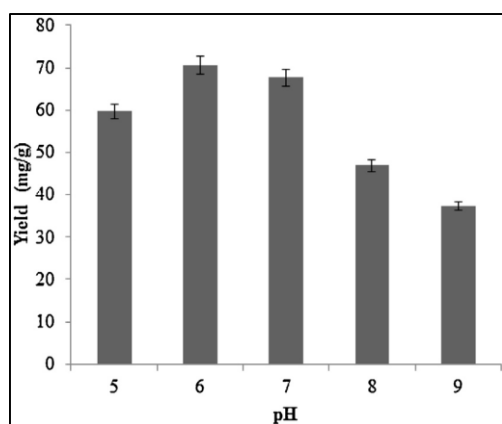


Figure III.5 : L'effet du pH sur le rendement de l'extraction

III.3.3.6 L'effet de concentration d'ammonium de sulfate sur le rendement d'extraction :

L'ammonium de sulfate est un sel utilisé pour la précipitation de protéine dans la méthode de TPP, et donc dépend de leur concentration. Alors, l'influence de concentration d'ammonium de sulfate entre (0-30)% et (0-70)% (m/v) sur le rendement d'extraction d'AKBA est étudié dont les autres paramètres sont constants (le temps d'extraction 180 min, le rapport entre le soluté et le t-butanol (1:1), le report entre soluté et t-butanol (1:40), vitesse d'agitation 200 tr/mn, pH 7 et température à 30 °C). Le maximum rendement est 64.4 ± 0.39 mg/g pour une concentration de 50% m/v d'ammonium de sulfate. Sa peut être

causé par l'ammonium de sulfate qui un agent cootropique et un stabilisant lorsque mélanger avec l'eau. Plus que l'ammonium de sulfate a une grande solubilité et grande force ionique, qui facilite la séparation d'AKBA, aussi les ions de sulfates jouent les rôles d'un agent déshydratant qui vont lier avec les groupements cationiques trouver dans les protéines sous une interaction électrostatique, Qui va conformer les protéines, réduire l'hydratation des protéines, et donc l'agglomération des protéines et leurs précipiter. La déshydrations d'AKBA par les ions de sulfates peut varier leur solubilité. Même, lorsque la concentration d'ammonium de sulfate augmente, la tension de surface de système augmente, et donc la tension interface augmente. Une grande tension interface indique une grande polarité même s'il y a une grande différence de densité entre les deux phases (l'eau et t-butanol) dans le system, qui va résulter une grande extraction d'AKBA dans la phase organique. Par contre si la concentration d'ammonium de sulfate dépasse le 50% (m/v) le rendement d'extraction va être diminué, sa peut être due à une grande concentration d'ammonium de sulfate qui peut générer le sel d'ammonium d'AKBA, qui est insoluble dans le t-butanol, donc la concentration de 50% est utilisée pour les expériences suivants[42], [43].

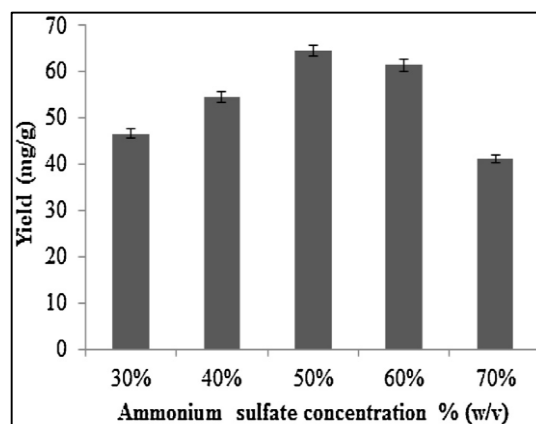


Figure III.6 : L'effet de l'Ammonium de sulfate sur le rendement de l'extraction

III.3.3.7 L'effet de température sur le rendement d'extraction :

Des températures comme 30, 40, 50 et 60 °C sont sélectionnées pour étudier l'effet de température sur le rendement d'extraction. Les autres paramètres comme (concentration d'ammonium de sulfate 50% (m/v), le rapport entre le soluté et t-butanol (1:1), le rapport entre soluté et solvant (1:25), temps d'extraction 180 min, pH) sont constants. Le maximum rendement d'extraction 80.33 ± 0.28 mg/g est marqué pour $T=50^{\circ}\text{C}$. Le maximum rendement d'extraction 80.33 ± 0.28 mg/g est marqué pour la température 50°C , l'augmentation de température influence la structure des poudres de résine, et donc une

augmentation de perméabilité de solvant a l'intérieure de la poudre. Aussi, si la température augmente, la viscosité diminue, ce qui va aider la diffusion de solvant aux ports et donc une masse transférée élevée. Alors, la température 50°C est choisie pour terminer les autres expériences [42].

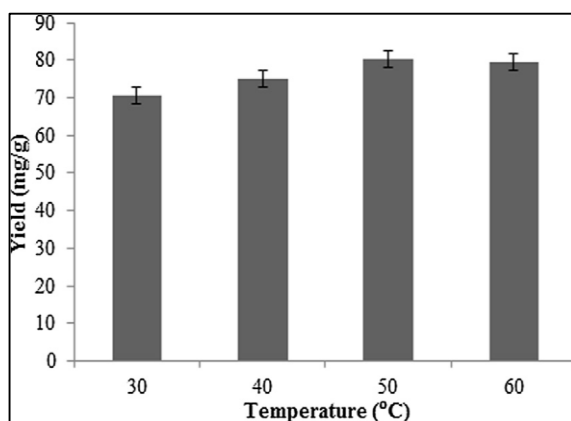


Figure III.7 : L'effet de température sur le rendement d'extraction

III.2 L'activité anti-inflammatoire des différents extraits de résine

Dans cette partie, on a présenté quelques études réalisées sur la résine exsudée par différentes plantes depuis 1993 jusqu'à 2020.

III.2.1 En 1993 :

Quatre espèces de la famille des Burseracées, *Boswellia daizielli*, *Boswellia carteri* (gomme olibanum), *Commiphora mukul* et *Commiphora incisa*, ont été étudiées pour évaluer leurs activités anti-inflammatoires. Les extraits aqueux des résines de *B. daizielli*, *C. incisa* et *C. mukul* ont inhibé de manière significative la réponse maximale de l'œdème et la réponse totale de l'œdème en 6h chez le rat induit par la carraghénane, œdème de la patte [44].

III.2.2 Etude en 1999 Les espèces de *Protium* :

Protium est le genre principal de la famille de Burseraceae et est l'un des genres les plus répandus en Amérique du Sud, étant très représentatif dans la flore de la région amazonienne. En médecine populaire, gomme et oléorésines d'espèces de *Protium* sont utilisées comme un tonique et stimulants, cicatrisant des ulcères, et un agent anti-inflammatoire [45].

La distillation par la vapeur pour l'obtention des huiles essentielles de 5 types de *Protium* (La résine de *Protium heptaphyllum* (PHP) et les feuilles de *P. strumosum* (PS), *P.*

grandifolium PG), *P. lewellyni* (PL) et *P. hebetatum* (PHT)) sont été étudiés pour avoir leurs activité anti-inflammatoire[45].

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et les calculs d'indices de rétention démontrent que l'huile de résine est constituée principalement de monoterpènes et de phénylpropanoïdes: α -terpinolène (22%), p-cymène (11%), p-cimen-8-ol (11%), limonène (5%) et dillapiol (16%), tandis que les sesquiterpènes prédominent comme constituants volatils des feuilles. PHP a inhibé à 74% et PS à 46% la production de NO induite par le LPS. En revanche, le traitement avec PL a pu augmenter de 49% la production de NO [45].

Les huiles de PG, PL et PHT inhibaient l'accumulation de neutrophiles.

Ces résultats ont montré que les huiles essentielles pourraient être utiles comme outils pharmacologiques efficaces [45]. Dans une autre étude sur *Protium heptaphyllum*, les essais montrent propriétés gastro- protectrices souris, la résine (200 et 400 mg / kg) atténue significativement la dommages gastriques induits par l'éthanol ou l'éthanol acidifié (HCl / éthanol), chez les rats ligaturés au pylore pendant 4 h, la résine a considérablement réduit l'acidité totale sans trop de changement, en volume sécrétoire gastrique. Chez le rat, à des doses similaires, la résine n'a pas modifié l'œdème de la patte arrière induit par la carraghénine, En outre, l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique était significativement réduite chez les souris ayant reçu 400 mg / kg de résine. la résine n'a démontré aucune toxicité manifeste chez la souris jusqu'à une dose orale de 5 g / kg [46] .

III.2.3 Etude en 2014 sur *Comophora molmol* :

III.2.3.1 Préparation de l'extrait de *Commiphora*

Deux cents grammes de poudre fine de résine de *C. molmol* ont été trempé dans 1 L d'éthanol (90%) et conservée au réfrigérateur avec agitation quotidienne pendant 3 jours. Puis, l'extrait liquide à l'éthanol a été filtré et, en utilisant un évaporateur à 50 °C, l'extrait éthanoïque semi-solide obtenu de *C. molmol* a été conservé au réfrigérateur jusqu'à une utilisation ultérieure [47].

III.2.3.2 Test anti-inflammatoire :

La méthode dépend de l'induction de l'inflammation et œdème de la patte arrière de rats par injection sous-cutanée de 0,1 ml de formol à 2% dans la patte arrière droite. Vingt-cinq rats mâles adultes ont été divisés en cinq groupes égaux, de cinq rats pour chacun. Le

groupe 1 a reçu le véhicule par voie orale (témoin négatif), et les quatre autres groupes ont reçu une injection de 0,1 ml de formol à 2% solution dans la patte arrière droite. Après l'induction d'un œdème, les rats du groupe 2 ont reçu une injection intrapéritonéale de indométacine (standard) à une dose de 10 mg / kg de poids corporel. Les groupes 3, 4 et 5 ont reçu par voie orale un extrait de *C. molmol* à des doses de 125, 250 et 500 mg / kg, respectivement. Le volume de l'œdème de la patte a été mesuré 1, 3, 6 et 12 h après l'administration d'indométacine ou d'extrait [47].

III.2.3.3 RÉSULTATS :

Les résultats ont montré que l'administration orale de diclofénac de sodium (20 mg / kg) chez les souris a augmenté le temps de latence à 30, 60 et 120 min après l'administration par rapport au groupe témoin (véhicule). Extrait de *Commiphora molmol* (CME) à des doses de 250 et 500 mg / kg augmenté le temps de latence à 30, 60 et 90 minutes. La petite dose (125 mg / kg) de CME n'a pas montré des changements significatifs du temps de latence. Chez les rats présentant un œdème de la patte arrière induit par le formol, l'injection intrapéritonéale d'indométacine (10 mg / kg) diminution significative du volume (épaisseur) de l'œdème de la patte à 3, 6 et 12 h après l'injection par rapport au contrôle (véhicule) groupe. CME aux doses de 250 et 500 mg / kg diminue d'une manière significative du volume de l'œdème de la patte chez le rat à 3, 6 et 12 h administration post-orale par rapport au groupe témoin. La petite dose n'a montré aucun changement significatif du volume d'œdème de la patte jusqu'à 12 h après l'administration [47].

Groups	L'épaisseur de l'œdème après l'administration			
	1 h	3 h	6 h	12 h
G1: contrôle (véhicule)	10.11±0.4	10.13±0.3	10.14±0.3	10.12±0.4
G2: Diclofenac sodium (20 mg/kg)	8.95±0.5	6.56±0.3	5.18±0.2	4.80±0.1
G3: CME (125 mg/kg)	10.12±0.4	10.16±0.2	10.18±0.3	10.14±0.4
G4: CME (250 mg/kg)	10.15±0.1	8.79±0.3*	7.88±0.2**	6.44±0.1**
G5: CME (500 mg/kg)	10.10 ±0.2	7.65±0.1	6.80±0.1	5.20±0.2

Tableau III. 2 : Effet de la CME sur le volume (mm) d'œdème induit par une solution de formol dans la patte arrière de rats (n = 5 rats)

III.2.3.4 DISCUSSION :

La CME a induit un effet anti-inflammatoire comme en témoigne la diminution de l'épaisseur (volume) de l'œdème de la patte induit par le formol chez le rat. Cet effet de la CME était en accord avec d'autre rapporté. Le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire de la CME pourrait être probablement dû à une inhibition de la libération de PG médiateurs inflammatoires. Cette l'explication a été confirmée par les conclusions de *Su et al.* qui ont signalé que *C. molmol* réduisait considérablement les niveaux de facteur inflammatoire PGE2 dans l'œdème du tissu de la patte à la 4ème h d'injection post-formaline.

Dans une autre étude sur l'encens et le myrrhe en 2017, et pour avoir leurs activités anti-inflammatoires, huit des monoterpènes, un diterpène et 32 triterpènes de l'encens et huit triterpènes, sept stéroïdes, trois diterpènes et un lignane de myrrhe ont été isolés, identifiés, et extraits avec acétone aqueuse à 80% à température ambiante pour obtenir un extrait d'acétone pour avoir leur action d'inhibition sur la production de NO (Oxyde Nitrique) qui est connu par son rôle central dans les réactions inflammatoires et immunitaires. l'Oxyde Nitrique est induit par le LPS (lypopolysaccharidr) dans les macrophages péritonéaux, à la fin des essais, toutes les compositions ont montrés une grande habilité à inhiber ce radical, ce qui explique le potentiel anti-inflammatoire retrouvé dans la résine de ces plantes [47], [48].

III.2.4 Etude en 2009 *Boswellia serrata*

III.2.4.1 Matériels et méthodes :

La résine oléo-gomme a été coupée en petits morceaux et séchée, puis elle a été transformée en poudre à l'aide d'un broyeur et macéré avec 95% d'alcool pendant 1 semaine. L'extrait alcoolique a été concentré pour obtenir un matériau visqueux collant de couleur brun jaunâtre. Ce le matériau a été dégraissé par l'hexane puis, la partie dégraissée, a été suspendue dans le véhicule et utilisé pour l'étude [49].

III.2.4.2 Activité anti-inflammatoire :

Des Rats Wistar albinos pesant entre 100 à 150 g ont été testés. Les Animaux ont été divisés en 4 groupes de 6 rats chacun. Le premier groupe a administré 1 mL de véhicule oralement et a servi de témoin. Le deuxième groupe a reçu un médicament standard diclofénac sodique (10 mg / kg) par voie intrapéritonéale. Les troisième et quatrième groupes étaient traités par voie orale, respectivement 250 et 500 mg / kg d'extrait dégraissé.

Après 0,5 h tous les rats ont reçu une injection de 0,1 ml (p/v) de solution de carraghénane dans une solution saline la région du sous-planteur de la patte arrière gauche. La patte droite a servi de référence. Le volume des pattes a été mesuré à 1 h d'intervalle jusqu'à 3 h [49].

III.2.4.3 Résultats et discussion

Le test d'œdème de patte de rat induit par la carraghénine a montré une activité anti-inflammatoire d'extrait chez les animaux traités. Un décrétement important dans l'œdème de la pédale a été observé après 3 h. Le pourcentage d'inhibition de l'œdème était de 50% à la dose de 500 mg / kg qui est approximativement la même que le médicament standard diclofénac sodique (54,16%). Même la dose de 250 mg / kg a produit une inhibition de 31,25% de l'œdème, les prostaglandines ont été identifiées comme médiateurs de l'œdème de la patte arrière induit par la carraghénine. L'activité anti-inflammatoire des AINS sont rapportés en raison de l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines par leur interaction avec la PG synthétase [49], [50].

Une autre étude sur *boswillia carterii* montre leur activité anti-inflammatoire, dont une étude sur l'extrait méthanoïque de 18 composants (15 acide triterpene, 2 acide diterpene, et 1 semi-synthèse par 14(triterpene) par une action d'acétylation) de ce type, tous ces composés montrent une activité anti-inflammatoire avec 50% de dose d'inhibition (DL50) de 0,05-0,49µg/Kg [51].

III.2.5 L'effet d'AKBA sur 5-LOX :

Le 5-LOX est l'enzyme responsable de l'initiation de la biosynthèse des leucotriènes (LT), qui est une réaction en deux étapes. La première est une réaction d'oxygénation du substrat acide arachidonique (AA) pour générer l'intermédiaire acide 5-S-hydroperoxyeicosatétraénoïque (5-S-HPETE) et la deuxième est une abstraction d'hydrogène convertit le 5-S-HPETE en LTA4. Ces réactions se produisent au niveau de la membrane nucléaire, où la 5-LOX acquiert le substrat de son partenaire protéine d'activation 5-LOX (FLAP).

Dans une étude, une comparaison d'effet d'inhibition de 5-lox par 2 produits qui sont NDGA (L'acide nordihydroguaiarétique) et AKBA (acide 3-acétyl-11-céto-β-boswellique), qui réalisée sur les cellules de rien d'un homme stable 293, et les cellules immunitaires, l'AKBA coince entre les domaines de liaison membranaire et catalytique, ce qui implique une structure distale d'environ 30 Å sur le site actif. Ce qui conduit non

seulement à une diminution des niveaux de LT, mais altère la régio-spécificité vers une enzyme 12/15 lipoxygénante [52].

III.2.6 Etude en 2017 sur *Vateria indica* :

Vateria indica, ou le dammar blanc, qui est une résine appartenant à la famille des Dipterocarpaceae, est communément appelée Vellai Kungiliyam en tamoul. Elle est utilisée dans le système de médecine traditionnel indien.

Dans cette étude, l'analyse phytochimique présente un résultat positif. L'extrait aqueux de la résine montre la présence d'alcaloïdes, de flavonoïdes, de phénol, de tanins, de stéroïdes, de glycosides, de saponines, de diterpènes. *V.Indica* a inhibé la dénaturation de l'albumine induite par la chaleur, l'activité protéinase et stabilisé la membrane des globules rouges. Le résultat GC-MS de la résine *V.Indica* possède le composé sesquiterpénoïde qui a une activité anti-inflammatoire [53].

III.2.7 Etude sur *boswillia serrata* en 2020

L'étude présente un anti-arthrose efficace, connue sous le nom de Serratin®, d'une composition unique, contenant les fractions acide et non acide de la résine de gomme *B. serrata*. La composition inhibait fortement l'activité de 5-LOX, leucotriène B4, et de la prostaglandine E2 dans les cellules d'origine sanguine humaine. En outre, elle a réduit la production de TNF- α et a augmenté le temps de latence pour retirer la patte après un stimulus thermique [54].

Sarratin a également empêché les dommages structurels du cartilage et réduit la perte des composants de la matrice extracellulaire (ECM) chez les rats expérimentaux. Les présentes observations suggèrent que cette nouvelle composition d'extraits de résine de gomme *B. serrata*, réduit la douleur et protège le cartilage articulaire de l'action dommageable de MIA dans un modèle de rongeur [54].

Ces études montrent que la plante à une activité anti-inflammatoire prometteuse, et leur utilisation par le système médical indien présente une grande preuve.

Il faut noter qu'il existe même des études sur la gomme mastic sur le même contestes qui est l'activité anti-inflammatoire est les essais montrent des résultats positives [56].

III.3 L'activité antibactérienne des différents extraits de résine :

Dans cette partie on présente deux études montrant l'activité antibactérienne de résine, la première étude est des extraits méthanoïques riche en résine en 2013, l'autre une étude comparative de trois types commun de résine en soudai Arabie en 2017.

III.3.1 Etude en 2013 :

III.3.3.1 Matières végétales

La matière séchée de *C. myrrha*, *O. turpethum* et *P. roxburghii* a été nettoyée et broyée en une poudre grossière par un multi-broyeur et puis passée à travers un tamis. Des échantillons de plantes séchées ont été séchées à l'air dans une étuve ventilée à 45 ° C pendant 24 h.

Chaque échantillon en poudre (100 g) a été extrait séparément avec du méthanol (500 ml) pendant 12 h en utilisant un appareil Soxhlet. Les extraits méthanoïques ont été filtrés par un filtre Millipore avec un Membrane en nylon de 0,45 µm sous vide. Les filtrats étaient concentrés sous pression réduite et lyophilisé. Le rendement en extrait méthanolique de *C. myrrha*, *O. turpethum* et *P. roxburghii* était de 7,4 g, 8,33 g et 93 g, respectivement. Les échantillons ont été conservés à 4 ° C jusqu'à utilisation [57].

III.3.3.2 Dosage antimicrobien par méthode de diffusion sur gélose :

Le lyophilisé RRME des plantes testées en concentration 100, 250, 500 et 1000 µg / ml ont été préparés dans une solution saline tamponnée au phosphate (phosphate Solution tampon, pH 7,0). Toutes les bactéries étaient suspendues dans de l'eau stérile et diluée à ~ 10⁶ UFC (Unité Formant une Colonie)/ml. La suspension (100µl) a été étalée sur la surface du milieu gélosé de comptage sur plaque. Puits (4,6 mm dans diamètre) ont été coupés de la gélose avec un foreur stérile et un extrait des solutions (60 µl) y ont été introduites. Le Contrôles négatifs a été préparé en utilisant une solution PBS. La tétracycline (30 µg / puits) et la streptomycine (30 µg / puits) ont été utilisées comme référence positive pour déterminer la sensibilité des Gram-positifs et Espèces bactériennes à Gram négatif testées, respectivement. Les plaques inoculées ont été incubées à 35 ° C pendant 24 h. L'activité antibactérienne a été évaluée en mesurant le diamètre d'inhibition de la zone des bactéries testées et exprimé en millimètres [57].

III.3.3.3 Résultats et discussion

Les RRME de *C. myrrha*, *O. turpethum* et *P. roxburghii* ont été testés à différentes concentrations pour un effet antibactérien des Gram-positifs (*S. aureus*, *B. subtilis*, *M. luteus*, *E. faecalis*) et des souches bactériennes à Gram négatif (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *S. dysenteriae*). Les résultats obtenus dans l'étude ont montré que les RRME de *C. myrrha* ont présenté une activité significative contre toutes les souches bactériennes à Gram-positif et des effets variables contre les souches bactériennes à Gram négatif [57]. Les RRME de *C. myrrhe* (100 µg / ml) ont présenté une inhibition maximale contre *P. aeruginosa* mais sont inactifs contre *E. coli* et *S. typhi*. Les RRME de *C. myrrha* (250 µg / ml) ont montré une zone d'inhibition contre *E. faecalis* (12,9 mm) alors qu'ils sont inactifs contre *S. typhi*. Pour les concentrations plus élevée de RRME de *C. myrrha* 500 µg / ml et 1000 µg / ml, nous avons observé une activité maximale contre *E. faecalis*, avec une zone d'inhibition de 15,3 et 17,5 mm, respectivement et une activité minimale contre *S. typhi*, avec une zone d'inhibition 4,6 et 8,1 mm, respectivement.

Les RRME d'*O. Turpethum* ont montré une activité significative contre toutes les souches Bactéries à Gram-positif et Gram négatif à différentes concentrations. Les RRME de *O. turpethum* (100 µg / ml) ont montré une activité maximale contre *B. subtilis* (12,3 mm) et une activité minimale contre *S. dysenteriae* (6,0 mm). Les RRME d'*O. turpethum* (250 µg / ml) ont présenté une activité maximale contre *P. aeruginosa* (15,9 mm) et *B. subtilis* (15,8 mm) tandis qu'une activité minimale a été observée contre *M. luteus* avec une mesure de 7,8 mm. Pour les concentrations les plus élevées, les RRME d'*O. turpethum* 500 µg / ml et 1000 µg / ml, nous avons observé les zones d'inhibition les plus élevées contre *B. subtilis* (17,1 mm) et (18,4 mm), respectivement et des zones d'inhibitions minimales contre *M. luteus* (10,8 mm) et *E. coli* (14,5 mm), respectivement par rapport aux autres souches bactériennes testées.

Les RRME de *P. roxburghii* ont montré une meilleure activité contre les souches de bactérie à Gram-positif que contre les souches de bactérie à Gram-négatif en fonction de la concentration. Les RRME de *P. roxburghii* (100 µg / ml) n'ont pas présenté une inhibition contre *E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. typhi*, tandis qu'à une concentration de 250 µg / ml, ils ont montré une inhibition chez *S.aureus* (12,3 mm), *M. luteus* (12,1 mm) et *E. faecalis* (12,3 mm) par rapport au standard. Les RRME de *P. roxburghii* 500 µg / ml et 1000 µg / ml présentaient un maximum d'inhibition contre *E. faecalis* (15,6 mm) et (18,4 mm)

respectivement tandis qu'ils n'ont présenté que le minimum contre *S. typhi* mesurait 3,5 mm et 6,8 mm, respectivement.

Dans les présentes observations, les extraits de *C. myrrha* et *P. roxburghii* ont montré une activité maximale contre *E. faecalis*, contre une activité minimale envers *S. typhi*. Les extraits d'*O. Turpethum* étaient actifs contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif dans laquelle *B. subtilis* et *S. aureus* étaient les plus sensibles. La sensibilité maximale des souches bactériennes à Gram positif envers des extraits de plantes peut être due à la structure de sa paroi cellulaire et de la membrane externe. Les bactéries à Gram négatif ont une membrane et un espace péri-plasmique unique, qui est absent dans les bactéries à Gram positif. Dans les bactéries à Gram négatif, la surface hydrophile de la membrane externe, qui est riche en molécules de lipopolysaccharides, fournissant une barrière contre divers antibiotiques, est également associé aux enzymes présentes dans l'espace péri-plasmique capables de décomposer les molécules introduites de l'extérieur. Les bactéries à Gram-positif n'ont pas une membrane externe protectrice. Les substances antibactériennes provoquent la destruction de la membrane cytoplasmique qui entraîne une fuite du cytoplasme. Cette étude a suggéré que les RRME de *C. myrrha* et *P. roxburghii* étaient plus puissants contre les souches bactériennes à Gram-positif que celle à Gram-négatif tandis que les RRME d'*O. turpethum* étaient actifs contre toutes les souches microbiennes. L'activité antibactérienne des RRME de *O. turpethum* contre à la fois les bactéries à Gram positifs et les bactéries à Gram négatifs peuvent être dues à ses résines glycosidiques [57].

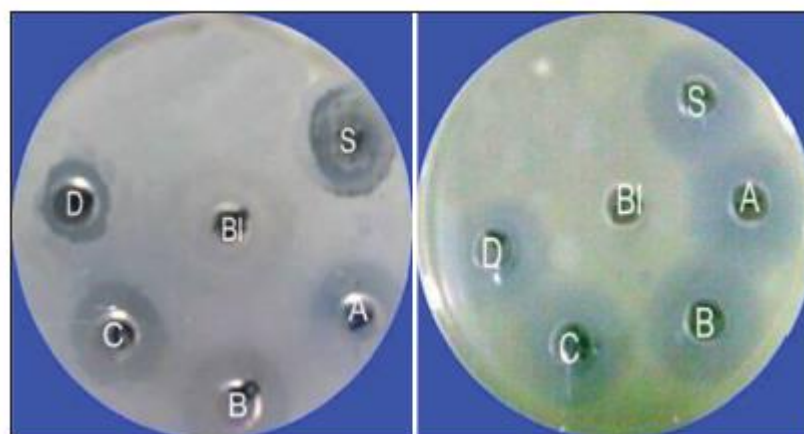


Figure III. 8 : Zones d'inhibition produites par des extraits méthanoliques riches en résine de *Commiphora myrrha*

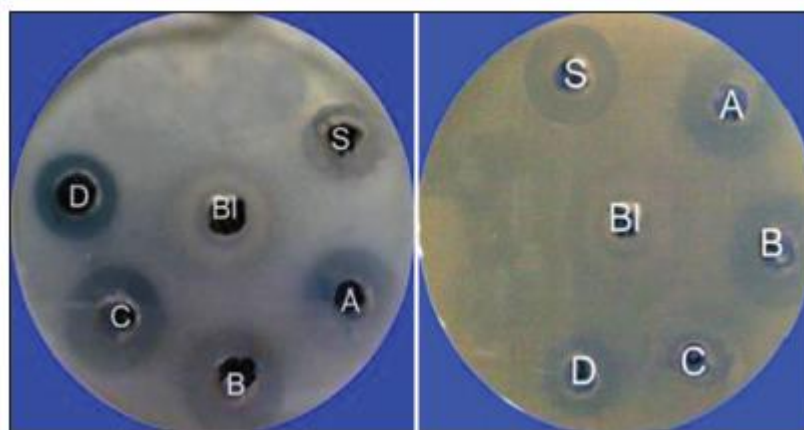


Figure III. 9 : Zones d'inhibition produites par des extraits méthanoliques riches en résine *d'Operculina turpethum*

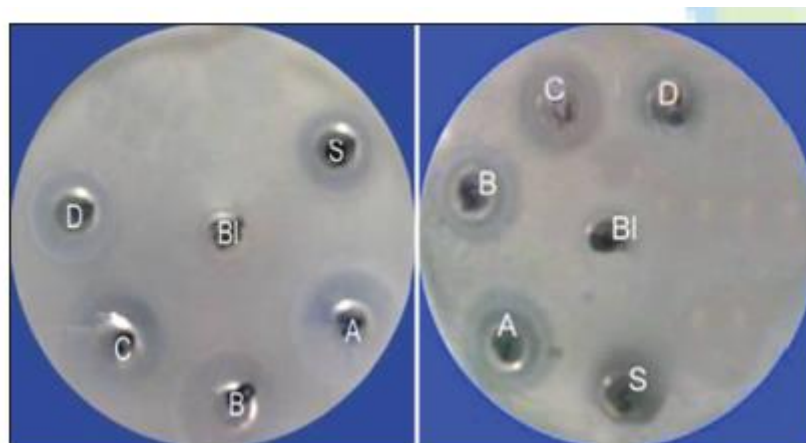


Figure III.10 : Zones d'inhibition produites par un méthanolique riche en résine extraits de *Pinus roxburghii* aux concentrations testées

III.3.2 Etude en 2017 :

III.3.2.1 L'extraction d'oléo-gomme résine :

Lubin d'Arabie, myrrhe et hiltet ont été nettoyés et finement broyés en poudre à l'aide du Mixeur. De chaque matériau oléo-gomme-résine, trois concentrations de 20%, 40% et 60% ont été préparées en pesant 5, 10 et 15 g, respectivement. Tous les matériaux pesés ont été transférés séparément dans des flacons. Ensuite, 500 mL et 25 mL d'éthanol (80%) et de l'eau distillée ont été ajoutés à chaque flacon. Tous les flacons ont été placés dans un shaker à 300 tr / min à 18 ° C pendant trois jours. Les mélanges ont été filtrés. Les filtrats ont été maintenus à 4 ° C jusqu'à utilisation [59].

III.3.2.2 Analyse phytochimique qualitative :

La détection des composants phytochimiques a été réalisée en utilisant des substances chimiques qui, si un changement apparaît dans un mélange, indique l'absence ou la présence d'une substance.

Les alcaloïdes ont été détectés en transférant 2 mL d'extrait d'oléo-gomme-résine à 10 mL de HCl (1%) et chauffé sur un bain de vapeur pendant 30 min. Le mélange a été filtré et 3 gouttes de du réactif de Wager ont été ajoutées à 2 ml du filtrat. L'apparence de la couleur brune rougeâtre indique un résultat positif.

Pour la détection des stérols, nous avons ajouté 2 gouttes de H₂SO₄ concentré à 2 mL de l'extrait de résine oléo-gomme, puis un anneau brun rougeâtre a été formé à l'interface indiquant un résultat positif.

Pour détecter le tanin, 0,5 ml de l'extrait d'oléo-gomme-résine a été transféré à 10 mL d'eau distillée et 0,5 mL de CHOPb 1% ont été ajoutés, la formation d'une texture gélatineuse a indiqué un résultat positif.

Pour détecter les flavonoïdes, 1 mL d'extrait d'oléo-gomme-résine a été transféré à 2 mL de 2% de NaOH. Une couleur jaune est apparue, puis, quelques gouttes de HCl 4% ont été ajoutées ce qui a fait disparaître la couleur jaune indiquant un résultat positif.

Pour détecter les terpénoïdes, 3 mL concentré De H₂SO₄ a été ajouté à 2 ml de l'extrait oléo-gomme-résine, le mélange a été chauffé pendant 2 min, l'apparition de couleur grisâtre indiquait un résultat positif.

Pour détecter les saponines, 5 mL de l'extrait de l'oléo-gomme-résine a été agité pendant 5 min en utilisant un mélangeur vortex, la formation d'une couche de mousse de 2 cm qui est restée près d'une demi-heure a indiqué un résultat positif [57].

III.3.2.3 Activités antibactériennes :

Deux bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*) et deux Bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*) ont été utilisées.

Un millilitre des bactéries testées âgées de 18 à 24 h a été transféré dans des boîtes de Pétri et versé dans de la gélose nutritive (15 ml). On a laissé les médias se durcir ; les puits ont été réalisés en utilisant 5 mm de diamètre et chaque puits a été rempli de 50 µL de

l'extrait de l'oléo-gomme-résine. Les boîtes de Pétri inoculées ont été laissées dans le réfrigérateur pendant presque 1 heure pour une bonne pénétration de l'oléo-gomme-résine.

Les extraits de résine et les boîtes de Pétri ont été incubés à 37 ° C pendant 24 heures. De l'eau et de l'éthanol, sans les extraits de l'oléo-gomme-résine, ont été utilisés comme contrôle négatif de l'antibiotique bactérien. La streptomycine 10 µg a été utilisée comme contrôle positif. L'inhibition des zones autour de chaque puits ont été mesurées en millimètres. Tous les Expériences ont été faites en triple [57].

III.3.2.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :

Les extraits oléo-gomme-résine qui ont démontré une inhibition plus élevée des zones que le témoin positif a été sélectionné pour ce test. Les CMI ont été lues en µg / mL après 18 à 24 heures d'incubation à 37 ° C.

Les plantes	Les bactéries	Les extraits	
		Ethanol	L'eau
<i>B. carterii</i>	<i>E. coli</i>	ND	ND
	<i>P. aeruginosa</i>	ND	ND
	<i>S. aureus</i>	12,5	12,5
	<i>S. pyogenes</i>	25	25
<i>C. myrrha</i>	<i>E. coli</i>	12,5	12,5
	<i>P. aeruginosa</i>	12,5	12,5
	<i>S. aureus</i>	3,125	3,125
	<i>S. pyogenes</i>	6,25	6,25
<i>F. assafoetida</i>	<i>E. coli</i>	12,5	12,5
	<i>P. aeruginosa</i>	12,5	12,5
	<i>S. aureus</i>	3,125	3,125
	<i>S. pyogenes</i>	6,25	6,25

Tableau III.4 : Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) µg / ml de 60% de concentrations d'extraits d'eau et d'éthanol de *B. carterii*, *C. myrrha* et *F. assa-foetida*.

III.3.2.6 Résultats et discussion :

L'analyse photochimique a indiqué que les stérols, alcaloïdes et terpénoïdes existaient dans tous les *B. carterii*, *C. myrrha* et *F. assa-foetida* extraits d'oléo-gomme-résine. Le tanin n'apparaît que dans les extraits d'éthanol et la saponine uniquement dans les extraits aqueux. Le flavonoïde est apparu dans *C. myrrha* et *F. assa-foetida* extraits dans les deux solvants et était absent dans l'extrait de *B. carterii* [59].

Oléo gomme résine	Le solvant	Steroid	Tannin	Alkaloid	Flavonoid	Terpenoid	Saponin
<i>B. carterii</i>	Ethanol	+	+	+	-	+	-
	Eau	+	-	+	-	+	+
<i>C. myrrha</i>	Ethanol	+	+	+	+	+	-
	Eau	+	-	+	+	+	+
<i>F. assafoetida</i>	Ethanol	+	+	+	+	+	-
	Eau	+	-	+	+	+	+

Tableau III.5 : Composants phytochimiques dans des extraits à 60% de concentration de *B. carterii*, *C. myrrha* et *F. assa-foetida*.

Ce résultat était en accord avec d'autres études rapportant que ces plantes contiennent des produits métaboliques. Tous les métabolites secondaires présents dans *B. carterii*, *C. myrrha* et *F. assa-foetida* pourraient nuire au micro -organismes de différentes manières. les stérols peuvent affecter gravement la croissance bactérienne et le métabolisme. Le Tannin peut se combiner avec des minéraux et des polymères provoquant soit une inhibition directe des microbes en interférant avec les parois cellulaires, les membranes et / ou les protéines extracellulaires ou une inhibition indirecte en empêchant le microbe d'utiliser des nutriments. L'alcaloïde est capable d'inhiber le processus de traduction dans plusieurs microorganismes. Le flavonoïde dépolarise la membrane et inhibe la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. les terpenoïdes perturber la membrane bactérienne. Les saponines influencent la perméabilité de la membrane des microorganismes en raison de leur propriété tensioactive.

Les extraits de *B. carterii*, *C. myrrha* et *F. assa-foetida* variaient dans leur activité inhibitrice sur les bactéries testées. Le Gram négatif les bactéries *E. coli* et *P. aeruginosa* étaient résistantes à toutes les concentrations d'extraits aqueux et éthanoliques de résine de *B. carterii*.

Ces résultats n'étaient pas en accord avec une étude déjà réalisée (*Al-Kuraishy et al*) qui dit que l'extrait alcoolique de *B. carterii* inhibe la croissance d'*E. Coli* et *P. aeruginosa*. La différence dans les résultats peut être attribuée au type de solvant, aux concentrations ou à la méthode d'extraction. De plus, *E. coli* et *P. aeruginosa* semblaient plus sensibles aux concentration d'extraits aqueux et éthanoliques de *C. myrrha* à 60% et *F. assa-foetida* à 40% et 60%. Les résultats ont montré que *F. assa-foetida* a eu l'effet inhibiteur le plus élevé lors des test sur les bactéries à Gram négatif suivies de *C. myrrha*. Cette découverte est en accord avec (*Al-Abbasi*) selon lequel, l'extrait de gomme de *F. assa-foetida* est

significativement plus élevé que l'extrait de gomme de myrrhe dans l'effet inhibiteur contre *E. coli*, *S. aureus* et *S. pyogenes*. Cependant, *B. carterii* n'a eu aucun effet inhibiteur sur le test et les bactéries à Gram négatif. Les résultats ont montré que la bactérie à Gram positif *S. aureus* était la plus sensible à toutes les concentrations des trois extraits oléo-gomme-résine, eau et éthanol. Cependant, *S. pyogenes* n'a été inhibé que par des concentrations élevées (40% et 60%) des extraits aqueux et éthanoloïques des trois oléo-gomme-résine. Les résultats indiquent que l'oléo-gomme-résine de *C. myrrha* et *F. assa-foetida* possèdent un effet à large spectre qui inhibe les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, malgré les différences de structure des parois cellulaires entre les deux groupes qui font que les Gram négatifs sont les plus résistants aux effets externes que les Gram positifs. Les extraits de résine de *B. carterii* ont montré un spectre vers les bactéries Gram-positif.

Ces résultats sont en accord avec l'étude selon laquelle un extrait méthanolique de *C. myrrha* était significativement actif contre les bactéries à Gram positif, alors que des effets variables ont été observés avec les bactéries à Gram négatif. De plus, (Patil et al.) ont découvert que les extraits d'acétate, d'éthanol et de méthanol de *F. assa-foetida* avaient une activité antibactérienne significative contre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif.

Les résultats ont montré que la capacité d'inhibition augmentait avec l'augmentation des concentrations des extraits oléo-gomme-résine ; ce résultat est en accord avec les recherches antérieures. Le type de solvant affectait significativement le potentiel inhibiteur des extraits de l'oléo-gomme-résine.

Fait intéressant, la plus forte concentration d'eau et d'éthanol des extraits de *C. myrrha* et de résine *F. assa-foetida* ont surperformé streptomycine (10 µg) contre la bactérie pathogène *E. coli*. Cela est peut être dû à l'augmentation des concentrations des métabolismes secondaires. De plus, cela implique que *E. Coli* peut se débarrasser de l'effet nocif, lorsque la concentration de l'extrait est faible. Par conséquent, il est très important d'identifier la concentration inhibitrice idéale des extraits de plantes.

Les CMI de *C. myrrha*, et *F. assa-foetida* se sont avérées avoir un inhibiteur remarquable contre les bactéries à Gram négatif et à Gram positif, alors que la CMI de *B. carterii* a seulement inhibé la croissance des bactéries à Gram positifs *S. aureus* et *S. pyogenes* à une valeur de CMI qui est de 12,5 et 25 µg / ml, respectivement. De plus, des extraits aqueux et d'éthanol de résine de *C. myrrha* et de *F. assa-foetida* ont montré l'effet

inhibiteur le plus élevé sur *S. aureus* et *S. pyogenes* à une CMI de 3,125 et 6,25 µg / mL, respectivement. Les deux extraits de *C. myrrha* et *F. assa-foetida* ont inhibé *E. coli* et *P. aeruginosa* à une valeur de CMI qui est de 12,5 µg / mL. Les résultats actuels suggèrent que les extraits végétaux de *C. myrrha* et *F. assa-foetida* étaient plus efficaces que *B. carterii* contre les bactéries [59].

CHAPITRE 4 :
MODELE DE FORMULATION d'AKBA

Dans cette partie on va présenter un modèle de formulation d'extrait de BS 5% (poid) en gel-émulsion.

VI.1 Formulation :

La partie hydrophobe contient le principe actif qui est le BSE et la térébenthine, en tant qu'agent dispersant et émulsifiant. Pour la partie hydrophile, le Carbopol a été sélectionné comme agent gélifiant approprié pour préparer l'hydrogel, il a été préalablement dispersé dans le mélange méthyl-propylparaben lentement et sous agitation, dont la concentration dans cette partie est de 3% (m/m). Le pH de l'hydrogel de carbopol a été ajusté en utilisant du triéthanolamine TEA à 7,0. Pour la préparation de l'émul-gel, les émulsions d'ESB préparées ont été mélangées avec l'hydrogel et le volume a été complété à 100 ml avec de l'eau distillée. Enfin, une quantité suffisante de TEA a été ajoutée au mélange par agitation continue pour ajustement de la préparation finale.

L'émul-gel à base d'ESB a été appliqué, quotidiennement pendant 7 jours, sur la peau correctement rasée de 8 rats Wistar, 200-225 g.[60].

VI.2. Test de toxicité aiguë :

Cinq groupes des rats ont été administrés séparément des doses de 200, 400, 800, 1600 et 3200 mg / kg, ils ont été observés pendant une période de 72 h pour détecter des signes de toxicité aiguë. Par conséquent, Aucun effet toxique n'a été observé, il n'y a eu aucun effet mortel dans tous les groupes [60].

VI.3. Conception expérimentale :

Les rats ont été répartis au hasard en deux groupes de (08) huit.

Le groupe I : 0,2 g d'émulgel à base d'ESB a été appliqué sur la surface plantaire de la patte arrière.

Et le groupe II : 0,2 g de diclofénac (disponibles dans le commerce auprès de Voltaren Emulgel®, Novartis, Suisse) a été appliqué de la même manière.

L'épaisseur de la patte (volume) a été mesurée immédiatement après l'injection de carraghénane à des intervalles de 1, 2, 3, 4 et 6 heures après l'administration de l'agent nocif utilisé.

VI.4. Résultats et discussion :

Le diclofénac, en formulation topique (11,6 mg / kg), un anti-inflammatoire standard, et le BSE Emul-gel, à une dose de 200 mg / patte (équivalent 4 mg / kg de poids

corporel), suppriment significativement les augmentations de l'épaisseur des pattes induites par la carraghénine, par rapport au groupe témoin négatif, à 6 h après l'injection. Bien qu'une augmentation significative de l'épaisseur des pattes ait été observée dans tous les groupes, les rats qui ont reçu de l'ESB et de l'Emulg-el à base de diclofénac ont présenté un œdème significativement moindre.

Les effets anti-inflammatoires, de l'administration topique de l'ESB, ont été déterminés à ; 17,5%, 19,1%, 20,2%, 17,4% et 15,9% pour la 1^{ère}, la 2^{ème}, la 3^{ème}, la 4^{ème} et la 6^{ème} heure, respectivement. En comparaison, les effets anti-inflammatoires du diclofénac, sous forme topique, étaient de 17,1%, 20,8%, 21,4%, 18,3% et 18,1%, respectivement, pour les mêmes intervalles de temps. Au niveau de l'œdème maximal à 3 heures, l'Emul-gel, à base de diclofénac, a réduit l'œdème de la patte de 61,5%, et l'Emul-gel à base d'ESB, a réduit l'œdème de la patte de 69%.

Ainsi, on peut conclure que l'Emul-gel à base d'ESB s'est montré presque aussi efficace que le diclofénac en formulation topique dans la suppression de l'augmentation de l'épaisseur des pattes induite par l'inflammation.

L'application topique de diclofénac (émul-gel), débutée immédiatement après l'injection de carraghénane, entraîne une réduction de l'histamine de 21,2% au cours des 30 à 60 premières minutes, et de 38% pour les animaux sous-traité avec l'émul-gel, à base d'ESB. Jusqu'à 2 heures, la teneur en histamine dans les homogénats de tissu de patte dans ce modèle d'inflammation aiguë a encore augmenté et arrive au niveau maximal avec une légère diminution pendant 4 heures. A ce stade, une réponse immunitaire est initiée avec une hyperproduction de cytokines pro-inflammatoires et de marqueurs du fonctionnement du système immunitaire inné NF-kB dont l'activité a augmenté de 129% dans l'homogénat du tissu de la patte; le niveau de TNF a augmenté et dépasse le niveau normal dans le tissu de la patte d'environ 3,5 fois. Le traitement par Emul-gel à base d'ESB entraîne une diminution marquée de la teneur en histamine et en TNF et de l'activité du NF-kB dans les tissus des pattes. Ces médiateurs contribuent en partie à perpétuer la dégénérescence cutanée.

La génération maximale de PGE2, en tant que médiateurs lipidiques majeurs, produite en raison de l'induction de COX-2, se produit après 3-4 heures de l'injection de carraghénane. Le traitement par AINS, Voltaren® Emulgel, a diminué le taux de PGE2 de 50% et le contenu de PGF2 α de 60%. L'action d'Emul-gel, à base d'ESB, entraîne une

diminution du taux de PGE2 de 25% et de la teneur en PGF2 α de 33%. Par conséquent, le rapport PGE2 / PGF2 α , sous traitement avec l'émul-gel à base d'ESB, est revenu à son niveau normal et n'a pas changé de manière significative par rapport à la valeur de CIPE sous traitement avec l'émul-gel à base de diclofénac. Ainsi, l'émul-gel à base d'ESB a amélioré le rapport des prostaglandines à la teneur en PGF2 α , ce qui conduit à l'activation de la microcirculation et à une diminution des risques d'agrégation plaquettaire et à une diminution de la TxB2 jusqu'à la valeur normale [60].

Au contraire, du côté clinique, une absence des données pharmacodynamiques a été observée, ce travail ne montre aucuns résultats sur le produit emul-gel a base de BSE (viscosité, étude microscopique, le sens d'émulsion...), ce qui influence sur la qualité du produit formulé et, par conséquent, leur effet thérapeutique.

Une étude en 2018 présente une nouvelle forme pharmaceutique développée, qui est la forme de liposome nommée Casperome®.

L'application de nouvelles technologies de formulation d'un extrait standardisé de *B. serrata* formulé avec de la phosphatidylcholine, issue du soja, ont donné naissance à un produit connu par « lécithine de soja » qui se présente sous la forme d'un liposome, c'est-à-dire, une bicouche phospholipidique. Le produit (ici de caractère lipophile), se retrouve au sein de la partie hydrophobe du liposome, soit entre les deux couches lipidiques [9].

Ce produit est commercialisé sous le nom Casperome® par le laboratoire Indena.

Hüsch et al ont comparé l'extrait standardisé classique de résine de *B. serrata* avec la formulation liposomale à base de lécithine de soja du même extrait et l'étude a révélé une augmentation d'absorption et la pénétration tissulaire [39].

Pour les tests de toxicité, l'acide β -boswellique n'a produit aucune mortalité chez le rat et la souris pendant 72 h, avec une dose de 2000 mg/kg (ce qui concorde avec l'étude précédente). Le produit breveté 5-Loxin® a été testé vis-à-vis de sa toxicité aiguë chez le rat : des rats ont reçu pendant 14 jours une dose de 5000 mg/kg/jour de 5-Loxin® et aucun signe de toxicité n'a été observé chez les rats pendant la période d'administration.

En toxicité subaiguë (4 semaines) et toxicité chronique (6 mois) chez le rat et le singe, les acides boswelliques n'ont aussi produit aucune toxicité.

Chez l'Homme, les études les plus longues furent conduites sur douze semaines avec une dose de 3,6 g par jour et aucune toxicité significative n'a été observée [39].

Conclusion

Trouver une solution ancienne pour un problème moderne n'est pas une nouvelle idée, le royaume des plantes est plein d'espèces et de types des plante qui ont été utilisé depuis l'antiquité pour guérir les personnes par différentes civilisations à travers l'histoire.

Dans ce document, on a présenté quelques travaux réalisés sur des extraits de résine de plusieurs plantes qui exsudent cette matière.

D'abord, on a montré que parmi les méthodes d'extraction utilisées pour l'extraction d'AKBA de *boswilia serrata*, la meilleure méthode est l'extraction liquide-solide, appelée la séparation tri-phasique, dont les paramètres influençant sur le rendement de l'extraction sont : la concentration d'ammonium de sulfate, le temps d'extraction, le rapport entre la suspension et le t-butanol, le rapport entre le solvant et le soluté, le pH et la température. Ils sont étudiés pour avoir un maximum de rendement qui est de 80%, en comparaison avec les autre méthodes d'extraction.

Ensuite, on a discuté l'activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et méthanoïques des résines exsudées par (05) cinq espèces de *Protium*, *Comophora molmol* et *Myrrha*, *Boswellia serrata* et *carterii*, et *Vateria indica*. Les résultats des essais in vivo montrent que les extraits précédents ont une grande habilité à diminuer l'inflammation, et ceci, a cause de la présence des polyterpènes (monterpènes, diterpènes, triterpènes, et sesquiterpènes). Ces données affirment leurs utilisations traditionnelles pour le traitement des douleurs et les états inflammatoires. On a aussi discuté l'activité antibactérienne des extraits aqueux et méthanoïques de résine exsudés par *C. myrrha*, *O. turpethum*, *P. roxburghii*, *B. carterii*, et *F. assafoetida*, dont les essais contre les bactéries à Gram positif (*S. aureus*, *B. subtilis*, *M. luteus*, *E. faecalis*), et contre les bactéries à Gram négatif (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *S. dysenteriae*) montrent des résultats positifs.

A la fin, on a discuté d'un modèle de gel-émulsion, dont la formulation pharmaceutique est à base de AB et qui montre son efficacité contre l'inflammation avec un minimum de degré de toxicité.

Le choix de la méthode d'extraction, la démonstration de l'activité anti-inflammatoire due à la présence des polyterpènes, encouragent les chercheurs à mettre le schinus molle sur le plan expérimental, et à commencer les études et les tests in vivo sur ce dernier pour connaitre et savoir leur activité pharmacologique, et donc, leur capacité à être une alternative valable et disponible des médicaments commercialisés.

Références bibliographies

- [1] U. Shaikh R., M. Pund M., N. Gacche R., “ Evaluation of anti-inflammatory activity of selected medicinal plants used in Indian traditional medication system in vitro as well as in vivo” *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, Vol.6, n 4 (2016): 355–361
- [2] O Oguntibeju O., “Medicinal plants with anti-inflammatory activities from selected countries and regions of Africa” *Journal of Inflammation Research*, Vol.11 (2018): 355–36307–3171. 2018:11 307–317.
- [3] M P Kähkönen 1, A I Hopia, H J Vuorela, J P Rauha, K Pihlaja, T S Kujala, M Heinonen, “ Evaluation of anti-inflammatory activity of selected medicinal plants used in Indian traditional medication system in vitro as well as in vivo Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds” *J Agric Food Chem*, Vol.47, n 10 (1999): 3954-3962.
- [4] M.Yousfi, B.Nadjemi, P.Stocker, N.Vidal “ Antioxidant activity of some algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds ” *Food Chemistry*, Vol.98, n 4 (2006): 654-660.
- [5] Kouadio BENE , Djeneb CAMARA, Yao KANGA , Guédé Noël ZIRIHI “ Potentiel antiradicalaire des extraits de feuilles de *Bersama abyssinica* Fresen. (Melianthaceae)” *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, Vol.11, n 6(2017): 2962-2970.
- [6] Mario Allegra “Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Plants Extract” *Antioxidants*, Vol.8, n 11 (2019): 549
- [7]. lagenheim J.H(2003), ”plant resins”, Timber press portland, Cambridge.
- [8]..http://www.futur_sciences.com/magazines/nature/infos/dossiers/d/botanique-e-tout-savoir-coniferes-774/page/7/ .<http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/sciences-fondamentales-th8/constantes-chimiques-42337210/resines-naturelles-k340>
- [9] .L'expédition de la Reine Hatchepsout au Pays de Punt: La première croisière océanographique? . Département d'océanographie, Texas A&M University . Récupéré le 08/05/2010 .
- [10]. Upananlawar A. et Ghule B. Pharmacological activities of *Boswellia serrata* Roxb.- Mini review. *Ethnobotanical leaflets* [en ligne]. 2009,13, pp. 766-774 [consulté le 8 janvier 2018]. Disponible sur <http://opensiuc.lib.siu.edu/ebl/vol2009/iss6/10>
- [11]. :Communiqué de presse du Fonds national Suisse de la Recherche scientifique, 21 juin 2007.
- [12]. "résine, n. et adj" . OED en ligne . Oxford University Press. Septembre 2014 . Récupéré le 2 décembre 2014 .

[13]. Fiebach, Klemens; Grimm, Dieter (2000). "Résines naturelles". Encyclopédie d'Ullmann de chimie industrielle . Weinheim: Wiley-VCH. doi : 10.1002 / 14356007.a23_073 . ISBN 978-3-527-30673-2.

[14]. Jean H. Langenheim, Plant Resins. Chemistry.

[15]. K.B. Anderson « The nature and fate of natural resins in the geosphere, Geochem. TRans, 2001,3.

[16]. le petit larousse,1993 ; Dictionnaire encyclopédique, Larousse.

[17]. Rudiger A.I,Siani A.C, Veiga Junior V.F.(2007), « The chemist and pharmacology of the south America genus protium burm.F.(bursaceae) “,pharmacognosy reviews, 1(1),p.93.

[18]. Al-harrasi A.et Al-Saidi S. (2008),«phytochemical analysis of the essential oil from botanically certified oleogum resin of Boswellia sacra (omani Luban)”,molecules, 13 (9), p.2181-2189.

[19]. Fluckiger F.A et Hanbury D.(1978),”Histoires des drogues d’origines végétale »,traduction et notes de Y.L de lanessan, Paris, Octave doin I,p.261.

[20]. Dupéron J.(1993), « L’encens et les boswellia,historique,apport de l’anatomie à la systématique de trois boswellia de Somalie et du Yémen »,revue de cytologie et de biology végétales- le botaniste,16(3-4),p.185_209.

[21]. Hildebrandt J.M. (1878), « Note sur l’encens st la myrrhe »,sber, ges, naturf, freunde Berlin, p.195-197.

[22]. Atchley, E.G et Cuthbert F.(1909), « A history of the use of incense in divine worship » Longmans,Green and Co, London.

[23]. Faure P(1978),”parfums et aromates de l’Antiquité”,librarie arthème fayard,Hachette /Pluriel, evreux, p.234-235.

- [24]. Safayhi H, et Sailer ER(1997), « Anti-inflammatory of pentacyclic triterpenes », *planta medica*,63(6), p.487-493.
- [25]. Haun et al (2000), "Anti-tumor and anti-carcinogenic activities of triterpenoide, β -boswellic acid", *biofactors(oxford,England)*,13(1-4),p.225-230.
- [26]. jing Y et al(1999), "boswellic acid acetate induces differentiation and apoptosis in leukemia cell lines", *leukemia research*,23(1),p.43-50.
- [27]. Kozowyk, PRB; Langejans, GHJ; Poulis, JA (2016-03-16). "Essai de cisaillement de tour et d'impact de l'ocre et de la cire d'abeille dans les adhésifs expérimentaux composés d'âge moyen de pierre" . PLOS ONE . 11 (3): e0150436. doi : 10.1371 / journal.pone.0150436 . ISSN 19326203 . PMID 26983080.
- [28]. "Les produits forestiers non ligneux des conifères - CHAPITRE 6" . www.fao.org .
- [29]. Bullard Renard,Estem,2001.Plante médicinales du monde.
- [30]. F:\poivre rose-wikiphyto :htm
- [31]. Anonyme 2003
- [32]. Dikshit(1986):Schinus molle,a new source of fungitoxicant. *Journal of applied microbiology*.vol 51.N°5 Dkshit .A.pp.85.88.
- [33]. Copyright© 2000-2013 www.labo-hevea.com.
- [34]. Rodriguez, C. Silva, G.,Djair, v.,2003. Bases para el manejo racional de insecticidas : Insecticidas de origen vegetal. Facultad de Agronomia, Universidad de Concepcion, y fundacion para la Innovacion agraria,Concepcion, Chile. Regnault-roger, C, Staff, V, Philogène B.,Terron P.,

Vincent C., 2004. Biopesticidas de origen vegetal. Ediciones Mundi-Prensa, Madrid.

[35]. Benjamin Delfaut, « *Boswellia serrata* Roxb.ex Colebr.:une plante ancienne aux propriétés nouvelles ».

[36]. Françoise Van Bambeke, Dr Sc. Pharm.Paul Tulkens, Dr. Méd ; « Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse, Antibiotiques, Anti fongiques Syllabus national belge de pharmacologie ».Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Université catholique de Louvain UCL 73.70 avenue E. Mounier 731200 Bruxellesfax: 02/764.73.73E-mail: vanbambeke@facm.ucl.ac.be, tulkens@facm.ucl.ac.beavec la collaboration deYouri Glupczynski (Dr Méd)Marie-Paule Mingeot-Leclercq (Dr Sc. Pharm., Lic. Sc.) et d'Etienne Sonveaux (Dr Sc.) année 2007-

[37]. GUNGORMEZ Ertugrul, évaluation de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé.

[38]. Lucie MANGIN, Antibiotiques et résistances : enquête sur les Connaissances et les comportements du grand public

[39]. Aysu S_ en, Melike Eryılmaz, Hasan Bayraktar, Secil Onal ↑Ege University, Faculty of Science, Biochemistry Department; Purification of a-galactosidase from pepino (*Solanum muricatum*) by three-phase partitioningPurification of a-galactosidase from pepino (*Solanum muricatum*) by three-phase partitioning; 35100 Bornova-_Izmir, Turkey

[40]. Anti-Inflammatory Activity of Resins from some Species of the Plant Family Burseraceae Anti-inflammatory activities of the triterpene acids from the resin of *Boswellia carteri*.

[41]. A.C. Siani, M.F.S. Ramos, O. Menezes-de-Lima Jr., R. Ribeiro-dos-Santos, E. Fernandez-Ferreira, R.O.A. Soares, E.C. Rosas, G.S. Susunaga , A.C. Guimaraes , M.G.B. Zoghbi c, M.G.M.O Henriques, " Evaluation of anti-inflammatory-related activity of essential oils from the leaves and resin of species of *Protium* ".

[42]. Francisco A. Oliveira, Gerardo M. Vieira-Júnior, Mariana H. Chaves, Fernanda R.C. Almeida, Mariana G. Florêncio, Roberto C.P. Lima, Jr,Regilane M. Silva, Flavia A. Santos, Vietla S.N. Raoa,, "Gastro protective and anti-inflammatory effects of resin from *Protium heptaphyllum* in mice and rats ".

- [43]. Mostafa Abbas Shalaby, Ashraf Abd-Elkhalik Hammouda ,”Analgesic, anti-inflammatory and anti-hyper lipidemic activities of Commiphora molmol extract (Myrrh)”.
- [44]. Toshio Morikawa, Hisashi Matsuda and Masayuki Yoshikawa,” A Review of Anti-inflammatory Terpenoids from the Incense Gum Resins Frankincense and Myrrh”.
- [45]. NIRANJAN KAUSHIK, D.C.P. SINGH, ANUJ MALIK and PRADEEP KUMAR College of Pharmacy, Institute of Foreign Trade and Management; “Anti-inflammatory Activity of Defatted Extract of Oleo Gum Resin of Boswellia serrata “, Moradabad-244 001, India E-mail: pradeep_alpine@yahoo.co.in
- [46] M. Z. SIDDIQUI Processing and Product Development Division, Indian Institute of Natural Resins and Gums Boswellia Serrata,” A Potential Anti inflammatory Agent: An Overview”, Namkum, Ranchi-834 010, India
- [47]. Venkata Krishnaraju Alluri , Sreenath Kundimi , Krishanu Sengupta, Trimurtulu Golakoti, and Eswar Kumar Kilari,” An Anti-Inflammatory Composition of Boswellia serrata Resin Extracts Alleviates Pain and Protects Cartilage in Monoiodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats”.
- [48]. Nathaniel C. Gilbert, Jana Gerstmeier, Erin E. Schexnaydre, Friedemann Börner, Ulrike Garscha, David B. Neau, Oliver Werzand Marcia E. Newcomer,” Structural and mechanistic insights into 5-lipoxygenase inhibition by natural products “.
- [49]. S. Kavitha & A.P. Geethu,” IN VITRO STUDY ON ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF AQUEOUS EXTRACT OF VATERIA INDICA RESIN”; Assistant Professor, Department Of Biochemistry, Rathnavel Subramaniam College Of Arts And Science, Sullur, Coimbatore- 641 042, Tamilnadu, India /Department Of Biochemistry, Rathnavel Subramaniam College of Arts and Science, Sullur, Coimbatore- 641 042, Tamilnadu, India
- [50]. Venkata Krishnaraju Alluri , Sreenath Kundimi , Krishanu Sengupta, Trimurtulu Golakoti, and Eswar Kumar Kilari,” An Anti-Inflammatory Composition of Boswellia serrata Resin Extracts Alleviates Pain and Protects Cartilage in Monoiodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats”.
- [51]. SArieh Moussaieff, Esther Shohami, Yoel Kashman, Ester Fride, M. Lienhard Schmitz, Florian Renner, Bernd L. Fiebich, Eduardo Munoz, Yinon Ben-Neriah, and Raphael Mechoulam,” Incensole Acetate, a Novel Anti-Inflammatory Compound Isolated from Boswellia Resin, Inhibits Nuclear Factor- κ B Activation”; Department of Medicinal Chemistry

- [52]. M. MAHMOUDI, M.A. EBRAHIMZADEH, S.F. NABAVI, S. HAFEZI, S.M. NABAV, SH. ESLAMI,” Anti inflammatory and antioxidant activities of gum mastic”.
- [53]. Mohd Shuaib, Abuzer Ali¹, Mohd Ali¹, Bibhu Prasad Panda¹, Mohd Imtiyaz Ahmad; “Antibacterial activity of resin rich plant extracts”.
- [54]. Ibtisam Mohammed Ababutain Department of Biology, College of Science, Imam Abdulrahman bin Faisal University, P.O. Box 1982; “Comparing the antibacterial activity and phytochemical components of three mostcommonly used oleo-gum-resin types in Saudi Arabia”, Dammam 31441, Saudi Arabia. e-mail: dr.king2007@hotmail.com
- [55]. Noha Khalil¹, Sahar Fikry and Osama Salama¹ Phytochemical and Pharmacological investigations on *Boswellia serrata* Article in Pharmacognosy,” Bactericidal activity of Myrrh extracts and two dosage forms against standard bacterial strains and multidrug-resistant clinical isolates with GC/MS profiling” Reviews · January 2009 (coord.: Prof. A. Herchuelz
- [56]. Paw Edema Natalia B. Demina¹, Elena O. Bachrushina, Galina V. Sukoyan, Maria N. Anurova, Nino G. Khvitia, Veronika V. Golovach,” Anti-Inflammatory Efficacy of Topical Formulation of *Boswellia Serrata* in Experimental”.