



Université Mohamed Khider de Biskra

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Réf. :

Présenté et soutenu par :

HAZHAZI Nabila et LEBDOU Ibtissem.

Le : septembre 2020

Thème :

**Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des
plantes médicinales (*Ruta tuberculata* Forssk. et *Pergularia
tomentosa* L.)**

Jury :

M. LAIADI Ziane	Pr	Université de Biskra	Président
Mme. SAIDI Asma	M.A.A	Université de Biskra	Promoteur
M. ZEROUAL Samir	M.C.B	Université de Biskra	Examineur

Année Universitaire 2019/2020

Remerciements

*Nous remercions tout d'abord **Allah** le tout puissant, pour nous avoir donnée la force et la patience pour pouvoir accomplir ce travail, car l'homme propose mais **Allah** dispose.*

*Nous commençons par exprimer notre profonde reconnaissance et mes vifs remerciements au M^{me} **SAIDI Asma** qui nous a honorés en acceptant de diriger ce travail, pour ses encouragements, ses conseils, sa disponibilité et surtout pour sa patience dans la correction de ce mémoire. Nous avons été satisfaites de votre qualité exceptionnelle de bonne enseignante, merci de nous avoir guidé avec patience et d'avoir consacré autant d'heures pour les corrections de ce manuscrit ; nous ne pouvons, Madame, que sincèrement vous exprimer notre respect et notre gratitude.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Nous adresse tout d'abord mes remerciements à l'ensemble du corps professoral de L'Université Mohamed Khider à Biskra, notamment du Département des Sciences de la Nature et de la Vie, pour ces cinq années qui ont été riches en connaissances et en expériences.

*Bien sûr, Mes sincères remerciements vont également à tous les ingénieurs de laboratoire et spécialement à M^{me} **Saliha** et mes remerciements aussi à **ITDAS** et **CSTRA** surtout M^{me} **DEGHICHE-DIAB Nassima**.*

*Nos sentiments de reconnaissances et nos remerciements vont également à l'encontre de toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail, nous ne saurions remercier ici les personnes dont la collaboration a été essentielle pour la réalisation de certaines étapes de ce travail, surtout Mr. **DERRADJI Yacine**.*

Nous n'oublie pas nos collègues de la promotion 2019-2020 du Master 2 et nos amies.

Dédicace

C'est avec l'aide et la grâce de l'Allah que nous avons achevé ce modeste travail que nous dédions :

*Tous ma famille **Hazhazi** surtout mes **chère parents** qui ont toujours été là pour moi, je remercie pour leurs sacrifices, leurs amour, leurs tendresse, leurs soutien et leurs prières tout au long de mon étude et je souhait qu'ils vivront longtemps à mes cotés et seront toujours heureux, que **Allah** le protège. **A mon chère sœur et frères** : ma sœur Khawla et leur enfant Djawane, Lina, Darine, Ayoub, Chamse El -ddine, Bader El-ddine. **A mon très cher grand père** Salah Hazhazi que nous avons perdu cette année.*

*Tous ma famille **Lebdou** surtout **ma chère mère** qui nomade avant de vivre ce rêve et cette moment avec moi, **A mon chère père** que je souhait qu'il vive longtemps pour que nous puissions revenir vers lui, même un peu, que **Allah** le protège. A, je remercie pour leurs sacrifices, leurs amour, leurs tendresse, leurs soutien et leurs prières tout au long de mon étude. **A mon chère sœur et frères** : Afifa, Sallah-Elddine, Amin. **A mon oncle** Reffaâ Ibrahim et à sa famille. **A ma très chère grand mère** Dkhili Nedjema que nous avons perdue cette année.*

A nos chères amies

Nadia, Sarah, Bouthayna, Maryame, Sabrina, Kahina, Fatma El- zahra, Imane ,Mounia Sarah ,Safa El-yakine.

A menuisier de El –Hadjeb.



Nabila et Ibtissem

Table des matières

Remerciements

Dédicace

Table des matières

Liste des tableaux I

Liste des figures II

Liste des abréviations III

Introduction générale

Partie théorique

Chapitre 1. Inflammation

1.1. Inflammation 3

1.2. Processus inflammatoire 3

1.2.1. Phase vasculaire 3

1.2.2. Phase cellulaire 4

1.2.3. Phase de résolution 5

1.3. Médiateurs cellulaires et moléculaires impliqués dans l'inflammation 5

1.4. Anti-inflammatoires 7

1.4.1. Anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS) 7

1.4.2. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) 7

1.4.3. Anti-inflammatoire à base des plantes 7

1.5. Modèles expérimentaux et inducteurs de l'inflammation utilisés *in vivo* 8

1.6. Différents tests *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire 9

1.6.1. Pleurésie 9

1.6.2. Perméabilité vasculaire 9

1.6.3. Œdème de la patte et de l'oreille 9

Chapitre 2. Généralité sur les plantes

2.1. *Ruta tuberculata* Forssk. 11

2.1.1. Distribution géographique et description botanique 11

2.1.2. Classification taxonomique 12

2.1.3. Composition chimique 12

2.1.4. Usage traditionnel et action thérapeutique 13

2.2. *Pergularia tomentosa* L. 14

2.2.1. Distribution géographique et description botanique 14

2.2.2. Classification taxonomique	15
2.2.3. Composition chimique	15
2.2.4. Usage traditionnel et activités biologiques.....	16

Partie expérimentale

Chapitre 3. Matériel et méthodes

3.1. Matériel	17
3.1.1. Matériel végétal	17
3.1.2. Animaux	17
3.1.3. Produits chimiques.....	17
3.2. Méthodes.....	17
3.2.1. Préparation des différents extraits des <i>Ruta tuberculata</i> et <i>Pergularia tomentosa</i> ...	17
3.2.1.1. Extraction aqueuse	17
3.2.1.2. Extraction méthanolique.....	17
3.2.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	19
3.2.2.1. Préparation des lots	19
3.2.2.2. Mesure du volume (V0) et l'induction de l'œdème de la patte	19
3.3. Analyses statistiques	20

Chapitre 4. Résultats et discussion

4.1. Extraction aqueuse, méthanolique et calcul du rendement de <i>P. tomentosa</i> et <i>R. tuberculata</i>	21
4.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i> des extraits de <i>P. tomentosa</i> et <i>R. tuberculata</i>	22
Conclusion	32
Références bibliographiques.....	34
Résumé	

Liste des tableaux

Tableau 1. Médiateurs solubles impliqués dans l'inflammation (Margerie, 1986 ; Engeler, 1996 ; James <i>et al.</i> , 2004 ; Cavaillon, 2005 ; Sanchez-Munoz <i>et al.</i> , 2008 ; Narimiya <i>et al.</i> , 2016)	6
Tableau 2. Plantes médicinales à activités anti-inflammatoire.....	8
Tableau 3. Agentes indicateurs de l'inflammation utilisée <i>in vivo</i>	8
Tableau 4. Caractéristiques et rendement des extraits obtenus de <i>R. tuberculata</i> et <i>P. tomentosa</i>	21

Liste des figures

Figure 1. Photographie de la partie aérienne de la plante <i>Ruta tuberculata</i>	11
Figure 2. Photographie personnel de <i>Pergularia tomentosa</i>	14
Figure 3. Photographie personnel des différentes parties de la plante <i>Pergularia tomentosa</i> . (A) feuilles. (B) fleurs.....	15
Figure 4. Protocole d'extraction aqueuse de la partie aérienne de chaque plante	18
Figure 5. Protocole d'extraction méthanolique de la partie aérienne de chaque plante.	18
Figure 6. Volume de l'œdème des pattes droites des groupes témoin, contrôle négatif, contrôle positif et les groupes traités par les extraits de <i>R. tuberculata</i> en fonction du temps..	22
Figure 7. Volume de l'œdème des pattes droites des groupes témoin, contrôle négatif, contrôle positif et les groupes traités par les extraits de <i>P. tomentosa</i> en fonction du temps	23
Figure 8. Taux d'augmentation de l'œdème des pattes droites des groupes témoin, contrôle négatif, contrôle positif et des groupes traités par les extraits du <i>R. tuberculata</i>	24
Figure 9. Taux d'augmentation de l'œdème des pattes droites des rats des groupes témoin, contrôle négatif, contrôle positif et des groupes traités par les extraits du <i>P. tomentosa</i>	26
Figure 10. Taux d'augmentation d'œdème des pattes droites chez les animaux des groupes traités par l'acide acétylsalicylique et les différents extraits des plantes étudiées.	28

Liste des abréviations

AINS: Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.

AIS: Les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens.

AP-1: Protéine activatrice 1.

AUG%: Pourcentage d'Augmentation.

ac: acide.

C3a: Complément C3a.

C5a: Complément C5a.

CD80: Cluster de Différentiation 80.

COX-1: Cyclo-Oxygénase type 1.

COX-2: Cyclo-Oxygénase type 2.

CSTRA: Centre de Recherche Scientifique et Technique des Régions Arides.

DAMP: Damage-Associated Molecular Pattern.

DMSO: Diméthylsulfoxyde.

EAqP: Extraits Aqueux *Pergularia*.

EAqR: Extraits Aqueux *Ruta*.

EMetP: Extrait Méthanolique *Pergularia*.

EMetR: Extrait Méthanolique *Ruta*.

FCA: Adjuvant Complet de Freund.

FN α ; IFN α : Interféron α .

I IL- 1 β : Inter Leucine -1 β .

IL-1, 4, 6, 8, 10,13: Inter Leucine-1, 4, 6, 8, 10, 13.

INF γ : Interféron- γ .

iNOS: Inductible Nitricoxide Synthétase.

LT B4, C4, D4: Leucotriènes B4, C4, D4.

MAB: Megra Aliments du Bétail.

MCP1: Monocyte Chemio-attractant Protein-1.

NaCl: Chlorure de Sodium.

NF- κ B: Nuclear Factor-kappa B.

n : Nombre des rats.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

PAF: Facteur Activateur des Plaquettes.

PAMP: Pathogène Associated Molecular Pattern.

PGE2: Prostaglandine E2.

PGs: Les Prostaglandines.

PLA2 (A2): Phospholipase A2.

PNN: Les Polymorphes Nucléaires Neutrophiles.

P. tomentosa: *Pergularia tomentosa*.

R. chalepensis: *Ruta chalepensis*.

R. tuberculata: *Ruta tuberculata*.

TGF β : Facteur de Croissance Transformant β .

TNF α : Tumor Necrosis Factor α .

TNFR: Tumor Necrosis Factor receptor.

TXA2: Thromboxanes A2.

V/V: Volume sur Volume.

V0: Volume initial de la patte.

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1.

Vt: Volume de la patte au temps t.

W/V: Poids : Volume.

Introduction générale

L'organisation mondiale de la santé (OMS) éprouve aujourd'hui d'énormes difficultés à couvrir la santé pour tous, en raison de la persistance et la recrudescence des maladies chroniques et à cause de l'apparition des nombreuses maladies non maîtrisées parmi ces maladies chroniques, on peut citer les maladies inflammatoires (Epa *et al.*, 2015). L'inflammation constitue une manifestation des multiples maladies et la réaction inflammatoire peut être associée à une très grande variété des situations pathologiques: infections, maladies de système, cancers, pathologies thromboemboliques ainsi, bien qu'elle soit indispensable à la survie de l'organisme agressé, l'inflammation n'en est pas moins dangereuse (Sene *et al.*, 2016).

Jusqu'à présent, les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS) sont utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires, où les stéroïdes ont un rôle évident dans les stratégies thérapeutiques. Cependant, leur utilisation prolongée est associée à des effets secondaires graves, notamment l'hémorragie gastro-intestinale. En raison de leur toxicité, ils ne peuvent être prescrit que sur des courtes périodes, sauf cas graves où les risques sont acceptables (Kupeli, 2008 ; Sene *et al.*, 2016).

La phytothérapie est la plus ancienne forme de la médecine traditionnelle connue de l'humanité. En effet, les plantes médicinales présentent une source précieuse d'une large gamme des métabolites secondaires, qui sont utilisés comme des remèdes, des produits agrochimiques, des arômes, des parfums, des colorants, des biopesticides et des additifs alimentaires (Al-sanafi, 2018). Actuellement, les plantes médicinales, parmi lesquelles le *Pergularia tomentosa* et le *Ruta tuberculata*, et leurs métabolites secondaires à activité biologique sont la cible de la recherche pharmacologique et l'élaboration des nouveaux médicaments via leur utilisation directement comme des agents thérapeutiques, et aussi bien qu'une matière première dans la synthèse des médicaments (Etameloe *et al.*, 2018).

Dans les pays en voie de développement, les plantes possédant une activité anti-inflammatoire pourraient constituer une alternative dans la thérapeutique anti-inflammatoire du fait de leur meilleure accessibilité et de leur moindre toxicité en général, vis-à-vis des anti-inflammatoires classiques (Ndiaye *et al.*, 2006). Durant les dernières années, beaucoup de recherches se sont orientés vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté et l'efficacité des plantes utilisées et d'établir des règles scientifiques pour leur usage (Rahmani *et al.*, 2016).

Dans ce contexte, notre travail s'inscrit dans le but d'évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des extraits aqueux et méthanoïques de la partie aérienne de chacune des plantes *Pergularia tomentosa* et *Ruta tuberculata*.

Dans le présent manuscrit, nous avons procédé dans une première partie à faire une synthèse bibliographique sur l'inflammation et des généralités sur les plantes *Pergularia tomentosa* et *Ruta tuberculata*. La deuxième partie de cette étude consiste à évaluer pratiquement l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des plantes *Pergularia tomentosa* et *Ruta tuberculata*. La présente étude a pour objectif d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des deux plantes médicinales *Pergularia tomentosa* et *Ruta tuberculata* en appliquant le test de d'œdème de la patte induit par le xylène. Les résultats obtenus seront décrits et discutés dans le chapitre 4.

Partie théorique

Chapitre 1
Inflammation

1.1. Inflammation

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme contre toute sorte d'agression qui peuvent être d'origine physique, chimique, conflit immunologique ou infectieuse (Rahmani *et al.*, 2016). Dans toutes les réponses inflammatoires, les quatre signes locaux, qui pourraient s'apparaitre au niveau du site inflammatoire, sont la douleur, la chaleur, la rougeur, et la tuméfaction ou un gonflement (Hamdi *et al.*, 2018b).

L'inflammation aigue s'installe immédiatement et contribue à l'élimination des micro-organismes, des toxines ou d'autre corps étrangers au siège de la lésion, prévenant leur propagation aux organes adjacents et préparant le site pour la réparation tissulaire. À travers le temps, l'inflammation de plus en plus se persiste dans l'organisme et devient chronique, ce qui prépare le lit de diverses maladies associées au vieillissement. Dans ce cas, la dégénérescence des tissus et la fibrose peuvent se produire (Bourkhiss *et al.*, 2010).

1.2. Processus inflammatoire

L'inflammation aigue est la réponse immunitaire locale à une lésion ou à une infection ce qui peut prendre des quelques minutes à quelques jours. Que ce soit le stimulus initial et le tissu agressé, l'évolution de la réponse inflammatoire passe toujours par trois phases successives qui sont la phase vasculaire, la phase cellulaire et celle de réparation. Les mécanismes de l'inflammation aiguë sont identiques quel que soit l'agent déclencheur (Noackl et Kolopp-Sarda, 2018), et commencent par des modifications vasculaires locales telles les changements dans le diamètre des vaisseaux sanguins, la vasodilatation locale et la perméabilité capillaire accrue (Hamdi *et al.*, 2018a). Cependant, le processus de recrutement des cellules inflammatoires au niveau du site agressé, principalement, les polymorphes nucléaires neutrophiles (PNN), les monocytes et les lymphocytes dépend largement de la production locale des cytokines possédant une activité chimio-attractante, les chimiokines, qui exercent leur action sur ces cellules. Il survient ensuite une phase de résolution et d'organisation des tissus avoisinants qui aboutit soit à une restitution de la structure initiale du tissu, soit à une cicatrice fibreuse (Cynober, 2000).

1.2.1. Phase vasculaire

La première étape de la cascade inflammatoire implique la reconnaissance de l'infection ou des dommages, ceci est généralement réalisé par la détection des modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), ou modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP) ou au nécrose, tous sont reconnues par le système immunitaire, particulièrement par

les cellules inflammatoires résidentes tels que les macrophages tissulaires, et les mastocytes (Ashley *et al.*, 2012). Ces cellules sont alors activées et vont libérer par la suite des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires responsables du recrutement de cellules immunitaires circulantes. Les premières cellules circulantes recrutées sont le plus souvent les polynucléaires neutrophiles (Wagner et Roth, 2000). En effet, les cytokines libérées par les macrophages et les constituants du site agressé, notamment les IL-1, 6, 8, TNF α , INF γ , bradykinine et les fragments du complément C3a et C5a, vont agir sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins locaux, provoquant une vasodilatation et une augmentation dans la perméabilité vasculaire (Nakamura *et al.*, 1997 ; Sanchez-Muñoz *et al.*, 2008). Cela facilite l'exsudation du plasma et des protéines sériques (anticorps, complément, kininogènes...etc.) et la formation d'un œdème dans le liquide interstitiel (Noackl et Klopp-Sarda, 2018).

1.2.2. Phase cellulaire

La vasodilatation augmente l'afflux sanguin local, et l'activation des cellules endothéliales se manifeste par la modification de leurs propriétés adhésives sous l'effet de la sécrétion des cytokines, principalement les chemokines, ce qui favorise alors le recrutement des leucocytes circulants à capacité phagocytaire (Springer, 1995). Ensuite, les leucocytes poursuivent leur progression par chimiotactisme jusqu'au foyer inflammatoire, attirés par un gradient de concentration des peptides chimiotactiques formés au sein du tissu inflammatoire (Furie *et al.*, 1991 ; Dorward *et al.*, 2012). Le recrutement des neutrophiles est ainsi suivi par la migration des monocytes et finalement des lymphocytes (Noackl et Klopp-Sarda, 2018). Une fois parvenues au site de l'inflammation, les cellules phagocytaires sont activées et produisent massivement des cytokines pro-inflammatoires, des médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes) et déversent localement le contenu de leur granules. Ces médiateurs vont contribuer à l'élimination des microorganismes pathogènes par phagocytose sous l'effet des hydrolases (protéases, hydrolase...etc.) qui se trouvent dans les phagolysosomes (Henrotin *et al.*, 2001). La chaleur, les rougeurs et l'enflure sont le résultat de la dilatation des vaisseaux sanguins et une augmentation de leur perméabilité, cependant, la douleur est due à la libération de pyrogènes tels la prostaglandine et la bradykinine provenant des tissus endommagés et des cellules immunitaires (Botting *et al.*, 2000).

1.2.3. Phase de résolution

Une fois l'agression est maîtrisée, la réaction inflammatoire s'arrête. En effet, les macrophages vont nettoyer les débris cellulaires par phagocytose et également sécréter des cytokines permettant la réparation du tissu. Ces cytokines activent les cellules endothéliales et les fibroblastes à sécréter les protéines matricielles comme le collagène, la lamine, l'élastine...etc. (Buckley *et al.*, 2014 ; Noackl et Kolopp-Sarda, 2018). Des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, par exemple, vont progressivement remplacer les médiateurs inflammatoires et inhiber leur sécrétion et leur action (Sarhan, 2007 ; Noackl et Kolopp-Sarda, 2018), ce qui oriente l'inflammation à la phase de résolution. Une fois que les cellules immunitaires ne sont plus requises sur le site inflammatoire, elles vont quitter le tissu ou bien mourir, par perte des signaux de survie ou par apoptose (Noackl et Kloop-Sarda, 2018).

1.3. Médiateurs cellulaires et moléculaires impliqués dans l'inflammation

Les premières cellules attirées au site inflammatoire sont généralement les neutrophiles suivis par les monocytes, qui se différencient en macrophages tissulaires. Dans les derniers stades de l'inflammation aiguë, d'autres leucocytes comme les éosinophiles et basophiles et les lymphocytes activés commencent à arriver (James *et al.*, 2004). La réponse inflammatoire, notamment l'étape du recrutement des cellules, est induite et régulée par de très nombreux médiateurs chimiques libérés dans le foyer inflammatoire, essentiellement les peptides qui résultent de l'activation des protéines plasmatiques comme les systèmes kinines, compléments et fibrinogènes (Sanchez-Muñoz *et al.*, 2008 ; Hamdi *et al.* , 2018a). Leur action est suivie par celle des substances vasoactives et chimiotactiques (Tableau 1) tels les écosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes), les cytokines (interleukines, TNF α et INF γ) et les chimiokines qui sont synthétisées et sécrétées par les différentes cellules immunitaires activées suite à l'agression telles les mastocytes et les macrophages (Cynober, 2000).

Tableau 1. Médiateurs solubles impliqués dans l'inflammation (Margerie, 1986 ; Engeler, 1996 ; James *et al.*, 2004 ; Cavaillon, 2005 ; Sanchez-Munoz *et al.*, 2008 ; Narimiya *et al.*, 2016) .

Médiateurs pro-inflammatoires		
Médiateurs	Source	Fonction
Cytokines comme : IL-1 β , INF γ , TNF α , l'IL-8, l'IL-6 et MCP1, chémokines.	Les macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes, mastocytes, épithéliales, hépatocytes et neutrophiles	Activation de la vasodilatation, l'exsudation et de chimiotactisme.
Histamine et PAF.	Les mastocytes et les plaquettes.	
Fragments du complément actif.	Capillaires et les tissus lésés.	Provenant de l'activation du facteur de Hageman, sont responsables des phénomènes d'inflammation.
Kinines, Fibrinogènes	Exsudat du plasma.	La dilatation des veinules, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la contraction locale des muscles lisses, événements favorisant le recrutement des leucocytes.
Bradykinine. Fibrinopeptide.	Systèmes kinines et fibrinogènes plasmatiques.	Il participe à l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire des récepteurs membranaires hautement spécifiques.
Ecosanoïdes : Prostaglandines (PGE2) Leucotriènes (LTB, C, D) Thromboxanes TXA2.	Cellules endothéliales vasculaires, neutrophiles, macrophages et cellules endommagées.	Les PGE2 sont responsables de la vasodilatation et de l'augmentation du flux sanguin, augmentent la sensibilité aux stimuli douloureux et la température de référence dans l'hypothalamus, le (TXA2) responsable de l'agrégation plaquettaire et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, LTC4 vasoconstricteur, LTB4 chimiotactique, ou LTD4 amplificateur de la perméabilité vasculaire.
Les radicaux libres	Les polynucléaires, les monocytes macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes.	-L'oxydation des acides aminés, entraînant une altération des protéines. -La peroxydation des acides gras insaturés des phospholipides membranaires altère la fluidité membranaire et augmente la perméabilité et laisse passer des constituants cytoplasmiques.
Médiateurs anti-inflammatoires		
Cytokines anti-inflammatoires : L'IL-4, l'IL-10, l'IL-13, TGF β , IFN α	Les monocytes, macrophages activés.	Inhiber la production d'IL-1, de TNF, d'IL-6, d'IL-8 et des autres chémokines, favorise la production de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 et activent l'expression des TNFR.

1.4. Anti-inflammatoires

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens et à base des plantes (Ndiaye *et al.*, 2006).

1.4.1. Anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS)

La première étape de la biosynthèse des écosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) entant qu'ils sont des médiateurs pro-inflammatoires, est la libération d'acide arachidonique des phospholipides sous l'action de la phospholipase A2. Les corticostéroïdes inhibent cette cascade par induction de la production leucocytaire de la lipocortine, un inhibiteur de l'activité de la phospholipase A2 ce qui remodeler la réaction inflammatoire (Kazuaki *et al.*, 2018).

1.4.2. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Les Anti-inflammatoire non stéroïdiens sont des médicaments symptomatiques actifs sur la fièvre, les douleurs par excès de nociception et la composante vasculaire de la réaction inflammatoire. L'action antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire sont trois propriétés résultent pour l'essentiel de leur mécanisme d'action commun: l'inhibition de l'iso-enzyme de la cyclo-oxygénase (COX-2) ou prostaglandine (PG) synthétase aux doses recommandées, certains AINS épargnent en revanche COX-1 alors l'effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens est lié principalement à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines après blocage de la COX (Martin et Desmeules, 2001), ils sont adressés contre différentes maladies telles qu'arthrose symptomatique des membres, la polyarthrite rhumatoïde (Bannwarth, 2005) et l'asthme (Sanfirenzo et Pipet, 2011). Parmi lesquels, ceux-ci qui n'ont pas un noyau moléculaire stéroïdien comme L'indométacine, Diclofénac et Acides Niflumiques (Jubert *et al.*, 2005).

1.4.3. Anti-inflammatoire à base des plantes

Des enquêtes ont montré que nombreuses plantes sauvages et cultivées (Tableau 2) présentaient diverses activités pharmacologiques telles l'activité antimicrobienne, anticancéreuse et anti-inflammatoire qui pourraient attribuées à leur contenu chimique purifié des racines, des tiges, des feuilles, des fleurs, des fruits et des épices constituant alors des sources des divers constituants naturels bioactifs (Hamdi *et al.*, 2018b). Différents types des composés phénoliques tels que les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins condensés et les gallotannins sont connus par leur capacité d'inhiber certaines cibles moléculaires des médiateurs pro-inflammatoires dans les réponses inflammatoires (Mohammed *et al.*, 2014).

Tableau 2. Plantes médicinales à activités anti-inflammatoire.

Plantes	Partie utilisée	Modes d'action	Références
<i>Asphodelus microcarpus</i> (Liliaceae)	Partie aérienne et les racines	L'inhibition des médiateurs pro-inflammatoires par les flavonoïdes.	(Mayouf <i>et al.</i> , 2019)
<i>Buchholzia coriacea</i> Engl (Capparidaceae)	Ecorces du tronc	Extraits aqueux et éthanolique et leur contenu en flavonoïdes et aux tanins préviennent l'augmentation du volume de l'œdème.	(Epa <i>et al.</i> , 2015)
<i>Césie au curcuma</i> Roxb (Zingiberaceae)	Les feuilles	Les huiles de feuille, notamment la curcumine, ont une forte activité anti-inflammatoire.	(Borah <i>et al.</i> , 2019)
<i>Elaeis guineensis</i> Jacq (Arecaceae)	Les feuilles	Son contenu en tanins hydrolysables, tanins condensés et en flavonoïdes donne à elle une action inhibitrice de l'inflammation.	(Senne <i>et al.</i> , 2016)
<i>Limonia strumfeei</i> (Plumbaginacée)	Les feuilles	Les feuilles riches en tanins flavonoïdes, terpenoïdes, et en saponines réduisent de façon appréciable l'œdème.	(Rahmani <i>et al.</i> , 2016)
<i>Nigella sativa</i> (Renonculacée)	Les racines et les poudres des graines	Inhibition de la génération de NO cellulaire.	(Bourgou <i>et al.</i> , 2011)
<i>Ruta graveolens</i> L.et <i>Ruta Chalepensis</i> L. (Rutacée)	Partie aérienne	Réduction de la formation de l'œdème et la libération des médiateurs pro-inflammatoires ; l'extrait éthanolique diminue l'activité de COX dans les monocytes.	(Asheur <i>et al.</i> , 2011 ; Ratheesh <i>et al.</i> , 2009)

1.5. Modèles expérimentaux et inducteurs de l'inflammation utilisés *in vivo*

Les modèles animaux et les inducteurs de l'inflammation, utilisés dans les différentes études *in vivo* sont illustrés sur le tableau 3.

Tableau 3. Agentes indicateurs de l'inflammation utilisée *in vivo*.

Inducteurs	Dose	Voie d'administration	Animal	Références
Adjuvant complet de Freund (FCA)	0.1 ml	Injection intradermique de la patte postérieure droite.	Rats	(Ratheesh <i>et al.</i> , 2009) (Snehalatha <i>et al.</i> , 2012)
	0.2ml			
Arachidonic ac.	2mg /20µl d'acétone	Application topique des deux surfaces de l'oreille droite.	Souris	(Garrido <i>et al.</i> , 2004)
Carragénine	0.01 ml 0.05 ml. 0.03ml	Application sous cutanée : injection sous-aponévrotique dans l'une des pattes postérieures.	Rats	(Epa <i>et al.</i> , 2015) (Ndiaye <i>et al.</i> , 2006) (Mayouf <i>et al.</i> , 2019)
	0.2 ml			

DMSO	500 (ml / Kg)	Injection intra-péritonéale.	Rats	(Parisi <i>et al.</i> , 2010)
Formol	0.1 ml	Application sous cutanée : injection sous-aponévrotique dans la patte arrière droit.	Souris	(Lalrinzuali <i>et al.</i> , 2016)
Huile de Croton	80 µg d'huile de Croton/15 µl acétone ou acétone: eau (1:1)	Application topique des deux surfaces de l'oreille droite.	Souris	(Mangaa <i>et al.</i> , 2004)

1.6. Différents tests *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire

1.6.1. Pleurésie

La pleurésie est une inflammation des couches pleurales qui entourent les poumons (Wang *et al.*, 2012). Elle se caractérise par une extravasation de liquide, une accumulation d'un grand nombre des neutrophiles à un stade ultérieur et un grand nombre des monocytes. Les leucotriènes, les prostaglandines et le thromboxane sont la cause de l'induction de l'exsudat entre les deux feuilles pleurales (Heiman *et al.*, 1989 ; Mezalek *et al.*, 2017). En effet, les modèles de pleurésie induite par le carragénine ont largement utilisé pour étudier la physiopathologie de l'inflammation et également d'évaluer l'efficacité des médicaments anti-inflammatoire (Cuzzocrea *et al.*, 2000).

1.6.2. Perméabilité vasculaire

Sous l'effet des médiateurs mastocytaires, tels que l'histamine, la structure des cellules endothéliales peut subir une modification de leur forme, ce qui entraîne la réduction de l'intégrité de la barrière vasculaire endothéliale (Lin *et al.*, 1992 ; Cao *et al.*, 2020). De ce fait, une augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'extravasation sont mise en place, ce qui se traduit à un échappement des leucocytes, des plaquettes, l'eau et d'autres petites molécules traversaient librement la barrière des cellules endothéliales capillaires (Matthew *et al.*, 2000 ; Nagy *et al.*, 2008). Dans ce modèle inflammatoire l'animal reçu une solution d'Evans Blue dissous dans une solution saline normale est administré par voie intraveineuse, puis l'acide acétique est injecté immédiatement par voie intra péritonéale. Des exsudats péritonéaux de l'animale ont été recueillis après avoir été lavés et centrifugés. La teneur en colorant des exsudats a été calculée selon la courbe standard d'Evans Blue et les leucocytes vont se dénombrer (Kou *et al.*, 2006).

1.6.3. Œdème de la patte et de l'oreille

Le système lymphatique agit comme un mécanisme pour maintenir l'équilibre hydrique, un dysfonctionnement de ce système entraîne un œdème qui se, il caractérise par une

accumulation pathologique de liquide dans l'espaces extracellulaire et les tissus (Roch et Allardet-Servent, 2007 ; Cooper-Stanton, 2019). Il ya plusieurs tests pour suivi l'œdème *in vivo* tel l'œdème des pattes induit par la solution de carragénine ou de xylène injectés sous le coussinet plantaire de la patte arrière de l'animal. La mesure de taux d'augmentation de l'œdème a été déterminée en fonction du temps (Sy *et al.*, 2008 ; Xu *et al.*, 2012). Par contre, l'œdème d'oreille est induit par l'huile de croton, comme agent irritant de la peau (Shimpo *et al.*, 2002 ; Trenam *et al.*, 1991).

Chapitre 2
Généralité sur les plantes

2.1. *Ruta tuberculata* Forssk.

2.1.1. Distribution géographique et description botanique

Le genre *Ruta* comprend 70 espèces, parmi lesquelles l'espèce *Ruta tuberculata* Forssk. (Rutacées), qui sont réparties de la région méditerranéenne à la Sibérie, et aussi bien cultivées dans toute l'Europe et de nombreux pays asiatiques, dont la Chine, l'Inde et le Japon (Ratheesh *et al.*, 2009).

Selon Fatop *et al.* (2005) *Ruta tuberculata* est une plante herbacée vivace spontanée qui pousse dans les chenaux sur le dépôt de limon. Elle peut aussi croître dans le désert sableux, pierreux ou la steppe dégradée, sur une variété de sols, ainsi que dans les cours d'eau asséchés, les plaines côtières, les terres cultivées ou en jachère (Al-yahya *et al.*, 1991). En Afrique, le genre *Ruta* est réparti dans les zones tempérées et subtropicales d'Eurasie et la zone tropicale nord de l'Afrique orientale (Bergheul *et al.*, 2017).

En Algérie, *Ruta tuberculata* est une arbuste atteignant 40 cm d'altitude, qui se caractérise par la présence d'une tige généralement très ramifiée à partir de la base, vert jaunâtre à presque blanc (Figure 1), qui porte des feuilles alternes, étroitement linéaire, à forte odeur pourvues des grosses glandes tuberculeuses saillantes avec des fleurs jaunes de taille variable (Quezel et Santa, 1963 ; Raissi *et al.*, 2016), possédant cinq sépales de couleur jaune vif et dix étamines filamenteuses le plus souvent poilues, comme elle montre la figure 1 (Fatop *et al.*, 2005). Les fruits sont présents sous la forme d'une capsule contenant des graines (Djerroumi et Nacef, 2012). Les graines, en forme de rein, sont brun foncées ou noir brunâtres, fréquemment striées (Raissi *et al.*, 2016).



Figure 1. Photographie de la partie aérienne de la plante *Ruta tuberculata*.

2.1.2. Classification taxonomique

Royaume: Plantae.

Phylum: Tracheophyta.

Classe: Magnoliopsida.

Ordre: Sapindales.

Famille: Rutaceae.

Genre: *Ruta* ou *Haplophyllum*.

Espèce: *Ruta tuberculata* ou *Haplophyllum tuberculatum*.

Nom ventriculaire : El-Fidjel (Quezel et Santa, 1963).

2.1.3. Composition chimique

Les études phytochimiques effectuées par Raissi *et al.* (2016) ont démontré que la composition chimique d'une plante se varie en fonction des conditions géographiques, climatiques et de saison de la collecte, aussi bien aux propriétés génétiques qu'elle possède chaque espèce. L'analyse phytochimique préliminaire menée sur la plante *R. tuberculata* a montré qu'elle contenait des tanins, des stéroïdes, des flavonoïdes, des huiles essentielles volatiles, des glucides, des alcaloïdes, des lignanes, et des coumarines (Al-snafi, 2018 ; Eissa *et al.*, 2014).

L'extrait méthanolique brut de cette plante semble être riche en phénols, tanins, alcaloïdes, flavonoïdes, terpénoïdes, stérols, glycosides, saponosides, lipides et huiles fixes (Hamdi *et al.*, 2017a). Cependant, l'extrait aqueux a dépourvu des lipides et huiles fixes, des études antérieures ont révélé que les parties aériennes de *R. tuberculata* contiennent des alcaloïdes, lignans, coumarines et flavonoïdes (Al-Rehaily *et al.*, 2014 ; Deboubaa *et al.*, 2014). De plus, les espèces du genre *Ruta* présentent une richesse en alcaloïdes, particulièrement furoquinoléines alcaloïdes (skimmianine, etévoxine), et un alcaloïde β carboline (vulcanine) (Waterman et Khalid, 1981 ; Adedegaleil *et al.*, 2020).

Les principaux composants des huiles essentielles de *Ruta tuberculata*, qui ont été identifiées, sont le *trans-p*-menth-2-en-1-ol, le *cis-p*-menth-2-en-1-ol, le myrcène, le δ -3-carène, β -phellandrène, limonène, *cis*-pipéritol, l' α -phellandrène, β -caryophyllène et β -pinène (AL-Rehaily *et al.*, 2014 ; Al Yousuf *et al.*, 2005).

2.1.4. Usage traditionnel et action thérapeutique

La diversité de la composition chimique des espèces du genre *Ruta* en composants bioactifs contribue à son usage comme un remède, car ces composés présentent une large gamme d'activités biologiques et des vertus thérapeutiques ce qui peut expliquer leur incorporation en médecine traditionnelle et même dans l'industrie alimentaire (Ratheesh *et al.*, 2009). Les parties aériennes fleuries sont traditionnellement utilisées contre les douleurs rhumatismales, aussi bien les feuilles sont utilisées pour soulager l'arthrite. En plus, elles sont également employées dans le traitement des infections cutanées. En outre, les espèces du *Ruta* ont été également utilisées comme un remède pour traiter nombreuses maladies telles que les troubles digestives (Eissa *et al.*, 2014), les convulsions chez les enfants et les troubles nerveux (Kalle *et al.*, 2009). Cependant, l'infusion des feuilles a été adressée au patient diabétique, et les personnes atteints des maladies hépatiques (Al-snafi, 2018). De plus, elle est utilisée pour l'infertilité et la fièvre (Said *et al.*, 2002).

Selon Sabry *et al.* (2016), l'extrait éthanolique de la partie aérienne de *Ruta tuberculata*, révèle une richesse en composés phénoliques, à activité anti-radicalaire (Hamdi *et al.*, 2017b). Par ailleurs, des études antérieures sur le *Ruta tuberculata* ont indiqué que certains de ses constituants chimiques possédaient des activités antimicrobiennes et antipaludiques (Adedegaleil *et al.*, 2020), anti-inflammatoires (Asheur *et al.*, 2011), antioxydantes (Sriti *et al.*, 2017), insecticides (Ghasmzadeh *et al.*, 2018), anti protozoaires (Babiker Mahmoud *et al.*, 2020), molluscicides (Al-snafi, 2018), cardiovasculaires (Daoudi *et al.*, 2016), cytotoxiques (Hamdi *et al.*, 2018a) et inhibitrice sur l'acétylcholinestérase (Al-Rehaily *et al.*, 2014).

2.2. *Pergularia tomentosa* L.

2.2.1. Distribution géographique et description botanique

Pergularia tomentosa est un arbrisseau vivace, spontané, xérophyte et chamaephyte très répandue en Afrique du Nord, plus commune dans le Sahara Algérien, et dans les pays sahéliens et du Moyen-Orient (Iran, Oman, Pakistan, Afghanistan, Arabie saoudite) (Fayomi *et al.*, 1993 ; Hosseini Kahnouj *et al.*, 2017). Elle est observée en pieds isolés ou en petits groupes dans les oueds sablo-argileux et les regs, montrant une amplitude assez large pour les sols sableux, argileux graveleux ou pierreux ainsi que sur les plateaux caillouteux (Cherif *et al.*, 2015).

Cet arbuste peut atteindre jusqu'à 1m d'altitude. Elle se caractérise par une tige volubiles, recouvert des poils courts, entièrement pubescentes, les jeunes rameaux volubiles s'enrouler autour des plus anciens (Figure 2) qui secrètent un lait collant irritant, s'appelle le latex (Lahamadi *et al.*,2018). Les feuilles opposées sont ovales ou arrondies, en forme de cœur de couleur vert amande (Figure 2-A). Cependant, les fleurs sont longuement pédicellées, vertes brunâtres de 10-12mm (Figure 2-B). Les fruits sont composés de deux follicules, portant des petites pointes et à la maturité laissent échapper des graines à aigrettes blanches (Lahamadi *et al.*.,2018).



Figure 2. Photographie personnel de *Pergularia tomentosa*.



(A)

(B)

Figure 3. Photographie personnel des différentes parties de la plante *Pergularia tomentosa*.
(A) feuilles. (B) fleurs.

2.2.2. Classification taxonomique

Royaume: Plantae.

Embranchement : Spermaphytes.

Classe: Dicotylédones.

Ordre: Gentianales.

Famille: Afclépiadacée.

Genre: *Pergularia*.

Espèce: *Pergularia tomentosa*.

Nom ventriculaire: El ghalga (Ozanda, 1991).

2.2.3. Composition chimique

Selon étude phytochimique réalisée par Alghanem et Al-amir (2017), *P. tomentosa* présente une diversité chimique y compris des tanins, des alcaloïdes, des saponines, des flavonoïdes, des acides phénoliques et des glycosides, ont été détectés en quantité importante. Il a rapporté également que les feuilles sont les plus riches en vitamines, et des nombreux autres composés phytochimiques tels stérols, quinones libres, terpénoides, anthraquinones, huiles essentielle (Lahmar *et al.*, 2017). De plus, ses feuilles constitue une riche source des flavonoïdes et des cardénolides (Miladi *et al.*, 2018).

2.2.4. Usage traditionnel et activités biologiques

La plante *P. tomentosa* est incorporée dans la médecine traditionnelle Algérienne en tant qu'une source de tannage de la peau. Par ailleurs, le suc laiteux est traditionnellement utilisé contre les piqûres des moustiques et des scorpions, il est également employé dans le traitement contre les angines et les dermatoses. A cause de sécrétion laiteuses à caractère corrosif, elle est très faiblement broutée par les animaux d'élevage (Deghiche-Diab, 2019).

Cette plante fait partie des remèdes populaires dans le traitement des certaines maladies respiratoire telle, l'asthme et la bronchite, elle est utilisée comme un agent antirhumatismal et laxatif (Lahmar *et al.*, 2017). Il a été signalé que *P. tomentosa* est utilisé pour traiter des frissons, helminthiases, allergies et contre la constipation. Nombreuses études ont montré que la plante *P. tomentosa* et ses différents extraits semble posséder une large gamme des vertus thérapeutiques et des propriétés pharmacologiques telles que les activités cytotoxiques (Piacente *et al.*, 2009), antioxydantes (Tlili, 2019), antibactériennes, antifongiques, molluscicides et insecticides (Hosseini Kahnouj *et al.*, 2017).

Partie expérimentale

Chapitre 3
Matériel et méthodes

3.1. Matériel

3.1.1. Matériel végétal

Les espèces sélectionnées *Ruta tuberculata* et *Pergularia tomentosa* ont été collectées dans le mois Mars 2019 de « L'hrichtat » et « Bouchagroune » (Biskra, Algérie) respectivement. L'identification a été effectuée par le centre des recherches scientifiques et techniques sur la région arides (CSTRA, Biskra, Algérie). Après récolte, les parties aériennes des plantes sont séchées à l'air libre et à l'abri de lumière dans un endroit sec pendant quelques jours, puis sont stockées dans des sacs jusqu'à son utilisation.

3.1.2. Animaux

L'étude *in vivo* a été réalisée sur les rats mâles Wister ayant un poids varie entre 109g et 166g, procurées auprès de laboratoire des animaux de l'institut Pasteur (Alger, Algérie). Dans des conditions favorables d'hébergement, les rats sont regroupés dans des lots (quatre animaux /cage) et hébergés pour une période de dix jours d'adaptation, où ils ont alimentés en nourriture classique de la marque MAB (MAGRA wilaya de M'sila, Algérie) et en l'eau potable à satiété à 22°C, ainsi que la photopériode est de 12h/12h.

3.1.3. Produits chimiques

Les produits et les solvants utilisés dans ce travail proviennent de la marque Sigma (Allemand) : méthanol, l'acide acétylsalicylique (Aspirine), le xylène.

3.2. Méthodes

3.2.1. Préparation des différents extraits des *Ruta tuberculata* et *Pergularia tomentosa*

3.2.1.1. Extraction aqueuse

Les extraits aqueux de *R. tuberculata* et de *P. tomentosa* ont été préparés par la décoction du 100g de la partie aérienne de chaque plante, pendant 15 min selon les méthodes décrites par Ratheesh et Helen (2007) et Thenmozhi (2011) respectivement (Figure 4). Après une filtration sous vide, le filtrat ensuite a été séché à 40°C dans l'étuve. Les extraits aqueux (EAqR et EAqP) obtenus, jaunâtre en poudre, sont conservés à - 4°C.

3.2.1.2. Extraction méthanolique

Selon les méthodes décrites par Bekheet *et al.* (2011), Khlifi *et al.* (2013) et Salem *et al.* (2013) respectivement (Figure 5), l'extrait méthanolique brut (EMetR et EMetP) de chacune des plantes, a été obtenu par macération de 100g de la partie aérienne (10% ; w:v) dans du

méthanol/eau (80%) pendant 48 h à température ambiante. Après filtration sous vide, le filtrat a subi l'évaporation (rota vapeur, thermo spectronic...etc.) puis le séchage dans l'étuve à 40°C. Les extraits récupérés cristallins verte foncé sont également conservés à -4°C.

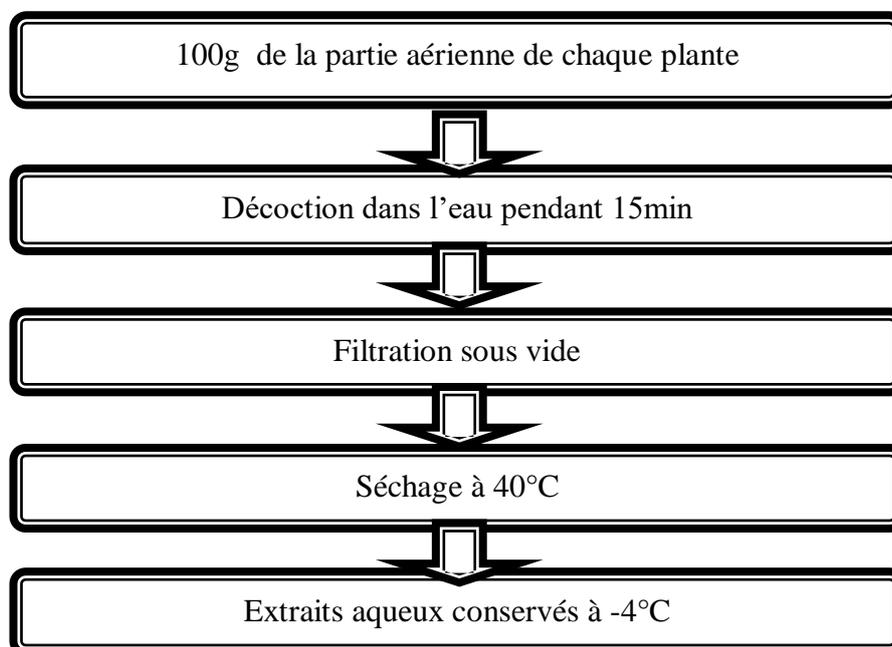


Figure 4. Protocole d'extraction aqueuse de la partie aérienne de chaque plante (Ratheesh et Halen, 2007 ; Thenmozhi, 2011).

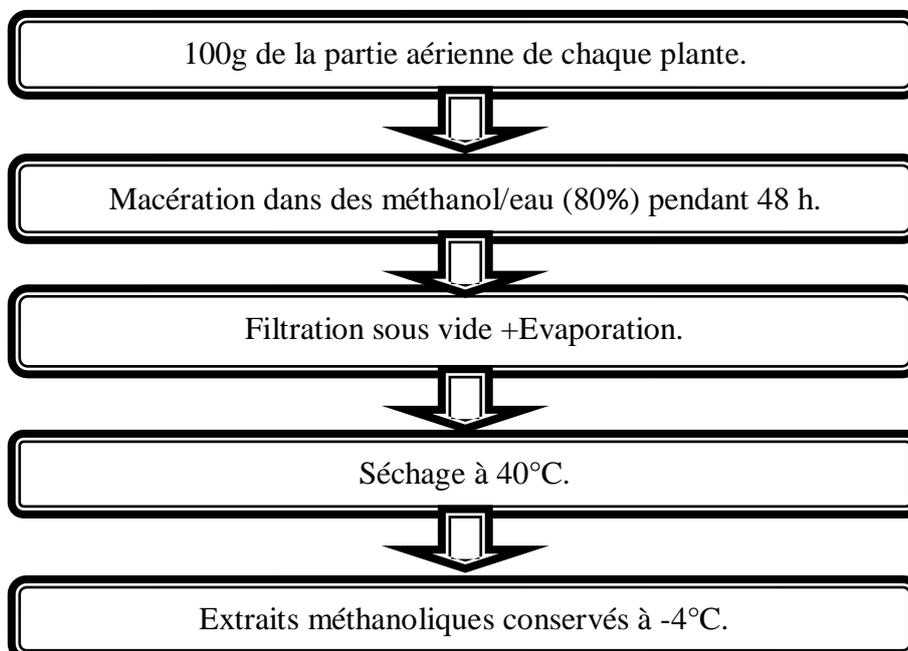


Figure 5. Protocole d'extraction méthanolique de la partie aérienne de chaque plante (Bakheet *et al.*, 2011 ; Khlifi *et al.*, 2013 ; Salem *et al.*, 2013).

3.2.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

3.2.2.1. Préparation des lots

Selon Sene *et al.* (2016) et Mayouf *et al.* (2019), l'activité anti-inflammatoire des différents extraits des plantes à étudier et de l'aspirine, comme une référence anti-inflammatoire, a été évaluée *in vivo*, en appliquant le test de l'induction de l'œdème de la patte de rat par le xylène. Les extraits ainsi que la référence anti-inflammatoire ont été dissous dans de l'eau saline (NaCl 0.9%). Les rats ont été préalablement pesés et répartis en 7 groupes de 4 animaux. Après la mise à jeun pendant 12 h avant l'expérimentation, les lots ont été traités par l'administration d'une seule dose (5mL/Kg) par voie orale de:

- groupe 1 (témoin): eau physiologique en raison de 5 ml/kg.
- groupe 2 (induit): eau physiologique en raison de 5 ml/kg.
- groupe 3 (contrôle positif): solution d'acide acétylsalicylique (150 mg/kg).
- groupe 4 (EMetR): solution d'extrait méthanoïque de *R. tuberculata* (200 mg/kg).
- groupe 5 (EAqR): solution d'extrait aqueux de *R. tuberculata* (200 mg/kg).
- groupe 6 (EMetP): solution d'extrait méthanoïque de *P. tomentosa* (200 mg/kg).
- groupe 7 (EAqP): solution d'extrait aqueux de *P. tomentosa* (200 mg/kg).

3.2.2.2. Mesure du volume (V0) et l'induction de l'œdème de la patte

Trente minutes après l'administration orale des différentes solutions, chaque rat a reçu une injection sous-cutanée de 0,02 µl du xylène sous le coussinet plantaire de la patte postérieure droite sauf les rats du groupe témoin. Pour chaque rat, le volume initial (V0) de la patte postérieure droit a été mesuré à l'aide d'un pied à coulisse digital avant l'injection du xylène, et les volumes des pattes injectées ont été mesurés ½h, 1h, 2h, 3h et 4h après l'injection. L'importance de l'œdème a été appréciée par la détermination de la moyenne du pourcentage d'augmentation (%AUG) du volume de la patte suivant la formule :

$$\% \text{ AUG} = [(V_t - V_0) / V_0] \times 100$$

V_t : Volume de la patte au temps t ; V₀ : Volume initial de la patte.

3.3. Analyses statistiques

Les résultants des différents essais réalisés *in vivo* sont exprimés en moyenne \pm SEM (n=4). Les comparaisons sont faites par le test *student* où les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0.05.

Chapitre 4
Résultats et discussion

4.1. Extraction aqueuse, méthanolique et calcul du rendement de *P. tomentosa* et *R. tuberculata*

Dans la présente étude, différents extraits bruts ont été préparés à partir de 100g de la partie aérienne de *P. tomentosa* ou *R. tuberculata*, en utilisant des solvants à polarité décroissantes, il s'agit de l'eau distillée et du méthanol 80%, ce qui nous permet d'obtenir des extraits aqueux en poudre (EAqP et EAqR) et des extraits méthanoliques (EMetP et EMetR) cristallins. La couleur, l'aspect, ainsi que le rendement calculé de chacun des extraits obtenus sont représentés dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4. Caractéristiques et rendement des extraits obtenus de *R. tuberculata* et *P. tomentosa*.

Plante	Extrait	Aspect	Couleur	Rendement
<i>Ruta tuberculata</i>	EAq	Poudre	Jaunâtre	19.8%
	EMet	Cristallins	Vert foncé	18%
<i>Pergularia tomentosa</i>	EAq	Poudre	Jaunâtre	8.6%
	EMet	Cristallins	Vert foncé	7.5%

Les résultats obtenus d'extraction de la partie aérienne des deux plantes différentes montre que les rendements d'extraction par décoction enregistrés est plus important à ceux obtenu par macération dans du méthanol. Toutefois, les rendements de l'extrait aqueux et méthanolique de la plante *R. tuberculata*, 19.8% et 18% respectivement, semblent être supérieur à ceux obtenus de la plante *P. tomentosa* qui sont égales à 8.6% et 7.5% respectivement.

Nos résultats sont en accordance à ceux rapportés par Mahmoudi *et al.* (2013), qu'ont indiqué que la solubilité des composés phénoliques à base des plantes dépend de leur nature chimique, autrement dit leur degré de polarité et de polymérisation, et également de la polarité du solvant utilisé. En outre, les matières végétales peuvent contenir des quantités variables d'acides phénoliques, phénylpropanoïdes, flavonoides, anthocyanines, et tanins. Cette diversité structurale est responsable de la grande variabilité des propriétés physico-chimiques influençant l'extraction des polyphénols. En plus, le rendement d'extraction se varie d'une plante à une autre et cela peut être attribuée à des nombreux facteurs, notamment aux propriétés génétique des plantes, le stade de croissance au cours la récolte, les conditions

climatiques et géographiques de la région de récolte, les conditions de stockage et la technique d'extraction appliquée (Daoudi *et al.*, 2016).

4.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des extraits de *P. tomentosa* et *R. tuberculata*

Dans le présent travail, l'activité anti-inflammatoire *in vivo*, des différents extraits de la partie aérienne des deux plantes *R. tuberculata* et *P. tomentosa*, a été évalué sur des rats males Wister en appliquant le modèle de l'œdème aigue de la patte postérieur induit par le xylène. Les extraits aqueux et méthanoliques sont été administrés oralement une seule fois, à dose de 200mg/kg, aux animaux, à jeun pendant 12h, avant d'induction de l'inflammation. Volume d'œdème induit a été pris après ½h, 1h, 2h, 3h, et 4h du temps d'induction chez tous les groupes traités, à l'aide d'un pied à coulisse digital, en comparaison aux groupes témoin (NaCl 0.9%) non induit, le groupe contrôle négatif (NaCl 0.9%) induit et le groupe contrôle positif induit et traité par Aspirine (150 mg/kg). Les résultats obtenus expriment la moyenne du volume (Vt-V0) d'œdème mesuré et sont illustrés sur les figures 6 et 7. Cependant, le taux d'augmentation du volume calculé est envisagé sur les figures 8 et 9.

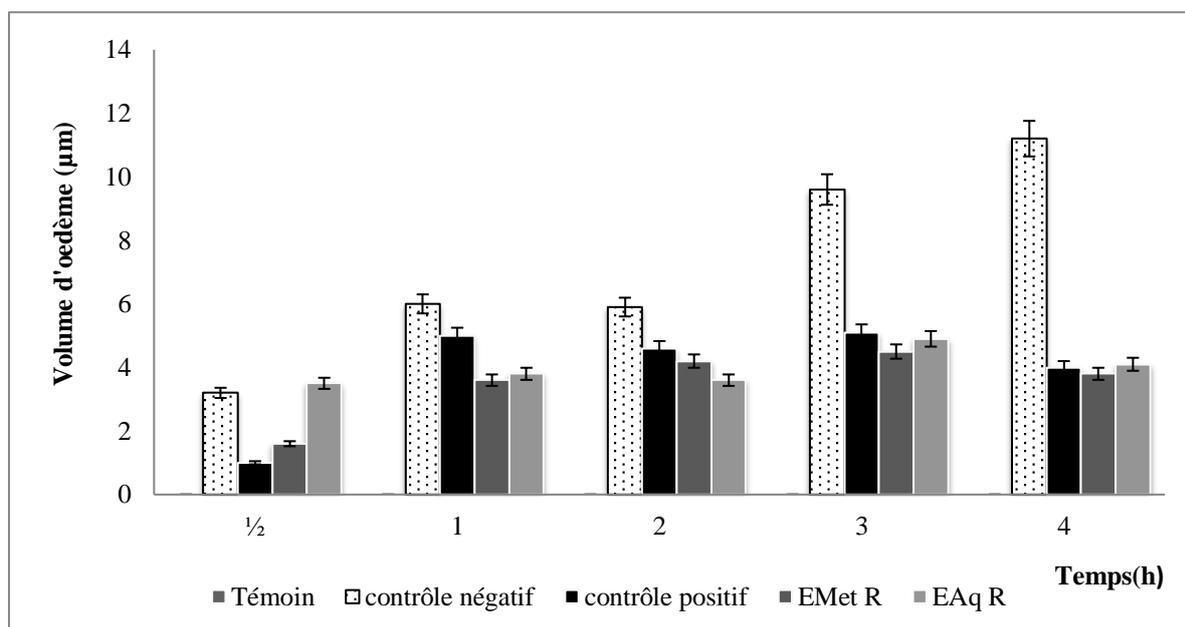


Figure 6. Volume de l'œdème des pattes droites des groupes témoin, contrôle négatif, contrôle positif et les groupes traités par les extraits de *R. tuberculata* en fonction du temps. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n=4).

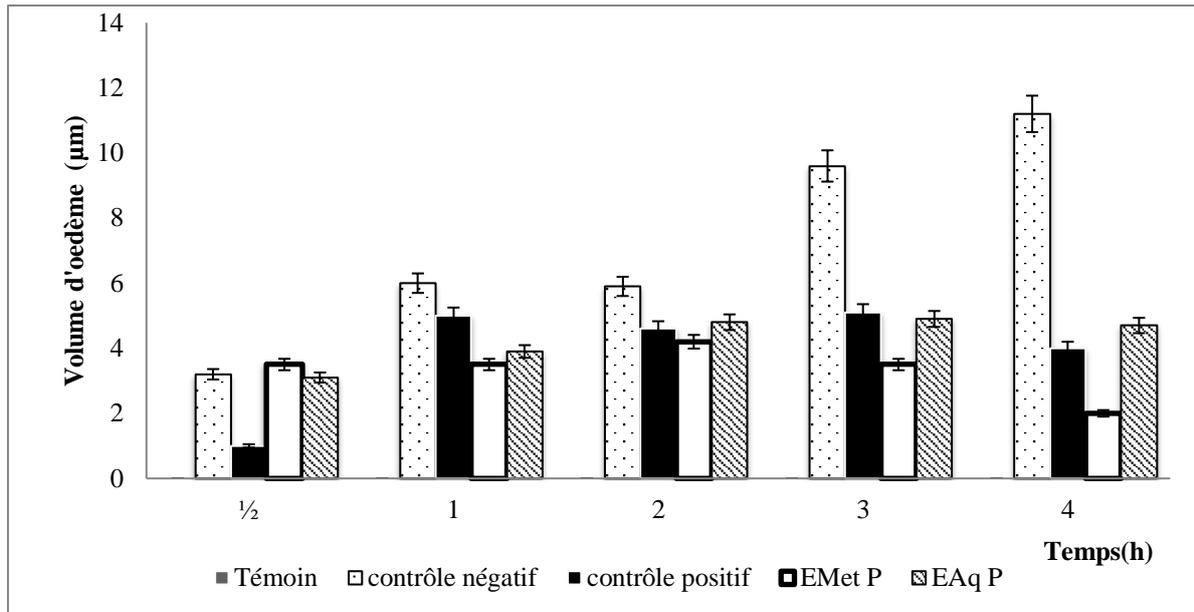
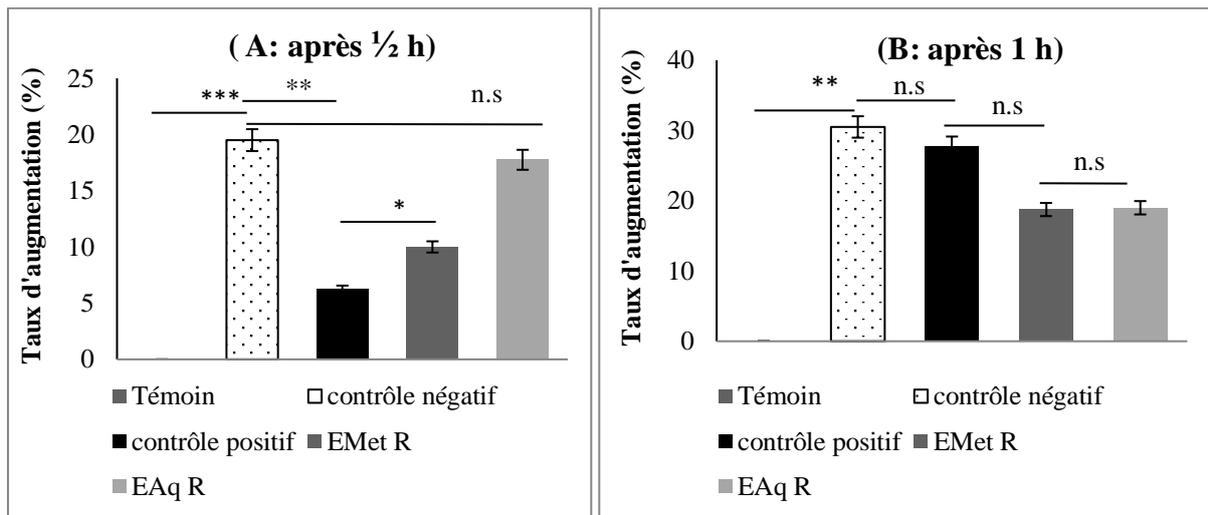


Figure 7. Volume de l'œdème des pattes droites des groupes témoin, contrôle négatif, contrôle positif et les groupes traités par les extraits de *P. tomentosa* en fonction du temps. Les valeurs représentent les moyennes ± SEM (n=4).



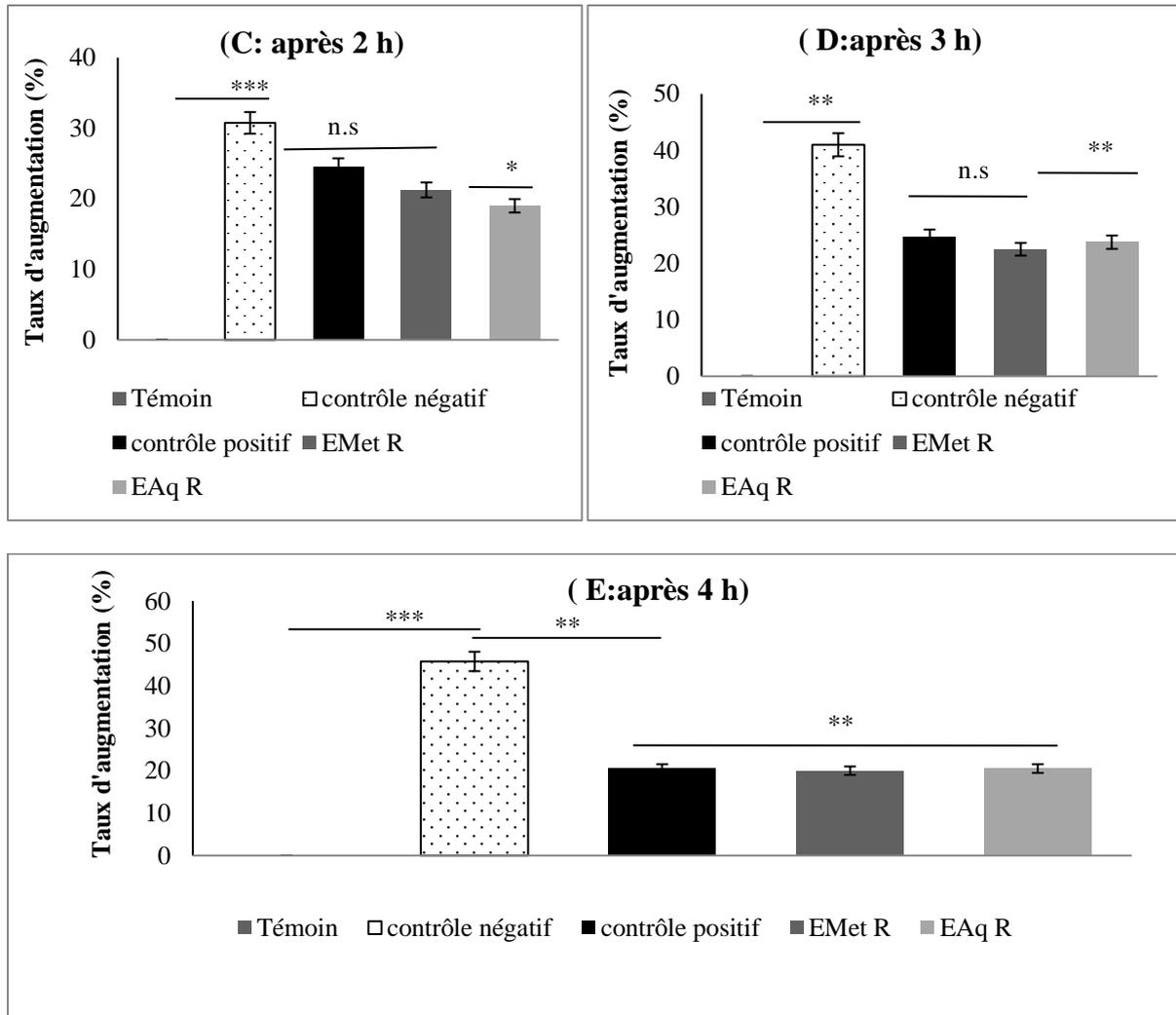


Figure 8. Taux d’augmentation de l’œdème des pattes droites des groupes témoin, contrôle négatif, contrôle positif et des groupes traités par les extraits du *R. tuberculata*. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM (n=4).ns ($p \geq 0.05$) : non significative; * ($p \leq 0.05$) : significative ; ** ($p \leq 0.01$) : très significative ; *** ($p \leq 0.001$) : hautement significative.

D’après les résultats représentés sur la figure 8-A, le taux calculé de l’augmentation d’œdème après 30 min chez les rats de groupe 2, où l’inflammation est induit sans traitement oral, est significativement ($p \leq 0.001$) très intéressant ($19.5 \pm 2.5\%$) en comparaison au groupe témoin qui ne présente aucun apparition d’œdème. Toutefois, cette augmentation d’œdème reste statistiquement ($p \leq 0.01$) très supérieure à celle déterminé chez les animaux de groupe 3 qui ont reçu 150mg/kg de l’acide acétylsalicylique ($6.2 \pm 2.7\%$), et d’une manière légère à celui enregistré chez le groupe 4 traité préalablement par EMetR ($10 \pm 2.5\%$). Par contre, aucune différence significative n’est observée entre le groupe 2 induit et le groupe 5 prétraité par l’EAqR qui présente un taux égale de $17.8 \pm 5.8\%$.

Après 1h d'induction de l'inflammation cutanée chez les rats, le groupe 2 induit sans co-traitement révèle une augmentation sévère d'œdème où le taux d'augmentation de l'œdème détecté atteint une valeur de $30.5 \pm 1\%$. D'une manière remarquable, non différence significative est observée entre le taux d'augmentation enregistré par le groupe 3 co-traité par l'aspirine ($27.7 \pm 3.1\%$) et le groupe 2 induit. Par contre, les taux d'augmentation calculés chez les groupes 4 et 5 traités par l'EMet et l'EAq de *R. tuberculata*, respectivement, semblent une augmentation légère qui est significativement faible en comparaison au groupe 2, avec des valeurs de l'ordre de $18.7 \pm 2.2\%$ et $19 \pm 4.5\%$, respectivement (figure 8-B).

Après 2h d'induction, l'inflammation de la patte semble une évolution continue qui se traduit à une élévation en taux d'augmentation d'œdème chez tous les groupes à l'exception du groupe témoin non induit qui ne présente aucune formation d'œdème. Le groupe 3 (contrôle positif) et le groupe 4 traité préalablement par EMetR révèlent une augmentation moindre ($24.5 \pm 8\%$; $21.2 \pm 2.7\%$) respectivement que la valeur précédemment enregistrée après 1h. En effet, cette augmentation est significativement ($p \geq 0.05$) moindre à celle observée chez le groupe 2 ($30.7 \pm 3.9\%$), ce qu'il a indiqué son effet anti-inflammatoire. Cependant, le groupe 5 traité préalablement par EAq du *R. tuberculata* semble avoir une activité anti-inflammatoire puissante ($p \leq 0.05$) d'EMetR en comparaison au contrôle positif avec des taux d'augmentation d'œdème $19 \pm 2.5\%$ (figure 8-C).

En comparaison au group 2 du contrôle négatif, avec une augmentation de taux d'augmentation de $41 \pm 6\%$, les résultats envisagés sur la figure 8-D montrent que l'EMetR ($22.5 \pm 4.3\%$) exerce un effet anti-œdémateux important qui semble être statistiquement ($p \geq 0.05$) similaire à celui engendré par l'aspirine ($24.7 \pm 7.7\%$), et un augmentation du volume très significative ($p \leq 0.01$) chez groupe EAqR ($23.7 \pm 3.3\%$). A été observée après 3h d'induction de l'inflammation aigue sur la patte droite.

L'inflammation induite, au niveau de la patte postérieure, chez les rats de groupe 2 s'évolue à travers le temps et atteint, après 4h, un taux maximal d'augmentation de l'œdème égale à $45.5 \pm 4.2\%$. Par contre, les groupes traités (3-5) révèlent une réduction importante d'œdème ($p \leq 0.01$) en comparaison au groupe 2 qui se traduit relativement par un faible taux enregistré d'augmentation de l'ordre de $20.5 \pm 7\%$, $20 \pm 3\%$ et $20.5 \pm 3\%$, respectivement (figure 8-E).

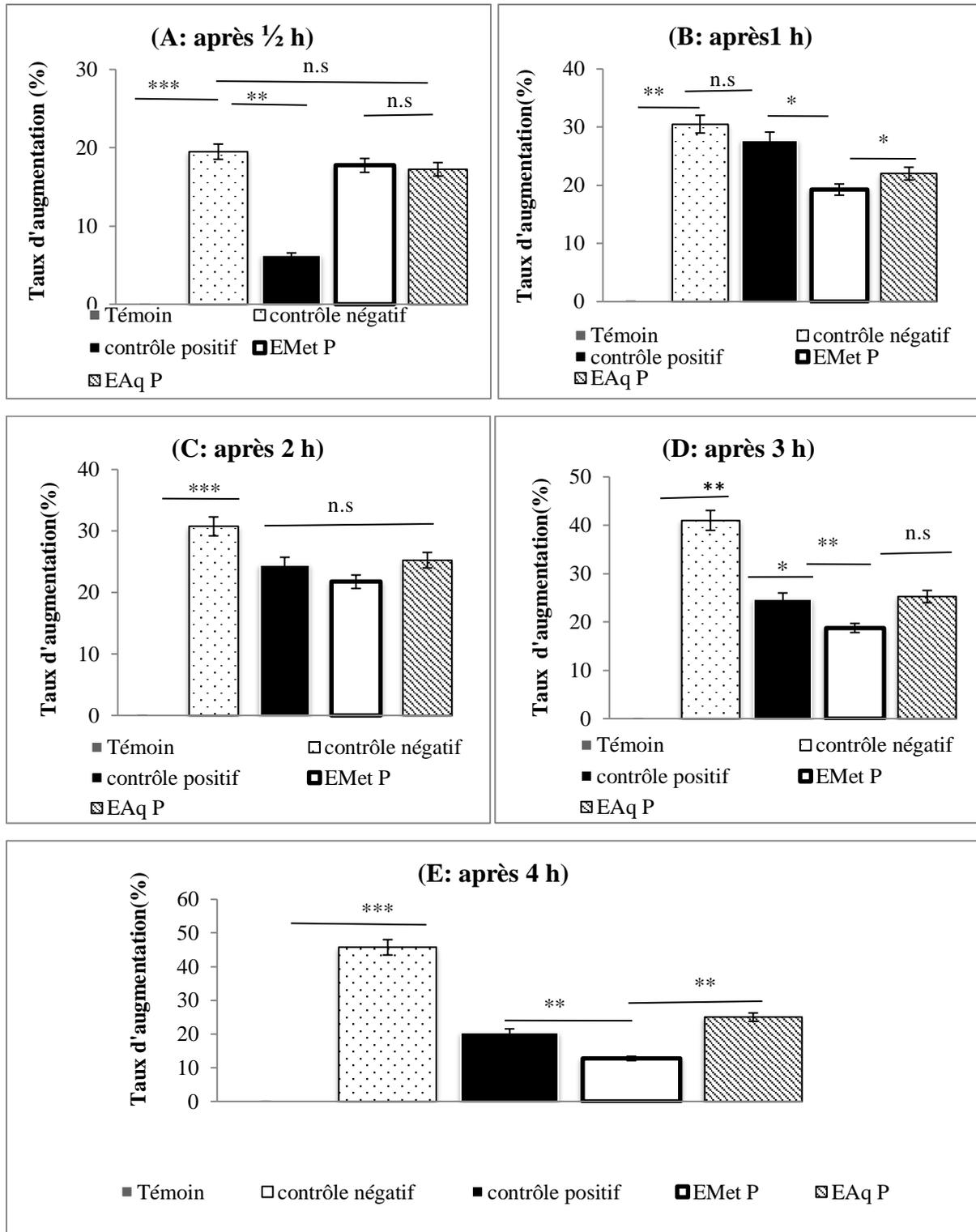


Figure 9. Taux d'augmentation de l'œdème des pattes droites des rats des groupes témoin, contrôle négatif, contrôle positif et des groupes traités par les extraits du *P. tomentosus*. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM (n=4). ns ($p \geq 0.05$) : non significative ; * ($p \leq 0.05$): significative; ** ($p \leq 0.01$): très significative ; *** ($p \leq 0.001$) : hautement significative.

D'après les résultats représentés sur la figure 9-A, les taux d'augmentation de l'œdème engendrés par l'EMet et EAq du *P. tomentosa* ne révèlent après 30min aucune différence significative ($p \geq 0.05$) à celui enregistré chez les rats du groupe 2 (contrôle négatif), avec des valeurs de $17.7 \pm 7.1\%$ et $17.2 \pm 5.7\%$, respectivement. Ces taux restent supérieurs à celui remarqué chez le groupe 3 du contrôle positif ($p \leq 0.01$).

La figure 9-B illustre que l'activité anti-inflammatoire, quelle engendrent les extraits EMet et EAq du *P. tomentosa* après 1h, est significativement ($p \leq 0.05$) supérieure à celle présentée par l'aspirine (groupe 3), avec un taux d'augmentation réduit de l'ordre de $19.25 \pm 1.7\%$ et $22 \pm 4\%$, respectivement.

Après 2h d'induction de l'inflammation, la réduction de l'évolution œdémateuse observée chez les rats des groupes 6 et 7, préalablement traités par EMet et EAq du *P. tomentosa*, s'accompagne aux taux faibles d'augmentation d'œdème de $21.7 \pm 1.9\%$ et $25.2 \pm 4.4\%$, respectivement (Figure 9-C). Cela peut indiquer l'effet anti-inflammatoire puissant de cette plante, notamment son extrait méthanolique, qu'est similaire ($p \geq 0.05$) à celui engendré par l'agent anti-inflammatoire utilisé, l'acide acétylsalicylique.

Les résultats obtenus après 3h et 4h de l'induction d'œdème (figure 9-D et 9-E), au niveau de la patte postérieure, ont montré que l'EMet de la plante *P. tomentosa* (groupe 6) possède le pouvoir anti-inflammatoire le plus puissant, avec des taux d'augmentation les plus faibles ($18.7 \pm 1.4\%$ et $12.7 \pm 3.8\%$) à travers le temps, lorsque on le compare à l'effet de l'aspirine (groupe 3). Tandis que, l'EAq de la même plante semble un effet anti-inflammatoire modeste que celui présenté par son extrait méthanolique et l'aspirine, avec des taux de $25.2 \pm 5.8\%$ après 3h et $25 \pm 4\%$ après 4h.

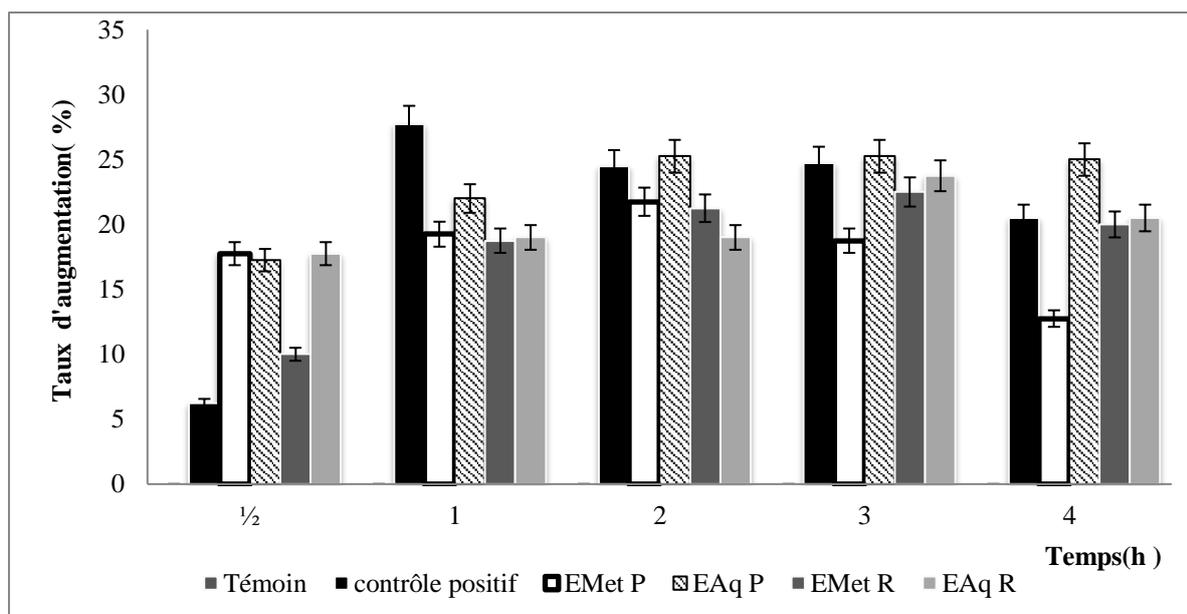


Figure 10. Taux d'augmentation d'œdème des pattes droites chez les animaux des groupes traités par l'acide acétylsalicylique et les différents extraits des plantes étudiées. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM (n=4).

En comparaison au groupe contrôle positif après 4h (Figure 10), le groupe 6 prétraité par l'EMet du *P. tomentosa* semble avoir une activité anti-inflammatoire très puissante avec le taux le plus faible d'augmentation l'œdème ($12.7 \pm 3.7\%$). Cependant, l'EAQ de cette plante semble être le moins efficace vis à vis cette inflammation aigue avec le taux d'augmentation le plus élevé qui est égale à ($25 \pm 4\%$). Par ailleurs, les deux extraits de la plante *R. tuberculata* révèle un effet anti-inflammatoire similaire à celui engendré par anti-inflammatoire standard, avec des taux d'augmentation d'œdème de l'ordre de $20 \pm 3\%$ et $20.5 \pm 3\%$ respectivement. Toutefois, l'activité anti-inflammatoire quelle possèdent ces deux extraits reste modeste en comparaison à celle présentée par l'EMet du *P. tomentosa*.

L'inflammation aigue se caractérise par des symptômes locaux classiques, tels la chaleur, la rougeur, la douleur et l'œdème ou la tuméfaction. En effet, les différents médiateurs pro-inflammatoires sécrétés dans le site inflammatoire, notamment les prostaglandines, exercent leur action localement en augmentant la perméabilité des capillaires et causant alors l'infiltration d'un exsudat (Okombe et Nzuzima, 2019). Par conséquence, l'œdème formé comprime les terminaisons nerveuses et agit sur le centre hypothalamique, ce qui se traduit souvent par une sensation des douleurs (Etameloe *et al.*, 2018). La mesure du volume d'œdème est alors un excellent outil pour la quantification de l'inflammation cutanée, induite par les agents phlogistiques comme le diméthyle benzène, dit le xylène (Ismail *et al.*, 2011).

L'œdème induit de la patte constitue un modèle expérimental reproductible et concède une bonne valeur prédictive pour le criblage des agents anti-inflammatoires (Lua *et al.*, 2006 ; Cabrini *et al.*, 2011; Okombe et Nzuzima, 2019). Dans la présente étude, l'œdème de la patte, qui a été induit par le xylène chez les rats a nous permis d'évaluer l'effet anti-œdémateux des extraits de *P. tomentosa* et *R. tuberculata* en suivant le taux d'augmentation du volume de la patte en fonction du temps.

L'aspirine est un médicament en vente libre, à effet antalgique et antipyrétique, qu'est donc largement utilisé en automédication (Dioum *et al.*, 2013). En effet, l'action de l'aspirine consiste à inhiber la synthèse des écosanoides, médiateurs pro-inflammatoires dérivés de l'acide arachidonique, et d'empêcher en conséquence l'augmentation du volume de l'œdème (Orliaguet *et al.*, 2013). L'aspirine comme un agent anti-inflammatoire, est utilisé alors comme un contrôle positif dans la présente étude.

Nos résultats obtenus montrent que les extraits aqueux et méthanoliques de partie aérienne du *R. tuberculata*, à dose de 200 mg/kg, présentent une efficacité remarquable dans la réduction de l'œdème inflammatoire induit par le xylène après en comparaison à l'aspirine, à partir de la deuxième heure de l'induction de l'inflammation cutanée aigue sur la patte postérieure des rats, ce qui révèle la capacité anti-inflammatoire de ces extraits. Ces résultats sont agrémentés à ceux rapportés dans les études de Merghache *et al.* (2009) effectuées sur l'extrait éthanoïque de la plante de la partie aérienne de *Ruta chalepensis*, Il a également été démontré que de extrait éthanoïque de *R. chalepensis* avait des vertus antipyrétiques et anti-inflammatoires en réduisant l'œdème des pattes induit par carragénine chez les rats (Al-said *et al.*, 1990 ; Fakhfakh *et al.*, 2012). Ouédraogo (2012) a également publié que l'administration orale à dose 500 mg/kg de l'extrait éthanolique, des fleurs du *R. chalpensis*,

a eu pour effet de réduire considérablement l'œdème de la patte induit par le carragénine chez les rats. Par ailleurs, nos résultats montrent que l'extrait méthanolique de *P. tomentosa* exerce une activité anti-inflammatoire puissante que l'extrait aqueuse de la même plante. Ce qui peut être due à la richesse et à la diversité de l'extrait méthanolique en métabolites secondaires bioactifs, qui lui donnent cette efficacité anti-inflammatoire. Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par Sridevi (2015) qui a montré que l'extrait alcoolique de *P. daemia* possède une activité anti-inflammatoire plus importante que celle de son extrait aqueux et il est capable de soulager les douleurs neurogène ainsi que les douleurs inflammatoires.

Le screening phytochimique effectué dans plusieurs études sur l'extrait éthanoïque et méthanolique de la partie aérienne de la plante *R. tuberculata* a mis en évidence la présence des polyphénols tels les flavonoïdes, les acides phénoliques, les tannins, les coumarines, les alcaloïdes, les saponines et les terpènes (Haddouchi *et al.*, 2013; Eissa *et al.*, 2014 ; Hamdi *et al.*, 2017b ; Al-snafi, 2018; Adedegaleil *et al.*, 2020). Cependant, Il a confirmé la présence de flavonoïdes, tanins, alcaloïdes, glycosides, terpénoïdes, stéroïdes et glucides dans l'extrait alcoolique des espèces *P. daemia* et *P. tomentosa* (Sridevi, 2015 ; Alghanem et Al-amir, 2017 ; Miladi *et al.*, 2018).

En effet, nombreuses études pharmacologiques ont rapporté que les effets anti-inflammatoires quelle présente une plante peuvent attribuer à son contenu en polyphénols qui peuvent moduler l'activité enzymatique des catalyseurs clés, tels la phospholipase A2 et la COX, qui s'impliquent dans la voie de métabolisme de l'acide arachidonique et les eicosanoïdes (Sanchez et Zarzuelo, 2008). Aussi bien, l'inhibition, de l'expression de NF- κ B et de la protéine 1 d'activation (AP-1) et de la voie anabolique d'autres molécules pro-inflammatoires, a été signalée comme l'une des mécanismes moléculaires anti-inflammatoires des polyphénols (Santangelo, 2007). En effet, ces molécules bioactives à base des plantes, notamment les flavonoïdes, exercent une action inhibitrice sur la prolifération des macrophages et certains réduisent en outre l'expression du TNF et de la NO synthase inducible (iNOS), interférant probablement avec la voie NF- κ B (Mary-Ann et Bartholomew, 1990). De plus, certains flavonoïdes peuvent activer des enzymes détoxifiantes antioxydantes qui préviennent à leur tour la surproduction et l'échappement des espèces réactives oxygénées dans le tissu inflammatoire endommagé (Hussain *et al.*, 2016).

Nombreuses études *in vivo* ont montré que les flavonoïdes, comme la quercétine et la rutine, possèdent une activité anti-inflammatoire puissante dans les modèles des inflammations aiguë et chronique en inhibant la peroxydation des lipides, l'agrégation

plaquettaire et la perméabilité capillaire (Falleh *et al.*, 2008 ; Hussain *et al.*, 2016 ; Li *et al.*, 2016). En effet, les flavanones, notamment la rutine, sont connue par ses propriétés de protection capillaire et de l'inhibition de la phospholipase A2 (PLA2) de la modulation du recrutement des neutrophiles (Selloum *et al.*, 2003). En outre, la quercétine, en tant qu'un flavonol, présente un potentiel effet anti-inflammatoire via la réduction de la production de divers cytokine inflammatoire, tels le TNF α et IL-1, et de l'expression des molécules d'adhésion du type VCAM-1 et du CD80 sur les cellules endothéliales vasculaires en réduisant alors l'extravasation des leucocytes (Li *et al.*, 2016). Par ailleurs, Le xylène induit une inflammation neurogène lorsqu'il est appliqué localement. Cette inflammation a commencé à accentuer les mécanismes cellulaires impliqués dans la régulation de la libération des substances pro-inflammatoires par les neurones sensoriels, les tannins semblent avoir un pouvoir anti-inflammatoire sur ce modèle en prévenant la biosynthèse des médiateurs pro-inflammatoires vaso-actifs via un blocage de la libération d'acide arachidonique plaquettaire et l'action des cyclo-oxygénase et lipoxygénase (Rotelli *et al.*, 2003 ; Ghedira, 2005).

Il a signalé que les activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des nombreuses plantes ont été attribuées également à leur contenu en saponine et en terpénoïdes (Oweyele *et al.*, 2005 ; Adedapo *et al.*, 2008). Ces composés présentent des activités similaires à celles de l'aspirine, ce qui suggère que leurs effets pourraient être dus à l'inhibition la production de PGE2 et de la désensibilisation de ses récepteurs, associés à la sensation aux douleurs sur site inflammatoire (Bhaskar et Balakrishnan, 2009).

Conclusion

Nombreux patients atteints des maladies inflammatoires vont consommer des AINS pour se débarrasser ou réduire l'inflammation. Toutefois, l'utilisation à long cours de ces médicaments thérapeutique est souvent associée à des effets indésirables tels que les ulcères gastro-intestinaux et l'insuffisance rénale, ce qui a encouragé les scientifiques à rechercher des sources naturelles d'un traitement à base des plantes médicinales qui présentent un large spectre des propriétés thérapeutiques. Parmi ces plantes médicinales, *Pergularia tomentosa* et *Ruta tuberculata* sont incorporés dans la médecine traditionnelle Algérienne où elles sont fréquemment employées au sud d'Algérie et semblent être riche en métabolites secondaires qui fonctionnent dans le traitement contre les maladies liées aux stress oxydant, à l'inflammation, au diabète et au cancer, ...etc.

Dans le but d'évaluer les activités biologiques des plantes, le présent travail s'articule autour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des extraits aqueux "EAq" et méthanoliques "EMet" de *P. tomentosa* et *R. tuberculata* sur le modèle de l'œdème inflammatoire de la patte induit par le xylène chez les rats, l'acide acétylsalicylique ou aspirine, est utilisé comme un agent anti-inflammatoire de référence.

Les résultats obtenus dans la présente étude ont montré que la décoction aqueuse de la partie aérienne de chaque plantes nous permet d'atteindre un rendement plus important que l'extraction méthanolique par macération dans du méthanol 80%, tandis que les rendements obtenus à partir de *R. tuberculata* ont été supérieurs à ceux enregistrés par *P. tomentosa*.

Les résultats obtenus ont également montré que l'ensemble des extraits semble être efficace contre l'inflammation aigüe où ils réduisent différemment le volume d'œdème à partir des deux heures après l'injection du xylène, ce qui révèle que les deux plantes, possèdent une activité anti-inflammatoire remarquable en comparaison à celle de l'aspirine. L'étude comparative de l'activité anti-inflammatoire quelle engendrent les extraits aqueux et méthanoliques de *P. tomentosa* et *R. tuberculata* révèle que l'extrait méthanolique de *P. tomentosa* est plus efficace que l'extrait aqueux de la même plante, tandis que les deux extraits de *R. tuberculata* exercent le moins d'effet anti-inflammatoire, qui reste intéressant et similaire à celui de l'aspirine.

Ces résultats montrent aussi que ces plantes possèdent un pouvoir pharmacologique attribué à leur contenu en molécules bioactives, notamment en polyphénols et en flavonoïdes, ce qui supporte son usage traditionnel pour le soulagement des diverses affections inflammatoires.

En perspective, pour poursuivre cette étude, il est souhaitable de :

- ✓ Evaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo* en appliquant d'autre modèle comme la pleurésie et la perméabilité vasculaire et de l'inflammation chronique comme le modèle de l'inflammation rhumatoïde des deux plantes.
- ✓ Evaluer d'autre activités biologiques *in vivo* de ces plantes : analgésique, anticancéreuse, antioxydant, antidiabétique...etc.
- ✓ Etude de la toxicité aiguë de leurs extraits.
- ✓ L'identification des constituants bioactifs par différentes méthodes analytiques.

*Références
bibliographiques*

- Abdeigaleil S. A. M., Saad M. M. G., Ariefta N. R., Shino Y. 2020. Antimicrobial and phytotoxic activities of secondary metabolites from *Haplophyllum tuberculatum* and *Chrysanthemum coronarium*. *South African Journal of Botany* 128:35-41.
- Adedapo A. A., Sofidiya M. O., Maphosa V., Moyo B., Masika P. J., Afolayan A. J. 2008. Anti-inflammatory and analgesic activities of the aqueous extract of *Cussonia paniculata* stem bark. *Rec Nat Prod* :46-53.
- Alghanem S. M., El-Amier Y. A. 2017. Phytochemical and Biological Evaluation of *Pergularia tomentosa* L. (Solanaceae) Naturally Growing in Arid Ecosystem. *International Journal of Plant Science and Ecology* 3(2):7-15.
- Al-Rehaily A. J., Al-Howiriny T. A., Ahmad M. S., Al-Yahya M. A., El-Feraly F. S., Hufford C. D., Mcphail A. T. 2001. Alkaloids from *Haplophyllum tuberculatum*. *Phytochemistry* 57:597–602.
- Al-Rehaily A. J., Alqasoumi S. I., Yusufoglu H. S., Al-Yahya M. A., Demirci B., Tabanca N., Wedge D. E., Demirci F., Bernier U. R., Becnel J. J., Temel H. E. 2014. Chemical Composition and Biological Activity of *Haplophyllum tuberculatum* Juss. Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 17(3):452 - 459.
- Al-said M., Tariq M., Al-yahya M. A., Rafatullah S., Ginnawi O. T., Ageel A. M. 1990. Studies on *ruta chalepensis*, an ancient medicinal herb still used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 28:305-312.
- Al-Snafi A. E. 2018. Pharmacological importance of *Haplophyllum* species grown in Iraq- A review. *IOSR Journal Of Pharmacy* 8:54-62.
- Al-yahya M., El-domiaty M., Al-meshal I. A., Al-said M., El-feraly F. 1991. (+)-Dihydroperfammine: an Alkaloid From *Haplophyllum tuberculatum*. *Int. J. Pharmacognosy* 29(4):269-272.
- Al-Yousuf M. H., Bashir A. K., Veres K., Dobos A., Nagy G., Máthé I. Blunden G., Vera J. R. 2005. Essential Oil of *Haplophyllum tuberculatum* (Forssk.) A. Juss. From the United Arab Emirates. *Journal of Essential Oil Research* 17:519 -521.
- Ashley N. T., Zachary M., Weil Z. M., Nelson R. J. 2012. Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation. *Review in Advance first posted online* 43:385- 406.
- Ashour M. N., Habib D. F., Rafaat A., At el-Dabaa H et M. 2011. Effets bénéfiques de la curcumine et de *ruta chalepensis* sur le système antioxydant et anti- inflammation chez les rats hypercholestéromiques. *Australian journal of Basic and Applied Science* 5(12):2562-2567.

Babiker Mahmoud A., Danton O., Kaiser M., Han S., Moreno A., Abd Algaffar S., Khalid S., Oh W. K., Hamburger M., Mäser P. 2020. Lignans, Amides, and Saponins from *Haplophyllum tuberculatum* and Their Antiprotozoal Activity. *Molecules* 25(2825):1-15.

Bannwarth B. 2005. Traitements anti-inflammatoires Place des AINS classiques et des coxibs. *EMC-Médecine* 2:524-531.

Bekheet S. H. M., Abdel-Motaal F.F., Mahalel U.A. 2011. Antifungal effects of *Ficus sycomorus* and *pergularia tomentosa* aqueous extracts On some organs in *Bufo regularis* treated with *Aspergillus niger*. *Tissue and Cell* 43:398-404.

Bergheul S., Berkani A., Saiah F., Djibaoui R. 2017. Chemical composition and antifungal activity of essential oils of *Haplophyllum tuberculatum* (Forssk.) A. Juss. From South Algerian. *international journal of biosciences* 10(5):98-105.

Bhaskar V. H., Balakrishnan N. 2009. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities of *Pergularia daemia* and *Carissa carandas*. *DARU* 17(3):168-174.

Borah A., Pawb M., Gogoib R., Loyingb R., Sarmab N., Munda S., Pandeya S. K., Lala M. 2019. Chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory, anti-microbial and in-vitro cytotoxic efficacy of essential oil of *Curcuma caesia Roxb.* leaves: An endangered medicinal plant of North East India. *Industrial Crops & Products* 129:448-454.

Botting., Regina M., Jack H. 2000. Pathogenesis and Mechanisms of Inflammation and Pain An Overview. *Clin Drug Invest ; 19 Suppl* 2:1-7.

Bourgou S., Pichette A., Marzouk B., Legault J. 2011. Antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and antibacterial activities of extracts from *nigella sativa* (black cumin) plant part. *Journal of Food Biochemistry* :1-8.

Bourkhiss M., Hnach M., Paolini J., Costa J., Farah A., Satrani B. 2010. Propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des huiles essentielles des différentes parties de *tetraclinis articulata* (vahl) masters du maroc . *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège* 79:141-154.

Buckley C. D., Gilroy D.W., Serhan S. N. 2014. Proresolving lipidmediators and Mechanisms in the Resolution of acute inflammatory. *Immunity* 40:315-327.

Cabrini D. A., Hunger moresco H., Priscila I., Cintia Delai D. S., Pietrovski E. F., Gasparin Buenomendes D. A., Da Silveira Prudente A., Geraldo M., Pizzolati., Costa I. M., Brighente., Otuki M. F. 2011. Analysis of the potential topical anti-inflammatory activity of *averrhoacarambolaI*. *Inmice .Evid Based Complement Alternat Med*. Epub: 908059.

Cao J., Zhang Y., Che D., Liu R., Yang L., Zhang T., He L. 2020. H1R mediates local anesthetic-induced vascular permeability in angioedema. *Toxicology and Applied Pharmacology* : 1-40.

- Carmela Santangelo R. V. 2007. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Ann Ist super sanita* 4:394-405.
- Cavaillon J., M. 2005. Sepsis sévère et choc septique//Médiateurs de l'inflammation, *Springer* :24-49.
- Cherif R., Kemassi A., Boual N., Bouziane F., Benbrahim A., Hadjseyd T., Gharib A., Ould el Hadj-Khelil M. L. S., Ould el Hadj M.D. 2015. Activités biologiques des extraits aqueux de *pergularia tomentosa l.* (asclepiadaceae). *lebanese science journal* 17(1):25-35.
- Clark A. L., Cleland J. G. F. 2013. Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. *CARDIOLOGY* :1-15.
- Cooper-Stanton G. 2019. Adjustable compression devices for chronic oedema and lipoedema: purpose, selection and application. *British Journal of Community Nursing* 24(6):278-282.
- Cuzzocrea S., Mazzon E., Calabro G., Dugo L., Desarro A., Loo F. A. J. V., Caputi A. P. 2000. Inducible Nitric Oxide Synthase—Knockout Mice Exhibit Resistance to Pleurisy and Lung Injury Caused by Carrageenan. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 162:1861-1866.
- Cynober L. 2000. Médiateurs de l'inflammation : contrôle par les nutriments azotés. *Nutr Clin Métabol* 14:194-200.
- Daoudi A., Hrouk H., Belaidi R., Slimani I., Ibijbijen J., Nassiri L. 2016. Valorisation de *Ruta montana* et *Ruta chalepensis*: Etude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal Mater. Environ. Science* 7(3):926-932.
- Deboubaa M., Khemakhema B., Zouarib S., Meskinea A., Gouiac H. 2014. Chemical and Biological Activities of *Haplophyllum tuberculatum* Organic Extracts and Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 17(5):787-796.
- Deghiche-Diab N . 2019. La flore adventice de Oasisdes ziban. edition : INRAA, p. 18.
- Djerroumi A., Nacef M. 2012. 100 plantes médicinales d'algerie. edition homa, p.131.
- Dioum M.D., Seck M., Sy G.Y., Faye J. M., Sarr A., Faye B1., Faye B. 2013. Activite anti-inflammatoire de la graine de *carapa procera* (meliaceae). *Rev. CAMES – Sciences Struct* 1:17-28.
- Dorward D.A., Lucas C.D., Rossi A.G., Haslett C., Dhaliwal K. 2012. Imaging inflammation: Molecular strategies to visualize key components the inflammatory cascade, from initiation to resolution . *Pharmacology & therapeutics* 135:182-199.
- Eissa T. F., Gonza lez-Burgos E., Carretero M. E., Gomez-Serranillos M. P. 2014. Biological activity of HPLC-characterized ethanol extract from the aerial parts of *Haplophyllum tuberculatum*. *Pharmaceutical Biology* 52(2):151–156.

- Engler R. 1996. Concept moderne de la reponse systemique de la phase aigu de l'inflammation. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 36(8):903-913.
- Epa C., Elion Itou R. D. G., Etou Ossibi A. W., Attibayéba., Ongoka P. R., Abena A. A. 2015. Effet anti-inflammatoire et cicatrisant des extraits aqueux et éthanolique des écorces du tronc de *Buchholzia coriacea* Engl. (Capparidaceae). *Journal of Applied Biosciences* 94(1):8858 – 8868 .
- Esra K. A., Fatih G., Mubbere K., Can Baser K. H. 2008. Phenolic composition and biological activités of *salvia halophila* and *salvia virgata* from Turkey. *Food chamistry* 108:942-949.
- Ester Rotelli A., Guardia T., Juárez A. O., Ernesto N., Eugenia Pelzer L. 2015. Evaluation of in vivo anti-inflammatory activity of *Pergularia daemia*. *World Journal of Pharmaceutical Research* 48:1747-1756.
- Etameloe G., Ngaba G. P., Kamdom M., Mpondo E., Dibong G.P.S.D. 2018. Evaluation des activités anti-inflammatoire et antiradicalaire de l'extrait au vin de palme des feuilles de *Phragmanthera capitata* (Sprengel) S. Balle (Loranthaceae) récoltées sur Psidium guajava au Cameroun . *Int. J. Biol. Chem. Sci* 12:233-243.
- Fakhfakh N., Zouari S., Zouari M., Loussayef C., Zouar N. 2012. Chemical composition of volatile compound and antioxidant activities of essential oil, aqueous and ethanol extracts of wild Tunisian *Ruta chalepensis* L. (Rutacea). *Journal of Medicinal Plants Research* 6(4):593-600.
- Falleh R., Ksouri R., Chaieb K., Karry-Bouraoui N., Trabelsi N., Boulaaba M., Abdelly C. 2008. Phénolic composition of *Cynara cardunuculus* L. organs and their biological activities. *Pharmacology, toxicology* 331:372-379.
- Fatop M. O., Suad Khamis. AL-Burtamani S. K ., Ruchi G., Anothony K ., Onifade M . , AL-Saidi H . S .2005. Chimical composition, antibactériel and antifungal activités of the essentiel oil of *Haplophyllum tubercculatum* from Oman. *journal of E thnopharmacology* 96:107-112.
- Furie M., Tancinco M. C. A., Smith C.W. 1991. Monoclonal Antibodies to Leukocyte Integrins CD11a/CD18 and CD11b/CD18 or Intercellular Adhesion Molecule-1 Inhibit Chemoattractant-Stimulated Neutrophil Transendothelial Migration In Vitro. *Blood* 78:2089-2097.
- Fayomi F. A., Abiola Th., Alogninouwa L., Al bahir M., Ali. Kaboret B. 1993. Etude expérimentale de l'intoxication des caprins par *Pergularia tomentosa* L. *Pharmacologie et Toxicologie* :591-595.
- Garrido G., González D., Lemusa Y., Garciaa D., Lodeiroa L., Quinteroa G., Delporteb C, Núñez-Sellés A. J., Delgado R. 2004. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Mangifera indica* L. extract (VIMANG®) . *Pharmacological Research* 50:143–149.

- Ghasemzadeh S., Mirfakhraie S., Najafzadeh R. 2018. Fumigant toxicity of *Haplophyllum tuberculatum* (Rutaceae) and *Nepeta crispa* (Lamiaceae) on the Indian meal moth. *Julius-Kühn-Archiv* 463:687-695.
- Ghedira K. 2005 . Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques,rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie* 4:162-169.
- Haddouchi F. A., Chaouche M. T. A., Zaouali Y.B., Ksouri R. C., Attou A. A., Benmansour A. A. 2013. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Haplophyllum tuberculatum*. *Food Chemistry* :253-258.
- Hamdi A., Viane J., Mahjoub M. A., Majouli., Gad M. H. H., Kharbach M., Demeyer K., Marzouk Z., Heyden Y. V. 2017a. Polyphenolic contents, antioxidant activities and UPLC–ESI-MS analysis of *Haplophyllum tuberculatum* A. Juss leaves extracts. *International Journal of Biological Macromolecules* :1-33.
- Hamdi A., Majouli K., Flamini G., Marzouk B., Marzouk Z., Heyden Y. V. 2017b. Antioxidant and anticandidal activities of the tunisian *haplophyllum tuberculatum* (forssk).Juss.essential oils. *South African Journal of Botany* 112:210–214.
- Hamdi A., Bero J., Beaufay C., Flamini G., Marzouk Z., Heyden Y. V., Quetin-Leclercq J. 2018 a. In vitro antileishmanial and cytotoxicity activities of essential oils from *Haplophyllum tuberculatum* A. Juss leaves, stems and aerial parts. *BMC Complementary and Alternative Medicine* :1-10.
- Hamdi A., Kaouther Majouli K., Abdelhamid A., Belghith H., Chraief I., Bouraoui A., Marzouk Z., Heyden Y. V. 2018 b. Pharmacological activities of the organic extracts and chemical fatty acids composition of the petroleum ether extract from *Haplophyllum tuberculatum* leaves. *Journal of Ethnopharmacology* :1-33.
- Heiman A. S., Taraporewala I. B., Lee H. J. 1989. Local Anti-Inflammatory Activity of Steroid-21-Oate Esters in the Carrageenan Pleurisy Model of Acute Inflammation. *Drug Development Research* 17:153-160.
- Henrotin Y., Deby-dupont G., Reginster J. Y. 2001. Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Reve Med Liege* 56(6):433-442.
- Hosseini Kahnouj S. H., Ayyari M., Azarnivand H., Piacente S., Zare Chahouki M. A. 2017. *Pergularia tomentosa*, from Traditional Uses to Ecology and Phytochemistry. *Journal of Medicinal Plants* 16(63):109-118.
- Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M.B.C., Rahu N. 2016. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* : 1-9.

Ishola I. O., Akindele A. J., Olufunmilayo O., Adeyemi A. J. 2011. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Cnestis ferrugina* Vahl ex DC (Connaraceae) methanolic root extract. *Journal of Ethnopharmacology* 135:55-62.

James A. R., PhD., R. N., ACNP. 2004. Biological Mediators of Acute Inflammation . *AACN Clinical Issues* 1:3-17.

Jubert A., Massa N. E., Lépez Tévez L., Beatriz Okulik N. 2005. Vibrational and theoretical studies of the non-steroidal anti-inflammatory drugs Niflumic [2-3((3-trifluoromethyl)phenylamino)-3pyridinecarboxylic acid]; Diclofenac [[2-(2,6-dichlorophenyl)amino]benzeneacetic acid] and Indometacin acids [1-(4-chlorobenzoyl)-5. *Vibrational spectroscopy* 37:161-178.

Kallel S., Ben Ouadday M. Z ., Ghrabi Z. 2009. Évaluation de l'activité nématotoxique d'*haplophyllum tuberculatum* sur meloidogyne javanica. *Nematol. medit* 37:45-52.

Kazuaki S., Kiwako I., Noriaki N., Yohei Y., Seishiro C., Fumio H., Kazutaka K . 2018. Comparison of early posttreatment effects of two steroidal antiinflammatory ophthalmic drugs on the ocular inflammatory response induced by paracentesis in healthy canine eyes . *WELY* 22:1-7.

Khlifi D., Sghaier R. M., Amouri S., Laouini D., Hamdi M., Bouajila J. 2013. Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Rutachalepensis* L. and *Peganumharmala* L. *Food and Chemical Toxicology* 55:202–208.

Kou J., Si M ., Dai G., Lin Y., Zhu D. 2006. Antiinflammatory Activity of *Polygala Japoica* extract. *Fitoterapia* 77:411-415.

Lahamadi S., Guesmia H., Zeguerou R. 2018. Dans *Fleury de la plaine d'El Otaia*. 2ème édition, CRSTRA, p. 22.

Lalrinzuali K., Vabeiryureilai M., Jagetia G. C. 2016. Investigation of the Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Ethanol Extract of Stem Bark of *Sonapatha Oroxylum indicum* *In Vivo*. *International Journal of Inflammation* :1-8.

Lahmar I., Belghith H., Ferjani B. A., Belghith K. 2017. Nutritional Composition and Phytochemical, Antioxidative, and Antifungal Activities of *Pergularia tomentosa* L. *Hindawi BioMed Research International* :1-9.

Li Y., Yao J., Han C., Yang J., Chaudhry M.T, Wang S., Liu H., Yin Y. 2016. Quercetin, Inflammation and Immunity. *ReviewNutrients* 8:1-14.

- Lin P. S., Ho K. C., Sung S. J., Gladding J. 1992. Effect of tumor necrosis factor, heat, and radiation on the viability and microfilament organization in cultured endothelial cells. *International Journal of Hyperthermia* 8:667-677
- Lu H., Liang Y., Yi L., Wu X. 2006. Anti-inflammatory effect of *Houttuynia cordata* injection. *Journal of Ethnopharmacology* 104:245-249.
- Mahmoudi S., Khalim., Mahmoudi N . 2013. Etude de l'extraction des composés phénoliques de différentes parties de la fleur d'artichaut (*Cynara scolymus L.*) .*Revue Nature & Technologie. B- Sciences Agronomiques et Biologiques* 9:35 - 40.
- Malki S., Declosmenil F., Farhat A., Moniot B., Poulat F., Boizet-Bonhoure B. 2008. Prostaglandin D2 : new roles in the embryonic and pathological gonad. *medicine sciences* 24: 177-184.
- Mangaa H. M., Brkica D., Mariea D. E. P., Quetin-Leclerc B. J . 2004. In vivo anti-inflammatory activity of *Alchornea cordifolia* (Schumach. & Thonn.) Müll. Arg. (Euphorbiaceae). *Journal of Ethnopharmacology* 92:209–214.
- Marguerie G . 1986. Le fibrinogène, facteur multifonctionnel de l'hémostase 2(5):260-266.
- Martin P. Y., Desmeules J. 2001. Risques renaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens COX 2 sélectifs. *Doul et Analg* 3:163-167.
- Mary-Ann C., Bartholomew M. S. 1990. Protein tyrosine phosphorylation is induced in murine B lymphocytes in response to stimulation with anti-immunoglobulin. *The EMBO Journal* 9 (7):2125-2131.
- Matthew C. B., Dubose D. A., Sils I. V., Tartartini K. A. 2000. Hyperthermia-induced changes in the vascular permeability of rats: a model system to examine therapeutic interventions. *Journal of Thermal Biology* 25:381-386.
- Mayouf N., Charef N., Saoudi S., Baghiani A ., Khennouf S., Arrar L. 2019 . Antioxydant and Anti-inflammatory effect of *Asphodelus microcarpus* methanolic. *Journal of Ethnopharmacology*:1-35.
- Merghache S., Hamza M., TABTI B. 2009. Etude physicochimique de l'huile essentielle de *Ruta Chalepensis L.* de Tlemcen, Algérie . *Afrique SCIENCE* 05(1):67 - 81 .
- Miladi M., Khemais A., Regaieg H., Omri G. 2018. Effects of Latex from *Pergularia tomentosa* and the Aggregation Pheromone, Phenylacetonitrile, on *Locusta migratoria* Larvae . *Tunisian Journal of Plant Protection* 13:87-98.

- Mohammed M. S., Osman W. J. A., Garelnabi E. A. E., Osman Z., Osman B., Hassan S. K., Magdi A., Mohamed M. A. 2014. Secondary metabolites as anti-inflammatory agents. *The Journal of Phytopharmacology* 3(4):275-285.
- Nagy D. J. A., Benjamin L., Zeng H., Dvorak A.M., Harold F. 2008. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis* 11:109–119.
- Nakamura T., Ueno Y., Goda Y. 1997. Efficacy of a selective histamine H-2 receptor agonist, dimaprit, in experimental models of endotoxin shock and hepatitis in mice. *Eur J Pharmacol* 322:83-9
- Narumiya., Tomohiro A., Tomohiro S. 2016. Prostaglandins in Chronic Inflammation. *Trends in Pharmacological Sciences* 33:1-17.
- Ndiaye M., Sy G., Dièye A., Touré M.T., Faye B. 2006. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*annona reticulata* (annonaceae) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carragénine. *pharm. méd. trad. afr XIV*:179-186.
- Noack M., Kolopp-Sarda M. N. 2018. Cytokines et inflammation: physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue francophone des laboratoires* 499:28-37.
- Okombe E. V., Nzuzi M. N. G. 2019. Evaluation de l'activité antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de *Vitex congolensis* De Wild. & T. Duran. *Int. J. Biol. Chem. Sci* 13(7):3066-3078.
- Orliaguet G., Gall O., Benabess-Lambert F. 2013. Nouveautés concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Pédiatrie*: 557-571.
- Ouédraogo N., Lompo M., Sawadogo R. W., Tibiri A., Hay A-E., Koudou J., Dijoux M-G., Guissou I-P. 2012. Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Phytothérapie* 10:286–292.
- Oweyele V. B., Oloriegbe Y. Y., Balogun E. A., Soladoye A. O. 2005. Analgesic and anti-inflammatory properties of *Nelsonia canescens* leaf extract. *J Ethnopharmacol* :153-156.
- Ozenda P. 1991. Flore et végétation du Sahara. 3^{ème} édition, augmentée. Edition: CNRS, Paris, p. 662.
- Piacente S., Masullo M., De Nève N., Dewelle J., Hamed A., Kiss R., Mijatovic T. 2009. Les cardénolides de *Pergularia tomentosa* présentent une activité cytotoxique résultant de leur puissante inhibition de la Na⁺ / K⁺ -ATPase. *Journal des produits naturels*: 1087-1091.
- Parisi A., Alfieri A., Mazzella M., Mazzella A., Scognamiglio M., Scognamiglio G., Mascolo N., Cicala C. 2010. Protective Effect of Dimethyl sulfoxide on Acute Myocardial Infarction in Rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 55(1):106-109.

- Poubelle P. E., Borgeat P. 2000. Perspectives thérapeutiques de l'inflammation. *médecine/sciences* 16: 917-923.
- Quezel P., Santa S. 1963. In Nouvelle flore de l'algerie et des regions desertique meridionales 15, quai Anatole-france-paris 7:CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE I, p. 592.
- Rahmani S., Belboukhari N., Sekkoum K., Cheriti A. 2016. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *limoniastrum feei* (plumbaginacea). *Algerian journal of arid environment* 6:80-86.
- Raissi A., Arbabi M., Roustakhiz J., Hosseini M. 2016. *Haplophyllum tuberculatum*: An overview. *Journal of HerbMed Pharmacology* 5(4):125-130.
- Ratheesh M., Helen A. 2007. Anti-inflammatory activity of *Rutagraveolens* Linn on carrageenan induced paw edema in wistar male rats. *African Journal of Biotechnology* 6(10): 1209-1211.
- Ratheesh M., Shyni G. L., Helen A. 2009. Methanolic extract of *Ruta graveolens* L. inhibits inflammation and oxidative stress in adjuvant induced model of arthritis in rats. *Inflammopharmacology* 17:100-105.
- Roch A., Allardet-Servent J. 2007. physiopathologie de l'oedème pulmonaire. *Réanimation* 16: 102–110.
- Rotelli E. A., Guardia T., Osvaldo Juárez A., Ernesto de la Rocha N., Eugenia Pelzer L. 2003. Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research* 48:601–606.
- Sabry O. M., El Sayed A. M., Sleem A. A. 2016. Potential Anti-Microbial, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activities of *Haplophyllum tuberculatum* Growing in libya. *Pharmacognosy & Natural Products* 2(1):1-5.
- Said O., Khalil K., Fulder S., Azaizeh H. 2002. Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region. *Journal of Ethnopharmacology* 83:251-265.
- Sanchez F., Zarzuelo A. F. 2008. Polyphenols and immunity. *Proceedings of the Nutrition Society* 67(OCE):E1.
- Sanchez-Muñoz F., Dominguez-Lopez A., Yamamoto-Furusho J.K. 2008. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 27:4280-4288.
- Sanfirenzo C., Pipet A. 2011. Facteurs déclenchants: médicaments. *Revue des maladies respiratoires* 28:1059-1070.
- Sato K., Iwasaki K., Nagai N., Yamashita Y., Chikazawa S., Hoshi F., Kanai K. 2018. Comparison of early posttreatment effects of two steroidal antiinflammatory ophthalmic drugs

on the ocular inflammatory response induced by paracentesis in healthy canine eyes .*Veterinary Ophthalmology* :1-7.

Sefton M., Mary-Ann C. B. 1990. Protein tyrosine phosphorylation is induced in murine B lymphocytes in response to stimulation with anti-immunoglobulin. *The EMBO Journal* 7:2125-2131.

Selloum L., Bouriche H., Tigrine C., Boudoukha C. 2003. Anti-inflammatory effect of rutin on rat paw oedema, and on neutrophils chemotaxis and degranulation. *Exp Toxic Pathol* 54: 313–318.

Sene M1., Ndiaye M., Barboza F. S., Sene M2 ., Diatta W., Sarr A., Ndiaye-sy A., Dieye A. M .A ., Sy G. Y. 2016. Activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des feuilles de *Elaeis guineensis* Jacq. (Arecaceae) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carraghénine. *Int. J. Biol. Chem. Sci* 10(6):2568-2574.

Serhan C. N. 2007. Resolution Phase of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways. *Annu. Rev. Immunol* 25: 101–37.

Shimpo K., Ida C., Chihara T., Beppu H., Takaaki Kaneko T., Kuzuya H .2002. Aloe arborescens Extract Inhibits TPA-induced Ear Oedema, Putrescine Increase and Tumour Promotion in Mouse Skin. *PHYTOTHERAPY RESEARCH Phytother* 16:491–493 .

Snekhalata U., Anburajan M., Venkatraman B., Meneka M. 2012. Evaluation of complete Freund's adjuvant-induced arthritis in a Wistar rat model. *Originalin: 1-7*.

Springer T. A., 1995. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration . *Annu. Rev. Physiol* 57:827-872.

Sridevi G., Sembulingam P., Sembulingam K., Srividya S., Ibrahim M. 2015. Evaluation of in vivo anti-inflammatory activity of *Pergularia daemia*. *World Journal of Pharmaceutical Research* :1747-1756.

Sriti J., Mejri H., Bachrouch O., Hammami M., Liman F. 2017. Antioxidant Activity and Chemical Constituents of Essential Oil and Extracts of *Haplophyllum Tuberculatum* from Tunisia. *Journal of new sciences, Agriculture and Biotechnology* 43(5):2373-2381.

Sy G. Y., Wélé A., Ndiaye M., Diatta W., Barbosa F. S., Dièye AM., Touré MT., Bassène E., Faye B. 2008. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*annona reticulata* (annonaceae) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carraghénine . *Pharmacopée et Médecine traditionnelle Africaines* :23-25.

Tazi-Mezalek R., Laroumagne S., Dutaux H., Elharrar X., Astoul P. 2017. Service d'oncologiethoracique ,maladies de la plèvre, pneumologie interventionnelle, Hopitale Nord,chemin des bourelly, 13015 Marseille, France. *EM Conculte* :1-7.

Thenmozhi C. D., Premalakshmi V. 2011. Preliminary phytochemical screening and antibacterial activity of *Pergularia daemia* forsk. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2(1):161-166.

Tlili M. L. 2019. Caractérisation physico-chimique et biologique de *Pergularia tomentosa*. Editions universitaires europeennes, p. 120.

Trenam C. W., Uabbagh A.J., Morris C. J., Blake D. R. 1991. Skin inflammation induced by reactive oxygen species (ROS):an in-vivo model. *British Journal of Dermatology* 125:325-329.

Wagner J. G., Roth R. A. 2000. Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. *Pharmacological Reviews* 52:349-374.

Wang G. Q., Xu T., Bu X. M., Liu B. Y. 2012. Anti-inflammation Effects of Corn Silk in a Rat Model of Carrageenin-Induced Pleurisy. *Inflammation* 35:822-827.

Waterman S., Khalid A. 1981. Alkaloid, Lignan and Flavonoid Constituents of *Haplophyllum tuberculatum* from Sudan. *Journal of medical Research* 43:48-52.

Xu Z., Zhou J., Cai J., Zhen Z., Sun X., Jiang C. 2012. Anti-inflammation effects of hydrogen saline in LPS activated macrophages and carrageenan induced paw oedema. *Journal of Inflammation* 9(2):1-8.

الملخص

الغلبة والفيجل هما نبتتان تستخدمان على نطاق واسع في الطب التقليدي منذ القديم نظرا لخصائصهما الطبية العديدة, و الهدف من تجربتنا هو تقييم التأثير المضاد للالتهاب لكل من المستخلصين المائي والميثانولي (الاستخلاص بالجلي والنقع) للجزء الهوائي لهاتين النبتتين حيث تم اختبار النشاط المضاد للالتهاب لهذه المستخلصات على نموذج دوائي للوذمة الحادة لقدم الجرذان الناجم عن حقن الزايلين بالمقارنة مع حمض أسيتيل الساليسيليك (150 مغ / كغ) المستخدم كمادة مرجعية. فبعد بلع المستخلصات (200 مغ / كغ) قمنا بقياس حجم القدم المحقونة بعد نصف ساعة وساعة واحدة, ساعتين, ثلاث ساعات و أربع ساعات حيث لاحظنا أن انخفاض حجم الوذمة كان بداية من الساعة الثانية من التجربة كما أظهرت هذه التجربة نشاطا عاما مضادا للالتهابات لجميع المستخلصات, لأن النبتتان تتمتعان بقوة دوائية تدعم استخدامهما التقليدي لتخفيف الأمراض الالتهابية المختلفة أفضل من حمض أسيتيل الساليسيليك. تبين الدراسة المقارنة للنشاط المضاد للالتهابات أن المستخلص المائي والميثانولي للفيجل لهما نفس الكفاءة كما وجدنا أن المستخلص الميثانولي للغلبة أكثر كفاءة من المستخلص المائي وأكثر كفاءة من المستخلصين المائي والميثانولي للفيجل الذي يعطي فعالية مضادة للالتهابات بفضل المستقبلات النشطة بيولوجيا.

الكلمات المفتاحية : الغلبة, الفيجل, الالتهاب, نشاط مضاد الالتهاب, الزايلين, وذمة القدم.

Résumé

Pergularia tomentosa et *Ruta tuberculata* sont deux plantes largement utilisées en médecine traditionnelle depuis l'Antiquité en raison de leurs nombreuses propriétés médicinales, et le but de notre expérience est d'évaluer l'effet anti-inflammatoire des extraits aqueux et méthanoliques (décoction et macération) de la partie aérienne de ces deux plantes où l'activité anti-inflammatoire de ces extraits a été testée sur un modèle pharmacocinétique d'œdème aigu des rats par injection de xylène par rapport à l'acide acétylsalicylique (150 mg / kg) qui utilisé comme matériau de référence, après le gavage des extraits (200 mg / kg), nous avons mesuré le volume du pied injecté après une demi-heure, une heure, deux heures, Trois heures et quatre heures où nous avons remarqué que la diminution de la taille de l'œdème était à partir de la deuxième heure de l'expérience, car cette expérience a montré une activité anti-inflammatoire générale pour tous les extraits, car les deux plantes ont un pouvoir médicinal qui soutient leur utilisation traditionnelle pour soulager diverses maladies inflammatoires mieux que l'acide acétylsalicylique. L'étude comparative de l'activité anti-inflammatoire montre que les extraits des *Ruta tuberculata* a la même efficacité que nous avons constaté que l'extrait méthanolique du *Pergularia tomentosa* est plus efficace que l'extrait aqueux et plus efficace que les extraits du *Ruta tuberculata* qui donne une activité anti-inflammatoire grâce à des récepteurs biologiquement actifs.

Mots clés: *Pergularia tomentosa*, *Ruta tuberculata*, inflammation, activité anti-inflammatoire, xylène, œdème

Abstract

Pergularia tomentosa and *Ruta tuberculata* are two plants widely used in traditional medicine since Antiquity because of their many medicinal properties, and the aim of our experiment is to evaluate the anti-inflammatory effect of aqueous and methanolic extracts (decoction and maceration) of the aerial part of these two plants where the anti-inflammatory activity of these extracts was tested on a pharmacokinetic model of acute edema of rats by injection of xylene compared to acetylsalicylic acid (150 mg / kg) which used as reference material, after force-feeding the extracts (200 mg / kg), we measured the volume of the injected foot after half an hour, one hour, two hours, three hours and four hours where we noticed that the decrease in size of the edema was from the second hour of the experiment, as this experiment showed general anti-inflammatory activity for all extracts, as both plants have medicinal power which supports their traditional use to relieve various inflammatory diseases better than acetylsalicylic acid. The comparative study of the anti-inflammatory activity shows that the extracts of *Ruta tuberculata* has the same effectiveness as we have found that the methanolic extract of *Pergularia tomentosa* is more effective than the aqueous extract and more effective than the extracts of *Ruta tuberculata* which gives anti-inflammatory activity through biologically active receptors.

Key words: *Pergularia tomentosa*, *Ruta tuberculata*, inflammation, anti-inflammatory activity, xylene, paw edema.

