



Université Mohamed Khider Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature
et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques

Référence / 2021

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :
ZTAITOU Fatima Zohra

Le : samedi 3 juillet 2021

Contribution à l'évaluation des activités antinociceptive, analgésique et anticholinestérase de quelque espèces de genre *Ruta* (El-Fidjel)

Jury :

Mme. YAKOUB fadjria	MAA	Université de Biskra	Président
Mme. SAIDI Asma	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
M. ATHEMNA Ahmed	MCB	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2021 – 2022

Remerciements

Tout en premier je remercie notre Dieu Tout-Puissant de m'avoir donné le courage, la force, la santé, la persistance et de nous permettre de faire cette recherche.

*Un merci particulier à Madame **SAIDI**, qui a été là pour nous encadrer, qui nous a fait l'honneur de réaliser ce travail sous sa direction, pour sa grande patience, pour sa disponibilité et ses conseils judicieux.*

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Merci Allah (mon Dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire « Ya Rahim ». Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère Yamina mon père Mostafa, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

A mes Familles Ztaitou et Ben Kherara

A mes frères Hassan et Lotfi

A ma seul sœur Romaissa

A tous mes collègues de la promotion du master

A tous ceux qui me sont chères A tous ceux qui m'aiment A tous ceux que j'aime

Je dédie ce travail.

Table de matière

Liste des Tableaux	I
Liste des figures	II
Liste des abréviations	III
Partie 1 Synthés bibliographique	
Chapitre 1 système nerveux et ses pathologies	
Introduction.....	1
1.1 Généralités sur le système nerveux	3
1.2.1. Système nerveux central	3
1.2.2 Système nerveux périphérique	3
1.3.1. Accident vasculaire cérébral (AVC).....	5
1.3.2 Alzheimer	6
1.3. 2.1. Anticholinergiques (AC)	6
1.3.2.1.1. Médicaments à effet anti-cholinestérase (AC)	6
1.3.2.1.2. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et butylcholinestérase d'origine naturelle	7
1.3.3. Parkinson.....	7
1.4. Sensation à la douleur.....	8
1.4.1. Médicaments antidouleur (antalgiques, analgésiques)	8
Palier 3.....	8
1.5. Activités nociceptive analgésiques et anticholinestérase des plantes médicinales	9
1.5.1. Méthodes d'étude in vivo des activités antalgiques et anti-nociceptive	10
1.5.1. 1. Test de Randall et Selitto	10

1.5.1. 2. Test de Koster ou Writhing.....	10
1.5.1.3 Test de l'activité ACHE (Test Ellmen's)	10
2.4 Usage traditionnel et activité biologique :.....	12

Partie 2 Partie expérimentale

Chapitre 3 Matériel et méthodes

3.1. Matériel bibliographique	14
3.2. Méthode	15
3.2.1. Espèce du <i>Ruta</i> et type d'extraction	15
3.2.2 Tests d'évaluation des activités anti-nociceptive et analgésique <i>in vivo</i>	17
3.2.2.1. Tests appliqués, substances inductrices de syndrome douloureux et leur administration	17
3.2.2. 3. Type d'extrait, sa dose et son voie d'administration.....	19

Chapitre 4 Résultats et discussions

4.1 Effet des espèces du <i>Ruta</i> et des métabolites purifiés sur la nociception	21
4.2 Activité analgésique des plantes de genre <i>Ruta</i>	22
4.4 Composition chimique	25
Conclusion	27
Bibliographie	
Annexes	
Résumé	

Liste des Tableaux

Tableau 1. Anatomie de la (SNC) et la fonction de ces composants	4
Tableau 2. Types des Accident vasculaire cérébraux, Causes, facteurs de risque et traitement	5
Tableau 3. Médicaments antalgiques, leurs modes d'action et leurs effets secondaires.....	8
Tableau 4. Liste des 12 publications analysée dans cette étude.....	15
Tableau 5. Les espèces étudié, leur source, leur partie utilisé et le type d'extrait étudié.	16
Tableau 6. Différentes test de l'évaluation de l'activité anti-nociceptive et analgésique,	18
Tableau 7. Doses et voie d'administration des extraits étudié, des métabolites purifiés et des médicaments de référence utilisé.	19
Tableau 8. Effet de l'espèce et type d'extrait sur pourcentage d'inhibition de AChE.....	25
Tableau 9. Criblage phytochimique de chaque espèce étudié.	26

Liste des figures

Figure 1. Anatomie de cerveau	5
Figure 2. Aspect de la plante <i>Haplophyllum tuberculatum</i>	12
Figure 3. Effet anti-nociceptive de <i>Ruta graveolens</i> administré dans test plaque chauffante, de la queue et Writhing	22

Liste des abréviations

- **SN** : Système nerveux
- **SNC** : Système nerveux centrale
- **SNP** : Système nerveux Périphérique
- **ACHE**: Acetyl cholinesterase
- **BuChE** : butylcholinestérase
- **COX**: Cycle- Oxygénase
- **IASP** : Association for the Study of Pain
- **MA**: Maladie de Alzheimer
- **MP**: Maladie de Parkinson
- **AVC** : Accident vasculaire cérébrale
- **I.t** : intra-thécales
- **I.p** : intra-péritonéales
- **MR** : médicament de référence
- **MI** : Molécule inductrice
- **HPLC** : High Performance Liquid Chromatography
- **HTA**: hypertension artérielle
- **CCM /TLC**: chromatographie en couche mince /Thin layer chromatography
- **SP** : Substance P

Introduction

Introduction

Le système nerveux (SN) est un réseau complexe qui permet à un organisme d'interagir avec son environnement (Ludwige *et al.*, 2017). Il communique et contrôle toutes parties du corps à travers les nerfs, en permettant de coordonner et de commander les différents appareils de l'organisme et également de la réception des messages liés à la sensation à la cognition et au psychisme comme il assure en évidence la perception sensorielle, la pensée et la régulation de différentes fonctions physiologiques (Hirschfeld et Ludovic, 2017).

Un trouble du SN est une maladie qui affecte la structure ou la fonction du système nerveux central et/ou périphérique (SNC/SNP) entraînant des complications psychiatriques ou neurologiques. Les troubles du SN humain sont très variés et comprennent la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la dépression, l'épilepsie, la schizophrénie, l'anxiété, la maladie de Huntington, l'accident vasculaire cérébral (AVC) et la migraine (Amoateng *et al.*, 2018). La psychothérapie ne répond pas correctement aux possibilités thérapeutiques de la majorité des patients souffrant de problèmes de santé mentale, mais les remèdes à base de plantes sont l'ultime espoir thérapeutique pour ces patients. De nombreux médicaments de synthèse, en raison de leurs nombreux effets secondaires indésirables mais inévitables, sont mal tolérés par les patients. C'est pourquoi les traitements à base de plantes sont préférés aux traitements conventionnels (Sandhya *et al.*, 2010).

La médecine à base de plantes, également appelée médecine botanique ou phytothérapie, est généralement moins chère, accessible ou facilement disponible et plus acceptable culturellement pour beaucoup en raison de la croyance qu'elles provoquent moins d'effets secondaires que certains médicaments synthétiques (Carlson, 2002).

Les espèces de *Ruta* sont des sources de diverses classes de métabolites naturels tels que les flavonoïdes, les alcaloïdes, les huiles essentielles, les coumarines, les phénols, les lignanes, saponines et les triterpènes (Mejri *et al.*, 2010). Des recherches approfondies sur cette famille ont été effectuées et montrent l'application potentielle de ces produits naturels dans le traitement de d'affections aussi diverses que la maladie d'Alzheimer, la dépression et le cancer, ainsi que dans le grâce à leurs propriétés antioxydante, anti-inflammatoire et anti-cancéreuses (Adamska-Szewczyk *et al.*, 2016). En Algérie, trois espèces, les plus répondues en médecine traditionnelle, sont *R. montana* L., *R. chalepensis*, *R. tuberculata* Forssk. ou *Haplophyllum tuberculatum* (Chaibeddra *et al.*, 2016).

Nous sommes intéressés dans notre travail à la plante médicinale *Ruta tuberculata* et ses activités anti-nociceptive, analgésique et anti-cholinestérase. Elle est une herbe pérenne spontanée présente dans tout le sud de l'Algérie, appartenant à la famille des Rutaceae, appelée communément par la population locale « Fidjel ». Il a été démontré que la composition chimique de la plante varie en fonction de l'emplacement géographique et du moment de la collecte. Elle comprend des alcaloïdes, des lignanes, des flavonoïdes et des huiles essentielles (Bergheul *et al.*, 2017).

Actuellement l'espèce de *Ruta tuberculata* et leurs métabolites secondaires à diverses activités biologiques sont la cible de recherche pharmacologique et l'élaboration d'un remède naturel sans effet secondaire à fin de soigner les affections neurologiques c'est pourquoi nous avons analysé les résultats de 12 publications qui ont évalué les activités analgésique, anti-nociceptive et anti-acétylcholinestérase. Quelles semblent posséder les différentes espèces du genre *Ruta* et leur teneur en métabolites bioactifs, dont l'objectif est de déterminer l'activité anti-nociceptive et anti-acétylcholinestérase probable de l'espèce *R. tuberculata* et sa dépendance au contenu en métabolites secondaires de cette plante.

Partie 1

Synthèse bibliographique

Chapitre 1

Systeme nerveux et ses pathologies

1.1 Généralités sur le système nerveux

Le système nerveux (SN), composé de la masse molle, la pulpeuse, blanchâtre et grisâtre logée dans la cavité osseuse vertébro-crânienne, et communique et contrôle toutes parties du corps à travers les nerfs, en permettant de coordonner et de commander les différents appareils de l'organisme et également de la réception des messages liés à la sensation à la cognition et au psychisme comme il assure en évidence la perception sensorielle, la pensée et la régulation de différentes fonctions physiologiques (Hirschfeld et Ludovic, 2017). En effet, les cellules nerveuses transmettent les informations et les stimuli sensoriels reçus par les cellules sensorielles, au niveau des tissus profonds vers le SN afin de les traiter et les convertir en des actions motrices ou sécrétoires en activant les muscles ou les glandes (Frotscher et Werner 2007).

1.2. Organisation de système nerveux

Vue l'anatomie des vertébrés, le SN se compose d'un système nerveux centrale (SNC) comprend l'encéphale et moelle épinière (spinale), et d'un système nerveux périphérique (SNP) comprend les nerfs crâniens, les nerfs rachidiens, les ganglions et les plexus qui sont des réseaux de nerfs (Silverthorn, 2007). De point de vue fonctionnelle : on distingue le système nerveux autonome et le système nerveux de relation (ou somatique) (Hallouët et Borry, 2009).

1.2.1. Système nerveux central

Le SNC (tab.1) renferme l'encéphale et la moelle spinale, où l'encéphale, contenant le cerveau se situe dans la cavité crânienne et est entouré par une capsule osseuse. Cependant, la moelle spinale occupe le canal vertébral formé par les vertèbres (Guyton, 1987). Les deux sont enveloppés par les méninges respectivement crâniennes et rachidiennes qui ménagent un espace rempli par le liquide cérébro-spinal (fig.1). Le SNC est ainsi protégée par des parois osseuses et par le liquide qui joue un effet de matelas (Frotscher et Werner 2007).

1.2.2 Système nerveux périphérique

Le SNP est subdivisé en SNP somatique, qui concerne les nerfs innervant la peau, les articulations et les muscles, et le SNP viscéral ou système nerveux autonome (SNA) ou végétatif (SNV), qui innerve les viscères, les vaisseaux sanguins et les glandes (Bayali,

2018). En effet, le SNA transmet les commandes centrales aux effecteurs viscéraux et il joue un rôle essentiel dans le maintien d'un environnement intérieur stable travers ses deux systèmes opposés, l'orthosympathique ou sympathique (adrénergique) et le parasympathique cholinergique où l'acétylcholine est considérée comme le principal neurotransmetteur de ce système (Ziad, 2020).

Tableau 1. Anatomie de la (SNC) et la fonction de ces composants

Composant	Description	Fonction	Références	
Encéphale	Cerveau	il compte deux hémisphère reliés entre eux par le corps calleux, chaque hémisphère cérébrale est divisé en quatre lobes : le frontale, le pariétale, le temporale et l'occipitale. il présente des régions de substances blanche et grise	contrôle de : mouvement volontaires et émotion et mémoire.	(Silverthorn, 2007) (Frotscher et Warner, 2007)
	Tronc cérébral	formé par le bulbe rachidien, le pont de Varole et le mésencéphale	la pression artérielle, la respiration et équilibre	(Frotscher, 2007)
	Cervelet	Il occupe la partie majeure de la fosse cérébrale postérieure en se plaçant en arrière du tronc cérébrale auquel il est rattaché de manière symétrique par les pédoncules cérébelleux.	l'équilibre, le réglage du tonus musculaire, la coordination de l'action des muscles au cours du mouvement volontaire	(Vuillier, 2011)
Moelle épinière	située dans le canal rachidien. Dans le sens antéro-postérieur, elle est subdivisée en quatre régions : cervicale, thoracique, lombaire et sacrée, et présente deux renflements, l'un au niveau cervical, le second au niveau lombaire	L'intégration des réflexes spinaux simples, avec des signaux circulant du neurone sensoriel à travers la substance grise puis vers les neurones efférent	(Camps <i>et al.</i> , 2013) (Silverthorn, 2007)	

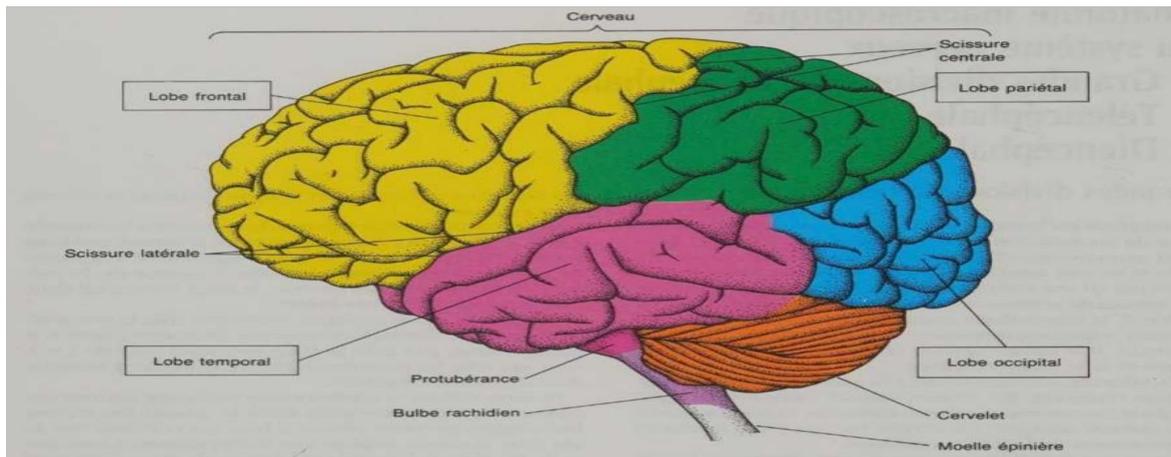


Figure 1. Anatomie de cerveau (Guyton, 1987).

1.3 Principales pathologies de SN

1.3.1. Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'accident vasculaire cérébral ou (stork en anglais ou crise cérébrale en français) est défini comme l'apparition aiguë de signes neurologiques focaux du système nerveux central (SNC) dans un territoire vasculaire à la suite d'une maladie cérébro-vasculaire sous-jacente (Sacco *et al.*, 2013). Cette pathologie entraîne une perte de flux sanguin, de nutriments et d'oxygène vers une région du cerveau et des lésions neuronales et des déficits neurologiques ultérieurs (Tab.2). Elle est la cinquième cause de décès et la première cause d'invalidité dans les pays développés (Tadi et Prasanna, 2021).

Tableau 2. Types des Accident vasculaire cérébraux, Causes, facteurs de risque et traitement.

Type d'AVC	Cause	Traitement	Facteurs de risque	Références
AVC ischémique	une interruption du flux sanguin vers une certaine zone du cerveau	dissoudre le caillot par un médicament fluidifiant le sang. C'est ce qu'on appelle la thrombolyse	Age genre et génétique l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'hyperlipidémie	(Tadi et Prasanna, 2021). (Lacroix, 2016)

AVC hémorragiques	causés par l'éclatement d'un vaisseau sanguin, ou une hémorragie aiguë	Gestion de l'augmentation de la pression intracrânienne (ICP), Thérapie hémostatique, Thérapie antiépileptique, chirurgie, Cérébroprotection	le tabac et l'alcool..	(Tadi et Prasanna, 2021) (Frank et Mooren, 2012) (Lemesle, 2006) (Kumar et Ajaya, 2021)
-------------------	--	--	------------------------	--

1.3.2 Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) a été décrite pour la première fois par Alois Alzheimer en 1906, lorsqu'il a décrit le cas d'Auguste Deter, une femme de 51 ans présentant des troubles des troubles cognitifs (Lopez *et al.*, 2019). Cependant, elle est définie par L'organisation mondiale de la santé (OMS) « comme une démence amnésique progressive et comporte des perturbations cognitives et non cognitives s'accompagnant d'un retentissement sur les activités de la vie quotidienne » (Rigaud et Forette, 2002). Elle est caractérisée par des lésions cérébrales qui s'associent aux dépôts extraneuronaux de protéine β -amyloïde constituant les plaques séniles et des dégénérescences neuro-fibrillaires intra-neuronales, entraînant une perte synaptique, une perte axonale et une mort neuronale (Singh Manoux *et al.*, 2020). Les inhibiteurs de cholinestérase telque : physostigmine, Tacrine, Donépézil, Galantamine et Métrifonate sont adressés comme des traitements aux patients atteints de l'Alzheimer (Livingston *etal.*, 2017).

1.3. 2.1. Anticholinergiques (AC)

L'enzyme acétylcholinestérase (AChE) (EC 3.1.1.7) est une estérase spécifique qui appartient à la famille des carboxylestérases. Elle hydrolyse principalement le neurotransmetteur acétylcholine (ACh). Tandis que, l'enzyme butylcholinestérase (BuChE) (également connue sous le nom de "pseudo" cholinestérase ; EC 3.1.1.8) est un type non spécifique d'enzyme cholinestérase qui hydrolyse différents types d'esters de choline (Gohar *et al.*,2014).

1.3.2.1.1. Médicaments à effet anti-cholinestérase (AC)

Les Anticholinergiques regroupent des médicaments ayant une propriété anti cholinestérase (AC) leur principe actif s'oppose en évidence à l'action de l'acétylcholine, un neurotransmetteur jouant un rôle très important dans le système nerveux central et périphérique et notamment dans la mémoire, l'apprentissage et les contractions. Ces agents AC inhibent alors les impulsions nerveuses parasympathiques en se fixant au niveau des récepteurs de la cellule nerveuse à la place de l'acétylcholine en faisant bloquer sélectivement la liaison acétylcholine-récepteur de la cellule nerveuse, ce qui se traduit par la modulation du mouvement involontaire des muscles lisses présents dans le tractus gastro-intestinal, les voies urinaires, les poumons et plusieurs autres parties du corps (Ziad , 2020). En outre, ils sont utilisés dans une grande variété de troubles cliniques tels que la maladie de l'Alzheimer, l'incontinence urinaire, le syndrome du côlon irritable, et le mal des transports. Cependant, l'usage à long terme de ces médicaments peut s'associer typiquement à des effets secondaires centraux en particulier les troubles des fonctions exécutives, une confusion mentale (Mebarki, 2012).

1.3.2.1.2. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et butylcholinestérase d'origine naturelle

En effet, les inhibiteurs naturels de l'AChE ou anti-cholinestérases empêchent l'enzyme cholinestérase de dégrader l'ACh, ce qui augmente à la fois le niveau et la durée d'action du neurotransmetteur (Čolović *et al.*, 2013). La majorité de ces inhibiteurs de l'AChE à base de plantes appartiennent au groupe des alcaloïdes, notamment l'indole, l'isoquinoléine, la quinolizidine, la pipéridine et les alcaloïdes stéroïdiens. D'autre part, plusieurs inhibiteurs non alcaloïdes et puissants de l'AChE ont été obtenus à partir de sources naturelles, notamment des terpénoïdes, des flavonoïdes et d'autres composés phénoliques (Kumari, 2017).

1.3.3. Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une affection dégénérative, en effet, elle est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Il est décrit pour la première fois comme un syndrome spécifique par James Parkinson en 1817 dans "An Essay on the Shaking Palsy" (Ascherio et Schwarzschild, 2016) .dont les principaux signes résultent de la perte progressive de l'innervation dopaminergique nigrostriatal (Stephen, 2018) liée à la perturbation dans la production de dopamine au niveau cérébral. Actuellement, Il n'existe aucun médicament modifiant la maladie pour la MP, mais les traitements utilisés peuvent offrir un soulagement symptomatique significatif des symptômes

moteurs (Tab.4). Ces médicaments sont le plus souvent le Lévodopa qui peut remplacer la dopamine dans le striatum, les agonistes de la dopamine qui stimulent l'activité du système dopaminergique en se liant aux récepteurs dopaminergiques et les anticholinergiques réduisent l'activité du neurotransmetteur acétylcholine (Stoker et Greenland, 2018).

1.4. Sensation à la douleur

La définition standard de la douleur adoptée par l'International Association for the Study of Pain (IASP) est comme elle est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel ou décrit en termes d'un tel dommage (Fantaine, 2015). Il existe différents types de douleurs que l'on peut classer selon leur mécanisme physiopathologique tels que l'excès de nociception (aigu ou chronique) suite à un stimulus mécanique, thermique ou chimique. Cependant, les douleurs neuropathique peuvent être causées par la lésion ou la destruction d'une structure du système nerveux. Tandis que, les douleurs psychogènes se lient à la somatisation des problèmes psychologiques, psychiques et sociaux d'un individu (Danton, 2017).

1.4.1. Médicaments antidouleur (antalgiques, analgésiques)

Les médicaments antidouleur sont des substances qui abolissent ou atténuent les sensations douloureuses sans provoquer une perte de conscience ou une dépression des autres sensations (Hajjaj et Ghizlen, 2017). L'OMS a classé les médicaments antidouleur en trois paliers selon leur puissance d'action (tab.3).

Tableau 3. Médicaments antalgiques, leurs modes d'action et leurs effets secondaires.

Antalgiques		Mode d'action	Prescription	Effets secondaires	Références
Palier 1 (non opioïdes)	Paracétamol	inhibition de la cyclo-oxygénase (COX)	douleur légère ou modérée	Troubles gastriques et hépatiques	(Danton, 2017)
	Ibuprofène				
Palier 2	la codéine tramadol	Effet synergique avec les antalgiques I	douleurs d'intensité moyenne	dépression respiratoire constipation	
Palier 3	Morphine et son dérivés	agoniste des récepteurs d'opioïdes (μ, σ, κ), elle mime les anképhalines	douleurs intenses ou rebelles	effets digestif somolence sensation d'euphorie la dépendence	(Busse, 2006)

1.5. Activités nociceptive analgésiques et anticholinestérase des plantes médicinales

Devant l'incapacité de la médecine allopathique à endiguer les atteintes du système nerveux telles les douleurs chroniques, l'Alzheimer, le Parkinson et la migraine, il est donc nécessaire de rechercher des composés bioactifs à partir de produits naturels, en particulier à partir de plantes médicinales, pour une utilisation comme analgésique alternatif avec peu ou pas d'effets secondaires (Ezeja *et al.*, 2011). Parmi les alcaloïdes analgésiques, la bien connue est la Morphine qu'est isolée du pavot à opium de *Papaver somniferum* et mitragynine issu de *Mitragynaspeciosa* (Rahman *et al.*, 2018). En outre, les alcaloïdes quinoléines, ribalinine et les méthylisoplatydesmine isolées des parties aériennes de *Skimmialaureola* (Rutaceae) se sont prouvées être des inhibiteurs de AChE. De plus, *Esenbeckialeiocarpa* (Rutaceae), constitue une source principale de la leptoméline et la kokusaginine (Cardoso-Lopes *et al.*, 2010). Cependant, la Galantamine et la skimmianine sont isolées de *GalanthusnivalisNarcissus* (Mukherjee *et al.*, 2007) et *Zanthoxylumnitidum* (Yang *et al.*, 2012), respectivement. La niloticane, un diterpène de cassan, a été isolé *kraussiana* (Fabaceae) (Eldeen *et al.*, 2010).

1.5.1. Méthodes d'étude in vivo des activités antalgiques et anti-nociceptive

1.5.1. 1. Test de Randall et Selitto

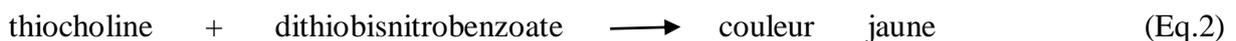
Le test de Randall-Selitto (RS) est un test qui quantifie les réponses de retrait provoquées par l'application d'une force mécanique linéairement croissante sur le dos de l'animal. Il a été introduit en 1957 par Randall et Selitto (Randall, 1957) comme un outil permettant d'évaluer la capacité des agents analgésiques à modifier les seuils de réponse à la stimulation par pression mécanique des tissus enflammés (Vanessa *et al.*, 2003). Le test de Randall-Selitto évalue également les réponses nociceptives à des stimuli mécaniques profonds (Nogueira *et al.*, 2012).

1.5.1. 2. Test de Koster ou Writhing

Dans ce test, la douleur est provoquée chez la souris en utilisant un produit chimique. Les animaux sont prétraités pour un temps prédéterminé, afin d'administrer plus tard le produit chimique par la voie intrapéritonéales. La solution d'acide acétique est la plus utilisée comme un déclencheur des douleurs, celles-ci manifestent par des torsions ou étirements. Le nombre de torsions est déterminé au cours de l'expérience (Hajjaj et Ghizlene, 2017).

1.5.1.3 Test de l'activité ACHE (Test Ellmen's)

Le test de Ellmen's est une méthode photométrique qui nous permet de déterminer l'activité anti-acétylcholinestérasique d'extraits de plantes (Ellman, 1961). L'activité enzymatique est mesurée en suivant l'augmentation de la couleur jaune produite à partir de la thiocholine lorsqu'elle réagit avec l'ion dithiobisnitrobenzoate. Elle est basée sur le couplage de ces réactions:



Chapitre2

Plantes médicinales du genre *Ruta*

2.1. Distribution

Le genre *Ruta* ou *Haplophyllum*, appartenant à la famille des Rutaceae, comporte d'environ 70 espèces de plantes saharo-arabiques indigènes qui sont largement distribuées de la zone méditerranéenne à la Sibérie orientale (Ali Esmail, 2018), comme ils poussent dans tout le sud de l'Algérie, en Egypte, Libye, Maroc, Tunisie et au Soudan. En effet, ce genre est distribué dans les zones tempérées et subtropicales de l'Eurasie et dans la zone tropicale nord de l'Afrique (Bergheul *et al.*, 2017). Il est assez commune sur les pâturages désertiques et les sols sablonneux du Sahara septentrional mais plus rare au Sahara central où on l'observe, au Tassili (Hammiche, 2013). *Ruta tuberculata* ou *Haplophyllum tuberculatum*, par exemple, se trouve dans les régions centrales et orientales de l'Asie.

2.2. Description et systématique botanique

Ruta tuberculata, nommée localement Elfijel, Mzabia (Maiza *et al.*, 1993), est une herbe pérenne, vivace et spontanée malodorante de 20 à 50 cm d'altitude (Bergheul *et al.*, 2017). Ses semi-arbrisseaux se ramifient abondamment et souvent ligneux en dessous, glanduleux, ponctués et fortement aromatiques. En outre, elle se caractérise par ses graines réniformes et rugueuses, sa tige très rameuse dans sa partie supérieure, et ses feuilles lisses alternes et obovales-elliptiques (Quezel et Santa, 1963). Cependant, les fleurs de couleur jaune en corymbe au sommet de la tige allongées, sont enroulées en dessous par leurs bords. La face supérieure des feuilles ainsi que la tige sont couvertes de glandes sécrétant une essence extrêmement malodorante (OZENDA, 1991).

Famille : Rutaceae

• **Tribu** : Ruteae

• **Règne** : Plantae

• **Genre** : *Ruta* ou *Haplophyllum*

• **Sous Famille** : Rutoïdeae

• **Classe** : Eudicotyledonae

• **Embranchement** : Spermatophyta

• **Sous embranchement** : Angiospermae

• **Sub classe** : Rosidae

• **Espèce** : *Ruta tuberculata* ou *Haplophyllum*
(Acheuk, 2012)

• **Ordre** : Sapindales *Tuberculatum* forssk



Figure 2. Aspect de la plante *Haplophyllum tuberculatum* (Acheuk, 2012).

2.3. Composition chimique

Les espèces du genre *Ruta* en particulier le *R. tuberculata*, présentent un nombre restreint d'alcaloïdes de nature furanoquinoléique tels la γ -fagarine, skimmianine, tuberine, tubacetine, tubasencine, haplotubinone et haplotubine (Shamma *et al.*, 1978). Des lignanes ont été mis en évidence dans cette espèce tels la diphylline, justicine A et B, tuberculatine (Sheriha et AbouAmer, 1984). Les travaux phytochimiques menées par (Al-Rehaily, *et al.*, 2001) a permis d'isoler un flavonoïde (5, 7, 4-trihydroxy-6-méthoxy-3-O-glucosyl flavone), une amide la N-(2-phényléthyl)-benzamide. En plus, les monoterpènes constituent la classe la plus prédominante des huiles essentielles détectées dans les plantes de ce genre où les taux varient selon la saison, l'année et le lieu de récolte (Hammiche, 2013).

2.4 Usage traditionnel et activité biologique :

R. tuberculata a été utilisé traditionnellement en Algérie pour de nombreuses plaintes comme antiseptique, comme calmant, contre le maux de tête et l'hypnotique neurologique pour traiter les blessures et les ulcères et dans le traitement de l'asthme Antiseptique, otite, vermifuge, gaz, hypertension, maladie cardiaque, (Hadjadj *et al.*, 2015). Elle a été employée comme un remède dans le traitement de l'infertilité (Debouba *et al.*, 2014), le diabète, les ballonnements, la fièvre, les maladies du foie, le rhumatisme, et contre l'obésité, la constipation, (Al-Burtamani *et al.*, 2005). En outre, les feuilles de ces plantes, sous forme

d'infusion avec du vinaigre, étaient appliquées au niveau de la tête des enfants pour le traitement des convulsions et autres troubles nerveux et la fièvre (Raissi *et al.*, 2016).

L'étude pharmacologique effectuée par (Ali ,1992) a montré que l' extrait aqueux de parties aériennes de la plante *R. tuberculata* a un effet de relaxation induite. En plus ,des activités antibactériennes (Gnan *et al.*,1986)et antifongiques (Al-Burtamani SK, 2005)liées aux huiles essentielles ont été mises en évidence *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*. Des activités, Cependant, l'activité anticancéreuse d'extraits de *R. tuberculata* ont été rapportée par les travaux de (Ikram, 1983) sur les cultures cellulaires KB (carcinome du nasopharynx) et P-388 (leucémie lymphoïde).

Partie 2

Partie expérimentale

Chapitre 3

Matériel et méthodes

3.1. Matériel bibliographique

Les plantes médicinales sont largement utilisées dans la médecine populaire grâce de leurs contenu en métabolites bioactifs intéressante.. En effet, ces molécules naturelles à base de plantes sont l'une des sources potentielles pour la découverte de nouveaux agents et/ou médicaments à moins des effets secondaires néfastes (Coimbra *et al.*, 2020). Parmi ces plantes, les espèces du genre *Ruta* (Rutaceae) sont couramment utilisées et décrit dans les plus anciennes archives systématiques de la pratique médicale du monde méditerranéen. Les plantes de ce genre, telle le *R. tuberculata*, sont crédités d'une longue liste d'usages médicaux, notamment les maladies hypoglycémiantes, abortives, antirhumatismales, intestinales et hépatiques, la stérilité (Khadhri, 2017).

La présence étude consiste à rechercher dans la littérature des études ont été menées sur l'évaluation des activité anti acétylcholinestérase, anti-nociceptive et analgésique des extraites des espèces du genre *Ruta*, notamment l'espèce *R. tuberculata* et sa corrélation avec le contenu chimique de ces plantes en métabolites secondaires,. à partir des bases de données scientifiques disponibles en ligne (Pub Med, Science direct et Google scholar), nous avons sélectionnés 12 articles de recherche(Tab. 5) comprenant 10 ont rapporté que , ces espèces présentent une activité anti-acétylcholinestérase et un effet anti-nociceptive et analgésique

Tableau 4. Liste des 12 publications analysée dans cette étude.

Activité	espèces du genre <i>Ruta</i>	Références
Nociceptive	<i>R. Chelpensise</i> <i>R. Montana</i> <i>R .graveolens</i>	(Trujano <i>et al.</i> ,2006)
		(Park <i>et al.</i> ,2010)
		(Loonat et Amabeoku ,2014)
Anti-acétylcholinostérase		(Khadhri <i>et al.</i> ,2017)
		(Gali et Bedjou 2019)
		(Adersen <i>et al.</i> ,2006)
		(Wszelaki <i>et al.</i> , 2010)
		(Talić et al.,2014)
Analgésique		(Park <i>et al.</i> ,2010)
		(Nauman ,2012)
		(Cunha <i>et al.</i> ,2015)
		(Al Said <i>et al.</i> ,1990)

Toutefois, on n'a pas trouvé des publications qui investigate l'activité anti-acétylcholinestérase, nociceptive et analgésique de l'espèce *R. tuberculata* ou de leurs extraits malgré la richesse de la littérature en publications sur les activités antioxydants in vitro, antibactérienne, antifongique de ses huiles essentielles.

3.2. Méthodes

Sur les publications choisis, nous avons fixé 7critères dans l'analyse de la méthodologie de ces travaux qui peuvent influencer sur leurs résultats. Ces critères sont les choix de modèle

animal expérimental, le test appliqué, la plante (espèce, partie utilisée, l'origine) et le type d'extrait étudié), la voie d'administration de l'extrait et sa dose, et pour les effets analgésique et anti nociceptif on a ciblé la substance inductrice du syndrome douloureux, sa voie d'administration et sa dose .

3.2.1. Espèce du *Ruta* et type d'extraction

Différentes espèces du genre *Ruta* ont été étudiées qui sont notamment *R. chalepensis*, *R. Montana* et *R. graveolens*. Ces espèces sont en effet collectées à partir des régions différentes de la région méditerranéenne, et la partie aérienne est la plus souvent utilisée dans l'extraction après son nettoyage et son séchage à température ambiante et à l'abri de la lumière (tab.7) .

Par ailleurs, l'extraction aqueuse et hydro alcoolique est fréquemment appliquée pour extraire les métabolites secondaires bioactifs. De ce fait, l'extrait aqueux EAq est obtenu par décoction de la masse sèche de plante. Après une filtration, le filtrat est séché ou lyophilisé en utilisant la lyophilisateur. Cependant, la préparation de l'extrait alcoolique a basé sur l'application de la méthode de macération dans quelque heures à quelque jours en utilisant dans un système solvant du méthanol (EMt), éthanol (EEth) ou du mélange hydro -alcoolique (Alcool : eau), soit en utilisant le Soxhlet selon la publication. Les étapes suivantes sont la filtration, l'évaporation à température choisie en fonction du solvant et un séchage ou une lyophilisation (Tab. 5)

Tableau 5. Les espèces étudiées, leur source, leur partie utilisée et le type d'extrait étudié.

Espèce	Source	Partie utilisée	Type d'extrait	Référence
<i>R.chalepensis</i>	Sn Martin Texmelucan, Puebla, Mexique	aériennes	EEt	(Trujano <i>et al.</i> , 2006)
	le sud de l'Arabie saoudite	aériennes	EMt	(Al-Said <i>et al.</i> , 1990)
	Warsaw, Poland.	harbes	EMt	(Wszelaki <i>et al.</i> ,2010)

	la région d'Adekar. (Nord de Bejaïa, Algérie)	aérienne	EEt EAq	(Gali et Bedjou, 2019)
<i>R. Montana</i> et <i>R. chalepensis</i>	le Nord de la Tunisie	Les feuilles	EEt EAq	(Khadhri <i>et al.</i> , 2017)
<i>R. graveolens</i>	Quartier d'Al Graiaat à Bagdad	Les feuilles	E.acétate d'éthyle E n.butanol	(Nauman <i>et al</i> .,2012)
	Danemark	Herbe	EMt et EMq	(Adsersen <i>et al</i> , 2006)
	Mostar, Bosnia and Herzegovina.	Herbe	EMt et EAq	(Talić <i>et al.</i> , 2014)
	Cotia, Soe Polau	plante fraîche	EEt	(Cunha <i>et al.</i> , 2015)
	Western Cape, Afrique du Sud.	Des feuilles et des brindilles fraîchement cueillies	EMt	(Loonat et Amabeoku, 2014)

3.2.2 Tests d'évaluation des activités anti-nociceptive et analgésique *in vivo*

3.2.2.1. Tests appliqués, substances inductrices de syndrome douloureux et leur administration

Pour évaluer les activités analgésique et anti-nociceptive de différents extraits des espèces *Ruta*, les animaux sont soumis sous un traitement par des substances inductrices de syndrome douloureux (Tab.6). En effet, l'activité anti-nociceptive est examinée en appliquant le test de writhing, le test au formol ou les tests de léchage de la queue et de la plaque chauffante sachant que le principe de ces tests consiste le plus souvent à administrer par voie orale ou par voie intra-péritonéale l'acide acétique, le formol ou la substance P (SP) est un peptide hautement conservé qui a été initialement découvert en 1931 par Von Euler et Gaddum dans des extraits de cerveau et d'intestin d'équidés - distinct de l'acétylcholine - capable d'induire

une hypotension et une contraction musculaire Cette substance a été purifiée et séchée sous forme de poudre (d'où le nom de substance P)) (Mashaghi *et al.*,2016) .pour déclencher le comportement nociceptive après que les animaux ont reçu préalablement des doses variables de l'extrait étudié (Cunha *et al.*, 2015 ; Loonat et Amabeoku, 2014 ; Nauman *et al.*, 2012 ; Park *et al.*,2010 ; Trujano *et al.*, 2006 ; Al-Said *et al.* , 1990).

Tableau 6. Différentes test de l'évaluation de l'activité anti-nociceptive et analgésique, voie d'administration de l'agent inducteur et le modèle expérimentale utilisé

Test	Inducteur et sa Dose	Voie d'administration	Modèle expérimental	Plante ou métabolite purifié étudié	Références
Test au Formol	Formol dilué 20 µl	surface dorsale de la patte arrière droite	Souris <i>Swiss albinos</i> mâles	<i>R. chalepensis</i>	(Trujano <i>et al.</i> , 2006)
Test .Writhing	10 (ml/kg) Acid acétique de solution 1%	Intrapéritonéales			
Test.d'immersion de la queue	l'eau chaude	/	souris BALB /c	<i>R. graveolens</i>	(Cunha <i>et al.</i> , 2015)
Test par plaque chauffante	/	/	Rats <i>WisterAlbinos</i>	<i>R. chalepensis</i>	(Al-Said <i>et al.</i> , 1990)
Test par plaque chauffante Test par Substance P TestWrithing	Substance P (que signifie P) (0.7 µg/5 µL). Acide acétique (0,25 ml de 1%)	Intra-thécale Intra-péritonéale	Souris Male De souche ICR	<i>R. graveolens</i>	(Park, <i>et al.</i> , 2010)
Test par plaque chauffante et Test Writhing	Acide acétique 0.25ml(3%)	Intra-péritonéale	Souris et Rats <i>S. Albinos</i> Males et femelles	<i>R. graveolens</i>	(Loonat et Amabeoku, 2014)

Test Writhing	Acide acétique 0.2 ml (1%)	Intra- péritonéale	Souris	<i>R. graveolens</i> Flavonoïde	(Nauman <i>et al.</i> , 2012)
Test de suspension de la queue (TST) Forced swim test (FST) Essai à la barre de rotation	stress d'immobilisation chronique	Orale	Des souris ICR mâles	flavonoïdes kaempferol et quercitrin	(Park <i>et al.</i> , 2010)

3.2.2.2. Modèle animal utilisé

dans chaque méthode d'évaluation, les souris *Swiss albinos* males ou les rats Wister (tab.8) sont divisé en groupe induit sans traitement (contrôle négatif), groupe induit et Co-traité par une substance de référence ,à effet anti -analgésique prouvé (contrôle positif), et les groupes tests qui reçoivent l'extrait à étudier d'une espèce du *Ruta*.

3.2.2. 3. Type d'extrait, sa dose et son voie d'administration

L'extrait et le métabolite purifié étudiés ainsi que le médicament de référence, utilisé comme un témoin positif, leurs voies d'administration et leur dose sont envisagés sur le (tab.7).

Tableau 7. Doses et voie d'administration des extraits étudiés, des métabolites purifiés et des médicaments de référence utilisés.

Espèce Etudiée	Extrait/ métabolite purifié	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Médicament de référence	Références
<i>R. chelipnesis</i>	EEt	500	Orale	oxyphenylbutazone	(AL-SAID <i>et al.</i> 1990)
<i>R. chelipnesis</i>	EEt	3à300	Orale	Diclofinac	(Trujano <i>et al.</i> , 2006)
<i>R. graveolens</i>	EEt	100	Orale	Acide acétylsalicylique	(Cunha <i>et al.</i> ,2015)
<i>R. graveolens</i>	EEt	200	orale intra-péritonéale	naloxone, methysergide,	(Park <i>et al.</i> , 2010)

	EAq		intra-thécale	yohimbine	
<i>R.graveolens</i>	EMt	100	Intra-péritonéale	Paracétamol	(Amabeoku et Loonat, 2014)
<i>R.graveolens</i>	E.acétate d'éthyle E n.butanol	25	Intra-péritonéale	Diclofinac	(Nauman et al., 2012)
<i>Opuntia ficus-indica var. saboten</i>	EEt	1000 et 2 000 mg/kg)	Orale	/	(Park <i>et al.</i> ,2010)
	flavonoïdes kaempferol	10, 25 et 50 mg/kg			
	quercitrin	(10, 25 et 50 mg/kg)			

3.2. 3.Evaluation de l'activité anti-acétylcholinestérase *in vitro*

L'activité inhibitrice de l'AChE quelle engendrent les différents extraits de plantes *Ruta* a été examinée en utilisant la méthode colorimétrique d'Ellman sur plaque de microtitrage pour évaluer leur capacité à traiter différents troubles du système nerveux central (SNC) causée par l'activité AChE .C'est un dosage bio-autographique par chromatographie en couche mince (CCM) pour déterminer la concentration des extraits ou des composés testés qui inhibent l'hydrolyse des substrats. La concentration qui inhibe 50 % de l'hydrolyse des substrats (LC₅₀) a été déterminée spectrophotométriquement en exprimant alors le 50% de l'effet anti-AChE (Gali et Bedjou, 2019 ; Khadhri *et al.*, 2017 ; Talić *et al.*,2014 ; Wszelaki *et al.* , 2010 ; Adsersen *et al.*,2006).

Chapitre 4

Résultats et discussions

4.1 Effet des espèces du *Ruta* et des métabolites purifiés sur la nociception

(Trujano *et al.*, 2006) a appliqué test de Writhing et le test de formol en utilisant L'espèce *R. chelepenis* et comme médicament de référence le Diclofinac dans premier test il trouve D'après les résultats obtenus de l'application de test de Writhing et celui de formol, les travaux effectués par (Trujano *et al.*,2006) ont montré que l'extrait éthanolique de *R.chalepenis*, administrée oralement à dose de 300 mg/kg,a réduit à 40% l'intensité de la nociception induite par l'acide acétique. bien que cet effet anti –nociceptif n'était pas statistiquement significatif en comparaison au groupe témoin positif co-traité par le Diclofinac, le médicament de référence. En revanche, il a engendré un effet anti-nociceptif significativement similaire à celui enregistré par le médicament de référence pour le test du formol. Par ailleurs, l'Emet des feuilles de *R. graveolens*, administrée par voie intra-péritonéale (100 mg/kg, i.p.), a réduit (54 %) de manière significative le nombre de spasmes induits par 0.25 ml (i.p.) de l'acide acétique à 3 % lorsqu'on le compare par l'effet de l'indométhacine (20 mg/kg, i.p.), en appliquant les tests de Writhinig et de la plaque chauffante (Amabeoku et Loonalt, 2014). En comparaison à celle envisagée par le paracétamol (80 %) à 500 mg/kg(i.p.),l'activité anti-nociceptive quelle présente cet extrait reste statistiquement moins importante (fig.3). (Amabeoku et Loonalt, 2014) a également apporté de l'EMet de cet espèce a retardé remarquablement le temps de réaction des souris à la stimulation thermique produite par la plaque chauffante. L'activité anti-nociceptive de *R. graveolens* a été alors confirmé par les résultats publiés par (Park et al., 2010) contre deux substances déclencheur de comportement nociceptive (acide acétique, Substance P) et même contre l'application de test de plaque chauffante. En effet, *R. graveolens* sa entraîné une diminution de 85 % de la réaction de torsion induite par l'acide acétique par rapport au groupe témoin négatif et au groupe injecté (i.t.) de la substance P de 70 %. Les études menées par (Satyanarayana ,2004) et celle de (Amabeoku et Loonat, 2014) ont démontré que l'acide acétique induit les spasmes en stimulant la production de prostaglandines et ont justifié le mode d'action de *Ruta* par son pouvoir à inhiber l'effet des prostaglandines sur le cerveau semblablement à l'effet des médicaments analgésiques standards, l'indométhacine et le paracétamol...Par conséquent, il est possible de suggérer que l'extrait de la plante peut produire une activité anti-nociceptive par la manipulation du système des prostaglandines, et le *R. graveolens* peut agir à travers certains récepteurs centraux de la douleur pour retarder la nociception produite par la plaque chauffante dans l'étude. Cela peut être attribué à sa teneur

importante en molécules bioactives à anti-nociceptive telque flavonoïdes kaempferol et quercitrin.

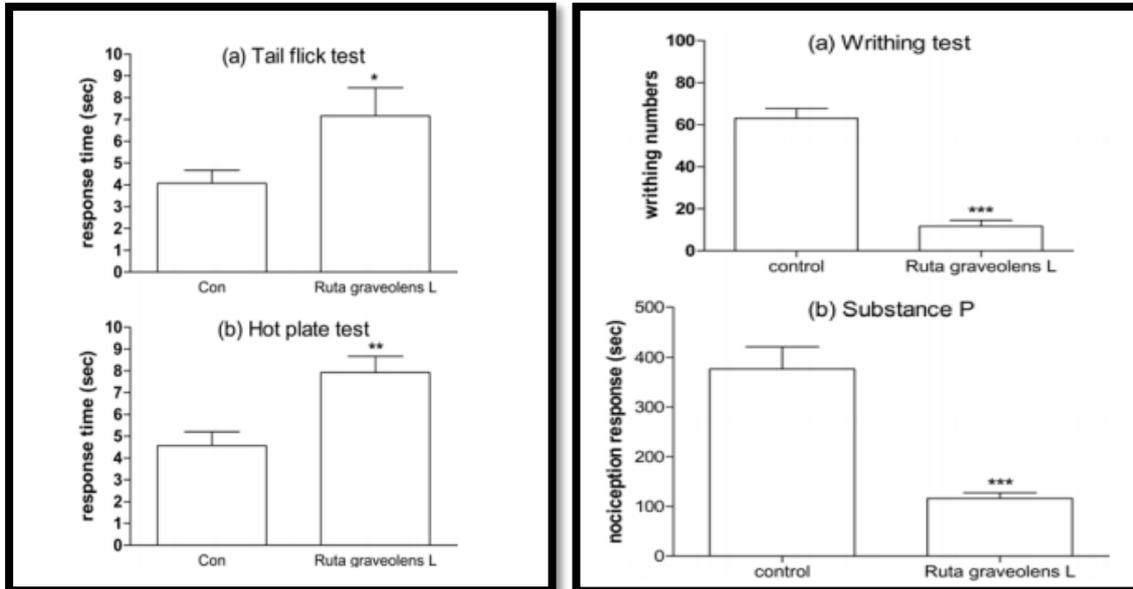


Figure 3. Effet anti-nociceptive de *Ruta graveolens* administré dans test plaque chauffante, de la queue et Writhing (Park *et al.*, 2010)

(Cunha *et al.*, 2015) a évalué l'activité analgésique de 2 extraits différents de *Ruta graveolens* l'hexane (HR) et chloroforme (CR) par l'application de test d'immersion de queue, en utilisant Acide acétylsalicylique(ASA) comme molécule analgésique standard. Il a démontré que les extraits ont exercé un effet analgésique important en inhibant la douleur lorsqu'ils ont été administré quotidiennement pendant les 5 jours de l'essai aigu par rapport à l'essai sub-chronique. Il trouve. En outre, l'activité analgésique des extraits de n-butanol et de éthyle d'acétate de *R. chelepensis* et de *Ruta graveolens* a également été démontré par les travaux réalisés par Mansour (1990) et ceux de Nauman(2012) via l'application de la méthode de plaque chauffante et test de Writhing, respectivement.

4.2 Activité analgésique des plantes de genre *Ruta*

(Cunha *et al.*, 2015) ont évalués l'activité analgésique de 2 extraits différents de *Ruta graveolens* de l'hexane (HR) et chloroforme (CR), par l'application de test d'immersion de queue, en utilisant Acide acétylsalicylique(ASA) comme molécule analgésique standard. Il a démontré que les extraits ont exercé un effet analgésique important en inhibant la douleur

lorsqu'ils ont été administré quotidiennement pendant les 5 jours de l'essai aigu par rapport à l'essai sub-chronique. Il trouve..En outre, l'activité analgésique des extraits de n-butanol et de éthyle d'acétate de *R.chelebensis* et de *Ruta graveolens* a également été démontré par les travaux réalisés par Mansour (1990) et ceux de Nauman(2012) via l'application de la méthode de plaque chauffante et test de Writhing, respectivement.

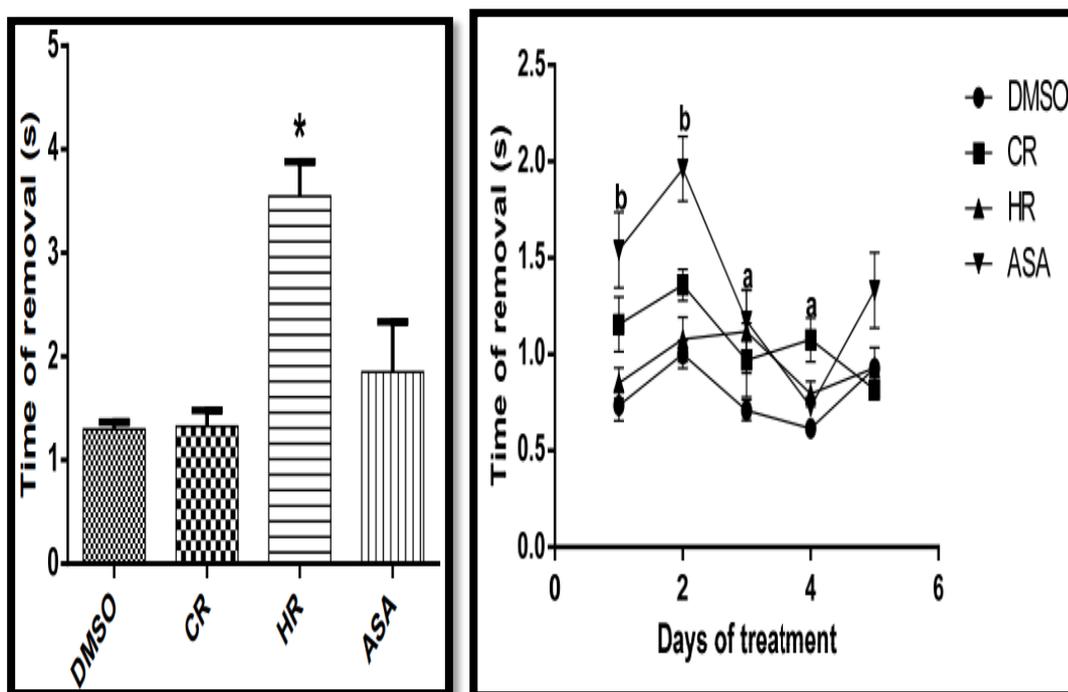


Figure 3. Le temps d'inhibition de la douleur dans 4 groupes (CR, HR, ASA,DMSO)

(Cunha *et al.*, 2015).

Cette activité inhibitrice de différents extraits de plante du genre *Ruta* peut attribuer à leur contenu en composés actifs. (Nauman *et al.*, 2012) constaté que les flavonoïdes isolé de *R. graveolens* peuvent inhiber d'une part la synthèse d'oxyde nitrique inductible et d'autre part l'expression du gène de la interleukine-1 β de manière significative dans le modèle inflammatoire induit par l'endotoxine chez les souris BALBc. Le faible niveau de production

d'oxyde nitrique a également été observé dans les sérums des souris traitées. Les alcaloïdes et les flavonoïdes active isolé de l'extrait méthanolique *ruta* ont bloqué l'activation de NF-KB induite par le lipopolysaccharide par la prévention de la dégradation de l'inhibiteur-KB, donc Ces mécanismes anti-inflammatoires peuvent être responsables de l'activité analgésique quelle possèdent les plantes du genre *Ruta*.

Les études réalisées par(Wszelaki *et al.*,2010) et celles de (Amabeoku et Loonate 2014) ont relié les activités analgésique et anti-nociceptive de *R. graveolens* à ses métabolites secondaires bioactifs tels que les flavonoïdes, les tanins, les saponines et les stéroïdes triterpènes et les alcaloïdes (physostigmine, la hupercine A ou la galanthamine) et des furanocoumarines (l'isoimperatorine, la xanthotoxine et la marmesine) qui peuvent moduler la fonctionnalité de SN via leur activité cholinergique et leur pouvoir anti-inflammatoire ce qui due à la richesse de cette espèce en molécule bioactive spécialement les flavonoïdes et les alcaloïdes.

4.3 Activité Anti- acétylcholinestérase des plantes de genre *ruta*

(Khadhria *et al.*, 2017) à étudié activité inhibitrice de *Ruta chelpensis* et *Ruta montana* en appliquant test de Ellmen's sur deux types d'extrait (décoction EAq et organique EEt) il trouve que La plus grande activité inhibitrice a été présentée par l'extrait éthanolique des feuilles de *R. chelpensis* ($IC_{50} = 12 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$) Malgré l'utilisation importante de *R. chelpensis* et de *R. montana* le long du bassin méditerranéen ainsi que le fait que *R. chelpensis* est la rue la plus cultivée sur la côte atlantique de la péninsule ibérique, de l'Amérique latine, de la Californie et du Texas . (Wszelaki *et al.*, 2010) ont trouvé que l'extrait hexanique de *R. graveolens* présentait une activité inhibitrice modérée de l'AChE avec une IC_{50} de 34 mg/mL. De même, (Adersen *et al.*, 2006) ont trouvé une activité inhibitrice de l'AChE dans l'extrait méthanolique de *R. graveolens* (100 mg/mL), qui a provoqué une inhibition de 39 %. Alors que (Gali et Bedjou, 2019) ont évalué Activité anti - cholinestérasique de trois extrait de *R.chelepensis* (éthanolique , des fractions de l'extrait éthanolique et de l'extrait total d'alcaloïdes) et comme molécule AChEi standard galanthamine comme conséquence Toutes les fractions et l'extrait brut ont inhibé l'AChE, sauf les fractions hexane et Les alcaloïdes totaux ont montré un effet inhibiteur intéressant contre l'AChE en donnant une valeur de IC_{50} de $10,37 \pm 0,83 \mu\text{g/ml}$ et ont montré un meilleur effet que la galanthamine contre la AChE ($IC_{50} = 6,27 \pm 1,15 \mu\text{g/ml}$), l'étude de (Talić *et al.*,2014) sur

extrait méthanolique et aqueux de *Ruta graveolens* montre que Le meilleur effet d'inhibition a été observé en utilisant extrait aqueux de la rue.(Tab. 8).

Tableau 8. Effet de l'espèce et type d'extrait sur pourcentage d'inhibition de AChE.

Espèce	Type d'extrait	IC ₅₀ (µg/ml)/dose		Références
<i>Ruta chelpensis</i>	EAq et EET	144 ± 2.5	12 ± 1.1	(Khadhria <i>et al.</i> , 2017)
<i>Ruta montana</i>	EAq et EEt	343 ± 2.8	76 ± 1.6	
<i>Ruta graveolens L</i>	Emt	28.2 ± 3.4	100 mg/ mL	(Wszelaki <i>et al.</i> , 2010)
		59.1 ± 4.3	400 mg/ml	
	Hexane	71.3 ± 3.1	100mg/ml	
		94.9 ± 2.1	400 mg/ml	
<i>Ruta graveolens L</i>	EAq	9	0,05mg/ml	(Adersen <i>et al.</i> ,2006)
		22	0,1 mg/ml	
	EMt	30	0 ,05mg/ml	
		39	0,1mg/ml	
<i>Ruta graveolens L</i>	E Mt	250	400 µg/ml	(Talić <i>et al.</i> , 2014)
	E Aq	50		
<i>Ruta chalepensis</i>	EEt	86.19 ± 3.59	100 /200µg/ml	(Gali et Bedjou, 2019)
	Fraction de EEt chloroforme	41.14 ± 2.85		
	éthyle d'acétate,	108.86 ± 4.57		
	Butanol	67.94 ± 0.54		
	Alcaloïde	10.37 ± 0.83		

4.4 Composition chimique

Les extraits de *Ruta* sont subi a des différent examen phytochimique qui sont nécessaire pour identifier les grandes familles de composés et leur teneur existant dans les espèces étudiée. (Tab.9)

Tableau 9. Criblage phytochimique de chaque espèce étudiée.

Extrait/ fraction	Molécules bioactive	Espèce	Référence
EEt /EAq	Tannins , flavonoïde , Alcaloïde , composés phénoliques totaux	<i>R. Montana</i> <i>R. chelpensis</i>	(Khadhria <i>et al.</i> , 2017)
EEt	Alcaloïde ,		(Gali et Bodjou, 2019)
	phénolique totale, flavonoïde , flavanol	<i>R.</i> <i>chelpensis</i>	
EEt	alcaloïdes, glycosides cardiaques, flavonoïdes, tanins, coumarines, anthraquinones, saponines, huile volatile, bases volatiles, glycosides cyanogéniques, glucosinolates, stéroïdes et/ou triterpènes selon les	<i>R.</i> <i>chelpensis</i>	(. AL-SAID <i>et</i> <i>al.</i> , 1990)
EMt	alcaloïdes, de glycosides cardiaques, de flavonoïdes, de saponines, de tanins, de stéroïdes triterpéniques et de quinones.	<i>R. graveolens</i>	(Amabeoku et Loonate, 2014)
EEt /éther de peterulum ; acétate d'éthyle ; N.butanol	Flavonoïde	<i>R. graveolens</i>	(Nauman <i>et al.</i> , 2012)

Conclusion

Conclusion

Dans la présente étude nous avons intéressés à l'évaluation de l'activité anti-nociceptive, analgésique et anti -acétylcholinestérase de l'espèce *Ruta tuberculata*. Pour cette raison, nous avons analysé les résultats de 12 publications qui ont évalué ces activités sur différentes espèces de *Ruta* (*Ruta chelpensis*, *Ruta montana* et *Ruta graveolens*).

L'analyse des trois articles qui évaluent l'activité anti-nociceptive *in vivo* a montré que l'extrait méthanolique de l'espèce *Ruta graveolens* semble avoir un pouvoir d'inhibition des spasmes supérieur à celui enregistré par *ruta chelpensis* et est-ce qu'il est le même extrait, cela indique la possibilité de ces plantes à moduler la fonctionnalité du système nerveux en agissant sur la synthèse des prostaglandines. En outre, le *R. graveolens* peut agir à travers certains récepteurs centraux de la douleur pour retarder la nociception excitée.

Les résultats rapportés dans les trois autres articles, qui ont discuté l'activité analgésique probable des extraits de *Ruta*, ont montré que l'espèce *R. graveolens* présente une activité analgésique plus intéressante que celle engendrée par *R. chelepensis*. En effet, cette activité inhibitrice de différents extraits de *Ruta graveolens* peut être due à sa richesse en métabolites actifs tels que des flavonoïdes (rutine) et des alcaloïdes (quinolines, furanocoumarines).

Conformément aux résultats des publications, l'extrait hexanique, méthanolique et aqueux de *R. graveolens* présentait une activité inhibitrice modérée de l'ACHé remarquable à celle exercée par les extraits des autres espèces étudiées et cela peut être due à la présence des métabolites ayant une activité cholinergique comprennent des alcaloïdes (physostigmine, la hupercine A ou la galanthamine) et des furanocoumarines (l'isoimperatorine, la xanthotoxine et la marmesine).

La criblage phytochimique effectuée dans les différents articles a montré la richesse de différentes espèces du genre *Ruta* en des molécules bioactives suivantes: glycosides cardiaques, des flavonoïdes, tanins, coumarines, saponines, des triterpènes, les alcaloïdes, les saponines, et les quinones, ce qui peut prédire la capacité analgésique, anti-nociceptive et anti-acétylcholinestérase de *R. tuberculata* et sa bonne tolérabilité dans la médecine traditionnelle contre la douleur.

Afin de poursuivre la présente étude, il est préférable de :

Elaborer un nouveau travail de recherche pour mieux déterminer et évaluer le potentiel quantitatif et qualitatif des différents extraits de *R. tuberculata*.

Faire des études *in vivo* et *in vitro* à fin d'évaluer l'activité analgésique, anti-nociceptive et anti-acétylcholinestérase de cette espèce elle-même.

Etablir les mécanismes des molécules bioactives des extraits de *R. tuberculata* pour inhiber la douleur et l'acétylcholinestérase.

Références

Bibliographie

Acheuk. (2012). *Evaluation des effets du Téflubenzuron et de l'extrait méthanolique de la plante Haplophyllum tuberculatum (Rutacée) sur le développement et la reproduction du circuit migrateur*. Alger: Thèse de doctorat d'état, Ecole nationale supérieure Agronomique Elharrach.

Adamska-Szewczyk, A., Glowniak, K., & T, B. (2016). Furochinoline alkaloids in plants from Rutaceae family - A review. *Issues Pharm. Med* , 33-38.

Adersen, A., Gauguin, B., Gudiksen, L., Jäger, A. K. (2006). Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Journal of Ethnopharmacology* , 418-422.

Akhondzadeh. (2007). Herbal Medicines in the Treatment of Psychiatric and Neurological Disorders. *Iran J Psychiatry* , 1-11.

Al-Burtamani, S. K., Fatope, M. O., Marwah, R. G., Onifade, A. K., & Al-Saidi, S. H. (2005). Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of the essential oil of Haplophyllum tuberculatum from Oman. *Journal of ethnopharmacology* , 107-112.

Ali, M. B., Mohamed, A. H. (1992). Pharmacologica Investigation of Haplophyllum tuberculatum. *International journal of pharmacognosy*, 30(1) , 39-45.

Al-Rehaily, A. J., Al-Howiriny, T. A., Ahmad, M. S., Al-Yahya, M. A., El-Ferally, F. S., Hufford, C. D., et al. (2001). Alkaloids from Haplophyllum. *phytochemistry* , 597-602.

Al-Said, M. S., 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* , 305-312.

Al-Snafi, A. E. (2018). Pharmacological importance of Haplophyllum species grown in Iraq- A review. *IOSR Journal Of Pharmacy* , 54-62.

-
- Amoateng, P., Quansah, E., Karikari, T. K., Asase, A., Osei-Safo, D., Kukuia, K. K. (2018). Medicinal Plants Used in the Treatment of Mental and Neurological Disorders in Ghana. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* , 1-14.
- Ascherio, A., Schwarzschild, M. A. (2017). Chemical composition and antifungal activity of essential oils of *Haplophyllum tuberculatum* (Forssk.) A. Juss. from South Algerien. *International Journal of Biosciences* , 97-105.
- Ascherio, A., Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* , 1251 -1257.
- Bayali. (2018, Octobre 10). *la phytothérapie clinique dans les affections neurologiques* . Rabat, faculte de medecine et de pharmacie, Rabat: Universite Mohammed V Rabat.
- 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* , 97-105.
- Brooks, J., Tracy, I. (2005). From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *Journal of anatomy* , 19-33.
- Busse. (2006). *Morphine*. New York: Chelsea house.
- Camps, Eugène, Gauthier, & Gioanni. (2013). *Neuroscience*. Paris: Dunod.
- Cardoso-Lopes, E., Maier, J., da Silva, M., Regasini, L., Simote, S., Lopes, N., et al. (2010). Alcaloïdes de tiges d'*Esenbeckia leiocarpa* Engl. (Rutaceae) comme traitement potentiel de la maladie d'Alzheimer. *Molécules* , 9205–9213.
- Carlson. (2002). Medical ethnobotanical research as a method to identify bioactive plants to treat infectious diseases . *Phytomed* , 45-53.
- Chaibeddra, Z., Baaziz, N., & Zellagui, A. (2016). *Ruta tuberculata* Forssk : Phytochemical Phytochemical screening, total phenolic contents and antioxidant activity of crude coumarins and alkaloids extracts. *Der Pharmacia Lettre* , 212-216.

- Coimbra, A., Ferreira, S., & Duarte, A. (2020). Genus Ruta: A natural source of high value products with biological and pharmacological properties. *Journal of Ethnopharmacology* , 1-79.
- Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A., & M., V. V. (2013). Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current neuropharmacology* , 315–335.
- Cunha, M. R., Melo, T. S., Magri, F. M., Delorenzi, J. C. (2015). Analgesic activity of *Ruta graveolens* L.(Rue) extracts. *African Journal of pharmacy and pharmacology* , 1-5.
- Danton. (2017, janvier 6). extraction de substance naturelles antalgiques a partir de plante utilisee dans le pharmacopee tradutionnelle du Mali.
- Debouba, M., Khemakhem, B., Zouari, S., Meskine, A., Gouia, H. (2014). Chemical and Biological Activities of Haplophyllum tuberculatum Organic Extracts and Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 17(5) , 787-796.
- Eissa, T. F., González-Burgos, E., Carretero, M. E., Gómez-Serranillos, M. P. (2014). Biological activity of HPLC-characterized ethanol extract from the aerial parts of Haplophyllum tuberculatum. *pharmaceutical Biology* , 151-156.
- Eldeen, I., Van Heerden, F., Van Staden, J. (2010). In vitro biological activities of niloticane, a new bioactive cassane diterpene from the bark of *Acacia nilotica* subsp. *kraussiana*. *J Ethnopharmacol.* , 555-560.
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, J., Featherstone, R. M. (1961). A NEW AND RAPID COLORIMETRIC DETERMINATION OF ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY. *Biochemical Pharmacology* , 88-95.
- Ezeja, M., Omeh, Y., Ezeigbo, I., Ekechukwu, A. (2011). Evaluation of the Analgesic Activity of the Methanolic Stem Bark Extract of *Dialium Guineense* (Wild). *Ann Med Health Sci Res* , 55-62.
- Fantaine. (2015). Traitement neurochirurgical de la douleur chronique. *Elsevier Masson* , 22-29.
- Frank, Mooren. (2012). *Encyclopedia of Exercise Medicine in Health and Disease*. London: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Gali, Bedjou. (2019). Antioxidant and anticholinesterase effects of the ethanol extract, ethanol extract fractions and total alkaloids from the cultivated *Ruta chalepensis*. *South African Journal of Botany* , 163-169.
- Gnan, S., Sheriha, G. (1986). Antimicrobial activity of (+)-tuberine. *Journal of Food* , 340-341.
- Gohar, M., Greig, H., Jalaluddin, A., Kamal, A. (2014). Status of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase in Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets* , 1432–1439.
- Guyton. (1987). *Anatomie et physiologie du system nerveux*. Paris: VIGOT.
- Hadjadj, S., Bayoussef, Z., El Hadj-Khelil, A. O., Beggat, H., Bouhaf, Z., Boukaka, Y., *et al.* (2015). Ethnobotanical study and phytochemical screening of six medicinal plants used in traditional medicine in the Northeastern Sahara of Algeria (area of Ouargla). *Journal of Medicinal Plants Research* , 1050-1058.
- Hajjaj, Ghizlane. (2017). *SCREENING PHYTOCHIMIQUE, ETUDE TOXICOLOGIQUE ET VALORISATION PHARMACOLOGIQUE*. Rabat: CENTRE D'ÉTUDES DOCTORALES DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE.
- Hammiche, V. (2013). *Plantes toxiques it usage medicinal du pourtour mediterraneen*. Paris: Springer-Verlag France.
- Hirschfeld, Ludovic. (1850). *Nevrologie - systeme nerveux de l'homme - TEXT-Baillière*. paris: VIGTOR MASSON ET FILS.
- Hallouet, P., Borry, A (2009). *Mémo-guide de biologie et de physiologie humaine*. Paris: Elsevier Masson.
- Ikram. (1983). Screening of Medicinal Plants of Pakistan for Anticancer Activity. *Fitoterapia* , 123 -126.
- Javedani, Parisa, P. (2019). Cerebrovascular Accident in a Pediatric Patient Presenting With Influenza. *Elsevier public health emergency* , 17-19.

- Khadhri, A., Bouali, I., Belkhir, S., Mokded, R., Smiti, S., Falé, P., et al. (2017). In vitro digestion, antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of two species of Ruta: *Ruta chalepensis* and *Ruta montana*. *Pharm Biol.* , 101-107.
- Khaku, Aunali. (2021). Cerebrovascular Disease. *StatPearls* , 1-23.
- Kumar, Ajaya. (2021). *Hemorrhagic Stroke*. StatPearls [Internet].
- Lacroix. (2016, décembre 12). L'évaluation de l'activité physique. Paris, Université de Limoges Stéphane Mandigout, France.
- Lemesle. (2006). Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux : son impact dans la pratique médicale. *EMC - Neurology* , 1-16.
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S., Huntley, J., & Ames, D. .. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* , 2673-2734.
- Loizzo, Tundis, & Menichini. (2008). Natural Products and their Derivatives as Cholinesterase Inhibitors in the Treatment. *Current Medicinal Chemistry* , 1209-1228.
- Loonat, Amabeoku. (2014). Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities of the leaf methanol extract of *Ruta graveolens* L.(Rutaceae) in mice and rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* , 173-181.
- Lopez, Soria. (2019). Alzheimer's disease. *Elsevier* , 232-255.
- Ludwig, Reddy, Varacallo. (2017). *Neuroanatomy, Central Nervous System (CNS)*. StatPearls [Internet].
- Mashaghi, A., Marmalidou, A., Tehrani, M., Grace, P., Pothoulakis, C., Dana, R. (2016). europeptide substance P and the immune response. *Cell Mol Life* , 4249–4264 .
- Maiza, K., Brac de la Perrière, R. A., Hammiche, V. (1993). Pharmacopée traditionnelle saharienne :Sahara septentrional. *Actes du 2e Colloque Européen d'Ethnopharmacologie et de la 11" Conférence internationale d'Ethnomédecine, Heidelberg* , 169-171.
- Mebarki. (2012). Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique. *Elsevier Masson France* , 131-138.

- Mejri, J., Manef, A., Mondher, M. (2010). Chemical composition of the essential oil of *Ruta chalepensis* L: Influence of drying, hydro-distillation duration and plant parts. *Industrial Crops and products* , 671-673.
- Mukherjee, Kumar, Mal, Houghton. (2007). Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine* , 289-300.
- Mukherjee, P., Kumar, V., Mal, M., Hughton, P. (2017). Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine*. *Phytomedicine* , 289-300.
- Nauman,T., Hamad,A., Hussain ,A . (2012). comparative study of the activity of two Iraqi Medicinal plants,Ruta graveolens and Matricaria chamomilla Extracts. *pharmacologia* , 627-631.
- Nogueira, E., Redondo Castro, E., Mancuso, R., Navarro, X. (2012). Randall-Selitto Test: A New Approach for the Detection of Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury. *Journal of neurotrauma* , 898–904.
- OZENDA, P. (1991). *Flore et végétation du Sahara*. Paris: CNRS édition(3^{ème} édi).
- Park, S. H., Sim, Y. B., Kim, S. M., Lee, J. K., Lim, S. S., Kim, J. K., *et al.* (2010). Antinociception Effect and Mechanism of *Ruta graveolens* L in Mice. *Journal of the Korean society for applied biological chemistry* , 593-597.
- Park, S., Sim, y., Han, P., Lee, J., & Suh, H. (2010). Antidepressant-like Effect of Kaempferol and Quercitrin, Isolated from *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*. *Experimental Neurobiology* Vol.19 , 30-38.
- Quezel, P., Santa, S. (1963). *In Nouvelle flore de l'algerie et des regions desertique meridionales*. Paris: CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE.
- Rahman, Choudhary, Khan. (2018). *Frontiers in Natural Product Chemistry*. Combridge: Atta-ur-Rahman, FRS.

- Randall, L. O. (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissues. *Arch Int Pharmacodyn Ther* , 409-419.
- Rigaud, F. (2002). Maladie d'Alzheimer: vision d'ensemble, aspect clinique, facteur de risque et prévention. *MEDECINE/SCIENCES* , 689-696.
- Sacco, Scott, Kasner, Broderick, Caplan, Connors (2013). An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* , 2064–2089.
- Sandhya S ., Vinod, K ., Savan ,K (2010). Herbs Used for Brain Disorders. *HYGEIA* , 38-45.
- Satyanarayana, P. S., Jain ,N. K., Singh A ., Kulkarni ,S. K (2004). Isobolographic analysis of interaction between cyclooxygenase inhibitors and tramadol in acetic acid-induced writhing in mice. *Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr* , 641-649.
- Shamma, A., Al-Douri, NA ., Phillipson, J (1978). Alkaloids of *Haplophyllum tuberculatum* from Iraq. *phytochemistry* , 1417-1419.
- Sharma. (2019). Les inhibiteurs de la cholinestérase comme traitement de la maladie d'Alzheimer. *Molecular Medicine Reports* , 1479–1487.
- Sheriha ,GM ., AbouAmer, KM (1984). Lignans of *Haplophyllum tuberculatum*. *phytochemistry* , 151-153.
- Silverthorn, D. u. (2007). *physiologie humaine une approche intégrée, 4ème édition*. Paris: pearson education France.
- Singh Manoux, S. (2020). Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : approche parcours de vie. *Elsevier* , 1-16.
- Stephen. (2018). Parkinson Disease. *Article in press* , 1-14.
- Stoker, T., Greenland, J. (2018). *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane.
- Tadi, Prasanna. (2021). Acute Stroke. *StatPearls [Internet]* , 1-22.

- Talić, D. ., (2014). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of medicinal plants. *Bulletin of the Chemists and Technologists of Bosnia and Herzegovina* , 11-14.
- Talić, Dragičević, Čorajević, Bevanda, M. (2014). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of medicinal plants. *Bulletin of the Chemists and Technologists of Bosnia and Herzegovina* , 11-14.
- Tran, N., Pham, B., Le, L. (2020). Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants: From Herbal Medicine to Modern Drug Discovery. *Biology* , 1-31.
- Trujano, Carrera, Ventura-Martinez, Cedillo-Portugal, & Navarrete. (2006). Neuropharmacological profile of an ethanol extract of *Ruta chalepensis* L. in mice. *Journal of Ethnopharmacology* , 129-135.
- Turnaturi, P. P. (2018). *Frontiers in Natural Product Chemistry*. Combridge: Atta-ur-Rahman, FRS.
- Turnaturi, Pasquinucci, & Parenti. (2018). *Frontiers in Natural Product Chemistry*. Combridge: Atta-ur-Rahman, FRS.
- Vanessa, Anseloni, Ennis, & Lidowa. (2003). Optimization of the mechanical nociceptive threshold testing with the Randall–Selitto assay. *Journal of Neuroscience Methods* , 93-97.
- Vuillier, F. (2011). *Organisation fonctionnelle du cervelet : approche neuro-anatomique*. Elsevier Masson , 361-369.
- werner, & Frotscher. (2007). *Atlas de poche d'anatomie*. Paris: medecine flammarion.
- Wszelaki, N., Kuciun, A., & Kiss, A. (2010). Screening of traditional European herbal medicines for acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity. *Acta Pharmaceutica* , 119–128.
- Yang, Z., Zhang, D., Ren, J., & Yang, M. (2012). Skimmianine, un alcaloïde furoquinoléine de *Zanthoxylum nitidum* en tant qu'inhibiteur potentiel de l'acétylcholinestérase. *Méd. Chem. Rés.* , 722-725.
- Ziad. (2020). *Usage des médicaments anticholinergiques et fonctions cognitives “ cohorte CONSTANCES”*. Paris: HAL.

Annexes

Annexes

Annexes 1. Listes des 12 publications analysées dans cette étude.

numéro	Référence
1	Trujano, Carrera, Ventura-Martinez, Cedillo-Portugal, Navarrete. (2006). Neuropharmacological profile of an ethanol extract of <i>Ruta chalepensis</i> L. in mice. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 129-135
2	Park, S. H., Sim, Y. B., Kim, S. M., Lee, J. K., Lim, S. S., Kim, J. K., et al. (2010). Antinociception Effect and Mechanism of <i>Ruta graveolens</i> L in Mice. <i>Journal of the Korean society for applied biological chemistry</i> , 593-597.
3	Loonat, Amabeoku. (2014). Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities of the leaf methanol extract of <i>Ruta graveolens</i> L.(Rutaceae) in mice and rats. <i>African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines</i> , 173-181.
4	Wszelaki, N., Kuciun, A., & Kiss, A. (2010). Screening of traditional European herbal medicines for acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity. <i>Acta Pharmaceutica</i> , 119–128.
5	Gali, Bedjou. (2019). Antioxidant and anticholinesterase effects of the ethanol extract, ethanol extract fractions and total alkaloids from the cultivated <i>Ruta chalepensis</i> . <i>South African Journal of Botany</i> , 163-169.
6	Adsersen, A., Gauguin, B., Gudiksen, L., Jäger, A. K. (2006). Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 418-422.
7	Talić, Dragičević, Čorajević, Bevanda, M. (2014). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of medicinal plants. <i>Bulletin of the Chemists and Technologists of Bosnia and Herzegovina</i> , 11-14.
8	Park, S., Sim, y., Han, P., Lee, J., & Suh, H. (2010). Antidepressant-like Effect of Kaempferol and Quercitrin, Isolated from <i>Opuntia ficus-indica</i> var. saboten. <i>Experimental Neurobiology Vol.19</i> , 30-38.
9	Al-Said, M. S., Tariq, M., Al-Yahya, M. A., Rafatullah, S., Ginnawi, O. T., & Ageel, A. M. (1990). STUDIES ON <i>RUTA CHALEPENSIS</i> , AN ANCIENT MEDICINAL HERB STILL USED IN TRADITIONAL MEDICINE. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 305-312

10	<p>Nauman, H. (2012). comparative study of the activity of two Iraqi Medicinal plants, Ruta graveolens and Matricaria chamomilla Extracts. <i>pharmacologia</i> , 627-631.</p> <p>Cunha, M. R., Melo, T. S., Magri, F. M., Delorenzi, J. C. (2015). Analgesic activity of Ruta graveolens L.(Rue) extracts. <i>African Journal of pharmacy and pharmacology</i> , 1</p>
11	<p>Khadhri, A., Bouali, I., Belkhir, S., Mokded, R., Smiti, S., Falé, P., et al. (2017). In vitro digestion, antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of two species of Ruta: Ruta chalepensis and Ruta montana. <i>Pharm Biol.</i> , 101-107.</p>
12	<p>Park, S., Sim, y., Han, P., Lee, J., & Suh, H. (2010). Antidepressant-like Effect of Kaempferol and Quercitrin, Isolated from Opuntia ficus-indica var. saboten. <i>Experimental Neurobiology Vol.19</i> , 30-38.</p>

الملخص

إن الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للألم, مضاد Nociceptive ومضاد acétylcholinestérase الممكنة للنباتات الطبية *genre ruta* واعتماده على محتواه للمواد الفعالة, قمنا بتحليل نتائج 12 مقالا التي تناقش هدفنا لتحليل نتائجها التي تسمح بتحديد هذه الثلاث نشاطات المحتملة لنوع *ruta tuberculata*. أولا تحليل المقالات التي تقيم النشاط المضاد للألم و المضاد Nociceptive أثبت أن مختلف مستخلصات *ruta* لديها قدرة عالية على تثبيط الألم وأيضا التحليل اظهر نسبة عالية على تثبيط acétylcholinestérase وفي الأخير اثبت الفحص الكيميائي النباتي وفرة هذه الأنواع على المواد الفعالة مثل quercitrin , le kaempferol, les alcaloïde التي هي المسؤولة عن هذه النشاطات البيولوجية .

الكلمات المفتاحية, مضاد Nociceptive, المضاد للألم, مضادات acétylcholinestérase , *genre ruta* , المواد الفعالة

Résumé

Dans le but à évaluer l'activité analgésique ,anti-nociceptive et anti-acétylcholinestérase probable de la plante médicinale des différentes espèces de *ruta* et sa dépendance au contenu en métabolites secondaire nous avons choisi 12 publications qui discute notre objective par l'utilisation des différentes test in vivo et in vitro , à fin de analyser leur résultats qui permettent à déterminer alors les trois activités probables de l'espèce *R. tuberculata*. D'abord, l'analyse des articles qui évaluer l'activité anti-nociceptive et analgésique *in vivo* a montré que le différent extrait de *ruta* présente un pouvoir d'inhibition de douleur supérieur. Ensuite, les extrait de *ruta* donnent un pourcentage d'inhibition significative de ACHE. Enfin, Les résultats de la criblages phytochimique montres la richesse de ces espèces en molécules bioactives telque le kaempferol, la quercitrin et les alcaloïdes qui son le responsable de ces activités biologiques.

Les mots clé: anti-nociceptive, analgésique, anti-acétylcholinestérase, genre *Ruta*, métabolites bioactive.

Summary

In order to evaluate the probable analgesic, anti-nociceptive and anti-acétylcholinesterase activity of the medicinal plant of the different species of *ruta* and its dependence on the content of secondary metabolites we have selected 12 publications that discuss our objective by using different in vivo and in vitro tests, in order to analyze their results that allow to determine then the three probable activities of the species *R. tuberculata*. Firstly, the analysis of the articles that evaluate the anti-nociceptive and analgesic activity in vivo showed that the different extract of *ruta* presents a superior power of pain inhibition. Then, the *ruta* extracts give a significant percentage of inhibition of ACHE. Finally, the results of phytochemical screening show the richness of these species in bioactive molecules such as kaempferol, quercitrin and alkaloids which are responsible for these biological activities.

Key words: anti-nociceptive, analgesic, anti-acetylcholinesterase, genus *Ruta*, bioactive metabolites.