

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة

École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger



## Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Magistère en Sciences Vétérinaires

Option : Immunologie Animale

### Thème

Evaluation de la toxicité aigüe et de l'activité  
anti-inflammatoire des huiles essentielles  
de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica*

Présenté par : LAGHOUATI Amel

#### Devant le jury composé de:

- |                                     |            |             |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| - Président : LAMARA Ali            | MCA        | ENSV        |
| - Promoteur : BEN-MAHDI Meriem-Hind | Professeur | ENSV-ESSAIA |
| - Examineur 1: MOHAMMEDI Dahmane    | MCA        | ENSV        |
| - Examineur 2 : BITAM Idir          | MCA        | ESSAIA      |

# Remerciements

Au terme de cette étude, je remercie avant tout **Dieu le Tout Puissant**, de m'avoir donné la foi, le courage et la force dans les moments difficiles et de m'avoir guidé pour accomplir ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma directrice de thèse, madame **BEN-MAHDI Meriem Hind**, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour l'accueil bienveillant qu'elle a su me réserver au sein de son équipe et pour ses orientations.

Je tiens à remercier **M. LAMARA Ali**, de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté d'évaluer ce travail, qu'il trouve ici mes sincères expressions de gratitude et de respect.

J'adresse tous mes remerciements à **M. MOHAMMEDI Dahmane** et à **M. BITAM Idir** pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

J'adresse mes vifs remerciements au **D<sup>F</sup> ZAOUANI Mohamed**, pour ses qualités humaines, sa disponibilité, ses précieux conseils et l'enrichissement scientifique dont j'ai bénéficié dans la partie pratique de ce mémoire et qui m'ont été très profitables. Je le remercie de m'avoir constamment encouragée et soutenue pour ainsi accompagner mes premiers pas en recherche.

A mes collègues et amis, **D<sup>F</sup> YAHIAOUI Fatima** et **D<sup>F</sup> HAMMAZ Zohir**, qui ont toujours été à mes côtés au sein du laboratoire « SPA », ce qui m'a permis de profiter de leurs connaissances scientifiques, leurs expériences et de leur soutien. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère et profonde gratitude.

J'adresse également mes remerciements à Madame **TAKARLI Faiza**, inspectrice forestière au Parc National de Chréa, pour sa gentillesse, sans oublier les forestiers du parc ainsi qu'à mes collègues et amis **D<sup>F</sup> RAHAL Mohamed** et **D<sup>F</sup> BESBACI Mohamed** pour leur disponibilité infaillible et leur aide précieuse lors des récoltes de la matière végétale.

Je remercie **M. KADOUR Rachid**, ingénieur de laboratoire pédagogique d'anatomie pathologique de l'ENSV, pour son aide précieuse à la réalisation des lames histologiques.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux **D<sup>f</sup> BOUZID Nora** et **D<sup>f</sup> ABDENNEBI Aouatef**, Maitres assistantes au service anatomie pathologique de l'hôpital de PARNET, qui m'ont été d'une très grande aide pour l'interprétation de mes lames histologiques.

À mes très chères amies et collègues **MEDANI Meriem** et **BOULARIAS Ghania**, pour avoir été présentes lors de la réalisation des essais, pour leur soutien et surtout pour leur grande patience, je vous en suis très reconnaissante.

Mes sentiments de reconnaissance vont également au **D<sup>f</sup> ABDELLI Amine**, pour m'avoir aidé à réaliser l'étude statistique de mes résultats.

Je tiens à adresser tous mes remerciements au **P<sup>f</sup> GHALMI Farida** et au **D<sup>f</sup> AZZAG Naouelle** pour avoir proposé des postes de post-graduation dans cette spécialité, nous donnant ainsi l'occasion d'y participer et d'en arriver jusque là, et surtout d'avoir tout mis en œuvre afin de nous assurer durant l'année théorique une formation des plus riches, avec la contribution des meilleurs enseignants qui soient, je les remercie tous d'avoir enrichi nos connaissances de nous avoir guidé durant toute cette année.

Au professeur **HAMDI Moussadek Taha** et **D<sup>f</sup> SOUAMES Samir**, je les remercie infiniment pour leurs encouragements et leur soutien continu depuis le début de ma formation au sein de l'Ecole.

À toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail; ce mémoire est le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon estime envers elle.

*“La réussite appartient à tout le monde. C'est  
au travail d'équipe qu'en revient le mérite.”  
Franck Piccard.*

# Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

**À ma défunte grand-mère « Maa Zakia »,**

Qui n'a jamais cessé de prier pour ma réussite au concours et pour qui les études sont le symbole incontournable de l'émancipation.

**À mes parents et ma sœur Lylia,**

Qui m'ont toujours soutenue rassurée encouragée et surtout supportée dans les moments difficiles. Qu'ils trouvent dans ce travail une récompense des espoirs qu'ils ont su mettre en moi, cette thèse représente donc l'aboutissement du soutien qu'ils m'ont prodigué tout au long de mon parcours semé d'embûches. Qu'ils reçoivent à travers ce modeste travail l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

**À toutes mes tantes, mon oncle et mes cousins,** pour leur soutien inconditionnel,

En particulier ma très chère « **Fadji** » qui est pour moi un modèle de réussite, de persévérance, de courage et de générosité, je ne te remercierai jamais assez pour ton aide et ton soutien précieux.

**À tous mes fidèles amis,** qui n'ont jamais cessé de m'encourager et de croire en moi, Meriem, Nassima, Nawel, Ryma, Zahira, Kahina, Daouia, Noussaiba, Karima, Besbaci, Nassir, Rahal, Chawki, Wafia, Smain, Omar, Madjid...

Une mention spéciale à « **Asma** » qui m'a épaulée durant les moments les plus difficiles et qui a été à l'écoute de mes angoisses, je la remercie pour son soutien indéfectible.

**À toute l'équipe du laboratoire « SPA »,**

Fatima, Zohir, Amine le brun, Sabrina, Billel, Amine le blond, Massi, et Hasna, je les remercie pour les bons moments partagés et pour la très bonne ambiance qui y régnait.

**À tous mes camarades de la 1<sup>ère</sup> promotion de Magister option « Immunologie animale »**

Amel, Hanane, Ghania, Imane, Salah

*AMEL*

# Liste des abréviations

AC : Anticorps

ACTH : Adréno Cortico Tropic Hormone.

ADP : Adénosine Diphosphate

AG : Antigène

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AIS : Anti-inflammatoires stéroïdiens.

ANOVA : Analysis Of Variance

ANSEM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

ARNm : L'acide ribonucléique messenger

CCAAT : Enhancer-binding proteins

COX : Cyclooxygénase.

CRP : C-Reactive Protein

DL50 : Dose létale 50

EGF : Epidermal Growth Factor

ERK : extracellular signal-regulated kinase

FAO: L'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

FGF : Fibroblast growth factor

GC : Glucocorticoïdes

HE : Huiles essentielles

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule

IkB : Inhibitor of NF-KB

IL : Interleukine.

iNOS : Inducible nitric oxide synthase.

JNK : c-Jun-terminal kinase

LOX : Lipoxygénase.

LPS : Lipopolysaccharide

LTB4 : Leucotriènes B4

MAB : Programme sur l'homme et la biosphère

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

MASP: MBP associated sérine protease

MBP: Mannan Binding Protein

MCP-1: Monocyte chimoattractant protein 1

NF- $\kappa$ B: Nuclear factor-kappa B.

NMRI: Naval Medical Research Institute, Bethesda, Maryland, USA

NO: Oxyde nitrique

NOS: NO synthases

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques.

PAF: Platelet activating factor.

PAF: Platelet activating factor

PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PDGF: Platelet-derived growth factor

PG: Prostaglandines.

PGI-2 : La prostacycline.

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

PRR : Pattern Recognition Receptors.

SAP: SLAM-associated protein

SEM: Standard error of mean.

SPA : Santé et production animale.

TGF $\alpha$ ,  $\beta$ : Transforming Growth Factor  $\alpha$  and  $\beta$

TNBS: trinitrobenzenesulfonic acid

TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor  $\alpha$ .

TXA2: Le thromboxane A2

UNESCO: Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture

VCAM : Vascular cell adhesion molecule

# Liste des figures

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

<b>Figure 1</b>	Étapes du déroulement de la réaction inflammatoire.....	6
<b>Figure 2</b>	Vue d'ensemble des cellules et des médiateurs impliqués dans une réponse inflammatoire aigüe locale.....	16
<b>Figure 3</b>	Processus de formation des dérivés lipidiques.....	18
<b>Figure 4</b>	Les cytokines anti et pro-inflammatoires.....	21
<b>Figure 5</b>	Les différentes voies d'activation du complément .....	25
<b>Figure 6</b>	Rôle du complément dans la réaction inflammatoire.....	25
<b>Figure 7</b>	Cascade arachidonique et sites d'action des médicaments anti-inflammatoires.....	28
<b>Figure 8</b>	Carte de répartition naturelle simplifiée des forêts de <i>Cedrus</i> autour de la Méditerranée.....	40
<b>Figure 9</b>	<i>Cedrus atlantica</i> Manetti, Parc de Chréa.....	42
<b>Figure 10</b>	Aiguilles et pièces reproductrices du cèdre de l'Atlas.....	43
<b>Figure 11</b>	Caractères botaniques de <i>Cedrus atlantica</i> Manetti.....	44
<b>Figure 12</b>	Localisation des îlots de <i>Cedrus atlantica</i> en Algérie .....	45
<b>Figure 13</b>	<i>Cupressus sempervirens</i> L, Parc de Chréa.....	50
<b>Figure 14</b>	<i>Cupressus sempervirens</i> L.....	52
<b>Figure 15</b>	Cyprès vert ( <i>Cupressus sempervirens</i> L).....	53
<b>Figure 16</b>	Aire de répartition du <i>Cupressus sempervirens</i> L.....	55

## PARTIE EXPERIMENTALE

<b>Figure 1</b>	Ecorces de <i>Cedrus atlantica</i> Manneti.....	58
<b>Figure 2</b>	Cônes de <i>Cupressus sempervirens</i> .....	58
<b>Figure 3</b>	Localisation géographique de la région de récolte : « Parc national de Chréa.....	58

<b>Figure 4</b>	Souris albinos de souche NMRI.....	59
<b>Figure 5</b>	Dispositif d'extraction Clevenger.....	61
<b>Figure 6</b>	Huile essentielle de <i>cedrus atlantica</i> dans l'ampoule à décanter	61
<b>Figure 7</b>	Huiles essentielles récoltées, <i>Cedrus atlantica</i> , <i>Cupressus sempervirens</i> .....	61
<b>Figure 8</b>	Administration par gavage à une souris à l'aide d'une sonde gastrique.....	63
<b>Figure 9</b>	Prélèvement et pesée des organes.....	64
<b>Figure 10</b>	Injection sub-plantaire de la carragénine à 1%.....	66
<b>Figure 11</b>	Apparition de l'œdème.....	67
<b>Figure 12</b>	Mesure du diamètre de l'œdème à l'aide du pied à coulisse digital	67
<b>Figure 13</b>	Prélèvement des pattes postérieures.....	68
<b>Figure 14</b>	Rendement d'extraction des huiles essentielles des écorces de <i>Cedrus atlantica</i> et des cônes de <i>Cupressus sempervirens</i> .....	72
<b>Figure 15</b>	Aspect macroscopique des organes (reins, foie, rate, cœur et poumon) des souris des trois lots expérimentaux.....	76
<b>Figure 16</b>	Evolution de l'œdème inflammatoire en fonction du tempschez les différents groupes (mesure du diamètre de la patte).....	80
<b>Figure 17</b>	Taux d'inhibition de l'œdème inflammatoire des différents lots à la 6 <sup>eme</sup> heure.....	83
<b>Figure 18</b>	Coupes histologiques des pattes de souris des différents lots (essai carragénine).....	86

# Liste des tableaux

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

<b>Tableau 1</b>	Molécules d'adhésion Endothélium / Leucocytes.....	8
<b>Tableau 2</b>	Les cellules intervenant dans la réaction inflammatoire.....	12
<b>Tableau 3</b>	les principales cytokines de la réaction inflammatoire.....	20
<b>Tableau 4</b>	Les enzymes lysosomiales contenues dans les granules des différentes cellules.....	23
<b>Tableau 5</b>	Les principales familles d'AINS.....	29
<b>Tableau 6</b>	Exemples de plantes médicinales douées d'activités anti-inflammatoires.....	32

## PARTIE EXPERIMENTALE

<b>Tableau 1</b>	Tableau récapitulatif des traitements administrés aux différents lots de souris.....	66
<b>Tableau 2</b>	Evaluation des signes de toxicité aigüe après administration des huiles essentielles de <i>Cupressus sempervirens</i> et de <i>Cedrus atlantica</i> .....	74
<b>Tableau 3</b>	Evolution pondérale des souris durant le test de toxicité aigüe.....	75
<b>Tableau 4</b>	Poids moyen des organes des animaux sacrifiés lors de l'étude de la toxicité aigüe.....	77
<b>Tableau 5</b>	Taux d'augmentation et d'inhibition (%) de l'œdème inflammatoire des différents lots en fonction du temps (mesure du diamètre de la patte).....	79
<b>Tableau 6</b>	Taux d'augmentation et d'inhibition de l'œdème inflammatoire après 6 heures.....	82
<b>Tableau 7</b>	Taux d'inhibition de l'œdème inflammatoire des différents lots à la 6 <sup>e</sup> heure.....	84

# Sommaire

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : L'INFLAMMATION.....	4
I.DEFINITION DE LA REPOSE INFLAMMATOIRE.....	4
II.MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	4
III.ÉTIOLOGIE.....	5
IV.LES PHASES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE.....	5
IV.1. Phase vasculaire (reaction vasculo-exsudative).....	7
IV.2. Phase cellulaire.....	9
IV.3. La phase de detersion.....	9
IV.4. La phase de reparation et de cicatrisation.....	10
V.TYPES D'INFLAMMATION.....	10
V.1. L'inflammation aiguë.....	10
V.2. L'inflammation chronique.....	11
VI.MEDIATEURS ET ACTEURS DE L'INFLAMMATION.....	12
VI.1. Les cellules de l'inflammation.....	12
VI.2. Mediateurs solubles de l'inflammation.....	15
VII.THERAPEUTIQUE DE L'INFLAMMATION.....	27
VII.1. Anti-inflammatoires non steroïdiens.....	27
VII.2. Anti-inflammatoires steroïdiens.....	30
VII.3. Anti-inflammatoires d'origine vegetale.....	31
VII.3.3. Les terpenes et l'activite anti-inflammatoire.....	34
CHAPITRE II : PRESENTATION DES PLANTES.....	39
I.CEDRUS ATLANTICA MANETTI.....	39
I.1. Description generale du genre cedrus.....	39
I.2. Le cedre de l'atlas.....	40
II.CUPRESSUS SEMPERVIRENS L.....	49
II.1. Description generale des cypres.....	49
II.2. Le cypres vert.....	50

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

<b>I. OBJECTIF .....</b>	<b>57</b>
<b>II. MATERIEL &amp; METHODES.....</b>	<b>57</b>
<b>A. Materiel .....</b>	<b>57</b>
<b>B. Methodes .....</b>	<b>60</b>
<b>C.RESULTATS &amp; DISCUSSION .....</b>	<b>72</b>
<b>C.1. Rendement de l'extraction des huiles essentielles.....</b>	<b>72</b>
<b>C.2. Etude des activités biologiques .....</b>	<b>73</b>
<b>IV. CONCLUSION &amp; PERSPECTIVES .....</b>	<b>88</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>90</b>
<b>ANNEXE1 : INSTRUMENTS, CONSOMMABLES ETREACTIFS.....</b>	<b>110</b>

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

## **Introduction**

Depuis la nuit des temps, les hommes ont toujours puisé leurs remèdes dans leur environnement : plantes et autres bienfaits de la nature sous des formes parfois rudimentaires : miel et dérivés de la ruche, infusions, macérations, décoctions, fumigations, cataplasmes... même certains animaux sauvages utilisent instinctivement certaines plantes pour se soigner.

L'utilisation des plantes dans les médications traditionnelles ont souvent servi de base aux recherches des scientifiques. Dans la plupart des cas, ces recherches aboutissent à la découverte de substances originales présentant un intérêt thérapeutique considérable.

En effet, certaines plantes représentent un réservoir immense de composés potentiellement thérapeutiques attribués aux métabolites secondaires doués d'une grande diversité de structure chimique et possédant un très large éventail d'activités biologiques. Ces substances constituent une alternative prometteuse aux anciennes substances d'origine synthétique, dont l'usage s'accompagne d'effets secondaires indésirables, face à cette situation préoccupante, d'énormes efforts sont consentis dans le domaine de la recherche médicale en vue de trouver de nouvelles molécules naturelles actives efficaces et non toxiques pouvant être substituées aux traitements médicamenteux habituels, et qui pourrait déboucher sur la fabrication de phyto-médicaments vétérinaires efficaces.

L'Algérie, de par sa position géographique, jouit de plusieurs facteurs de pédogenèse et de grandes variations climatiques à laquelle s'ajoutent les ressources hydriques, tous favorables au développement de cultures adaptées aux plantes médicinales (**Belouad, 2011**). De nos jours, ces plantes occupent une place prépondérante dans la découverte de nouvelles substances thérapeutiques.

Depuis les années 1980, il y'a eu un véritable regain d'intérêt pour la phytothérapie, elle est considérée comme moins agressive que les médicaments habituels. En Algérie, la phytothérapie est une pratique très ancienne. Les connaissances empiriques se sont transmises verbalement à travers les générations.

Les huiles essentielles sont utilisées chez l'homme pour leurs propriétés préventives et curatives. Il est donc logique et intéressant de penser que cette médecine puisse s'appliquer au monde animal et plus particulièrement à nos animaux de compagnie. La puissance d'action

## Introduction

des huiles essentielles est prodigieuse car ce sont des concentrés extrêmes de plante que l'on appelle « quintessence ».

L'inflammation est un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression subie. Son traitement actuel repose sur les anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation sur le long terme (**Gaziano et Gibson, 2006**).

Les glucocorticoïdes, ont tous une activité hormonale, concernant principalement la régulation métabolique, et exercent un effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Tous les AINS, quelles que soient leur voie d'administration, exposent le sujet traité à des risques de toxicité gastro-intestinale. Le risque est d'autant plus important que la posologie est élevée et que le traitement est prolongé.

La recherche de nouvelles molécules anti-inflammatoires, alliant efficacité thérapeutique et un minimum d'effets secondaires a motivé la présente étude, qui a eu pour objectif essentiel l'étude des propriétés anti-inflammatoire des huiles essentielles de *Cedrus atlantica* largement utilisé en médecine traditionnelle séculaire Auressienne, dans le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoire et de *Cupressus sempervirens*, connu également pour ses propriétés anti-inflammatoires et qui est utilisé en usage externe pour traiter rhumes de cerveau, toux et bronchite (**Taha et al, 2007**).

Très peu d'études ont été menées sur ces plantes, et aucune n'a concerné l'étude des propriétés anti-inflammatoires de leurs huiles essentielles.

Le présent travail a eu par conséquent comme objectif d'étudier d'une part, l'innocuité des huiles essentielles extraites de *Cedrus atlantica* **Manetti** (cèdre de l'Atlas) et de *Cupressus sempervirens* (cyprès) récoltés tous les deux dans la région de Chréa (Blida) durant le mois de Mai 2015 et 2016, par la réalisation d'un test de toxicité aigue et d'explorer d'autre part, leur potentielle activité anti-inflammatoire.

Pour ce faire, ce travail a été scindé en deux parties :

- Une première partie correspondant à une mise au point bibliographique comportant trois chapitres : le premier décrivant le processus de l'inflammation, le

second et le troisième ont été consacrés à une synthèse bibliographique dédiée à chacune des deux plantes étudiées (origine, classification, utilisations ethnobotaniques, propriétés pharmacologiques, répartition géographique...).

- La seconde partie est consacrée à l'étude expérimentale, qui a porté essentiellement sur l'exploration des effets toxiques éventuels et l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires des huiles essentielles de *Cedrus atlantica* Manetti (cèdre de l'Atlas) et *Cupressus sempervirens* (cyprès), récoltés dans la région de Chréa. Les matériels utilisés et les méthodes adoptées lors de cette étude expérimentale y sont détaillés et les résultats obtenus présentés et discutés.

## CHAPITRE I : l'inflammation

### I. Définition de la réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire est une réponse adaptative engendrée en réponse à des stimuli nocifs telle qu'une infection ou une agression tissulaire. Elle nécessite une régulation fine, généralement bénéfique, elle conduit à l'élimination d'éventuels pathogènes et au retour à l'homéostasie du tissu lésé. Une régulation défailante peut être à l'origine de lésions irréversibles. Une réponse insuffisante conduit à une immunodéficience susceptible d'entraîner une infection secondaire ou favoriser la prolifération de cellules cancéreuses. Exacerbée, au contraire, elle augmente la morbidité et la mortalité dans des pathologies comme l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou encore le diabète. Mal contrôlée, l'inflammation peut conduire à des dommages tissulaires irréversibles locaux ou généralisés, parfois à un choc septique entraînant dans les cas les plus graves le décès (**Nathan, 2002; Barton, 2008**).

La réponse inflammatoire est associée au système immunitaire, qui peut-être divisé en deux branches interconnectées. L'immunité innée est la plus ancienne. Elle est présente chez tout organisme pluricellulaire. Les cellules du système immunitaire inné possèdent des récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptors) et des voies de signalisation hautement conservées pour détecter et réagir face à une infection ou à une blessure. La détection de ces signaux exogènes d'origine microbienne, les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), ou endogènes, les alarmines (**Bianchi, 2007**), va conduire à l'initiation de la cascade inflammatoire et à l'activation d'une réponse immunitaire acquise ou adaptative (**Barton; Medzhitov, 2008**).

### II. Manifestations cliniques

La réaction inflammatoire est responsable de phénomènes locaux caractérisés par quatre signes cardinaux qui sont **la rougeur, la chaleur, la douleur et l'œdème**. Mais elle peut aussi entraîner de multiples effets biologiques et cliniques généraux qui sont d'intensité plus importante en cas de persistance de la réaction inflammatoire. Ces effets peuvent se traduire cliniquement par une altération de l'état général, associant une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, une fièvre, des troubles du sommeil et une cachexie avec fonte musculaire (**Rousselet et al., 2005**).

### III. Étiologie

La réaction inflammatoire peut être déclenchée par plusieurs éléments:

- **Des micro-organismes** : des bactéries, des virus, des champignons ou des parasites ;
- **Des corps étrangers** (des protéines étrangères, par ex., les pollens, des cristaux de silice ou d'amiante) ;
- **Des lésions tissulaires** avec formation de débris de tissus comme après une atteinte mécanique (coupure, piqûre, frottement, ou corps étranger), chimique (acides et bases) ou physique (chaleur, froid ou rayonnement [UV, X, radioactifs]), ou encore sous l'influence d'inducteurs endogènes comme les cellules tumorales tuées, hémorragies, réactions auto-immunes, ou cristaux formés dans l'organisme (urée, oxalate ou phosphate de calcium, cholestérol) (**Silbemagi *et al.*, 2000**).

### IV. Les phases de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation et de cicatrisation (figure 1).

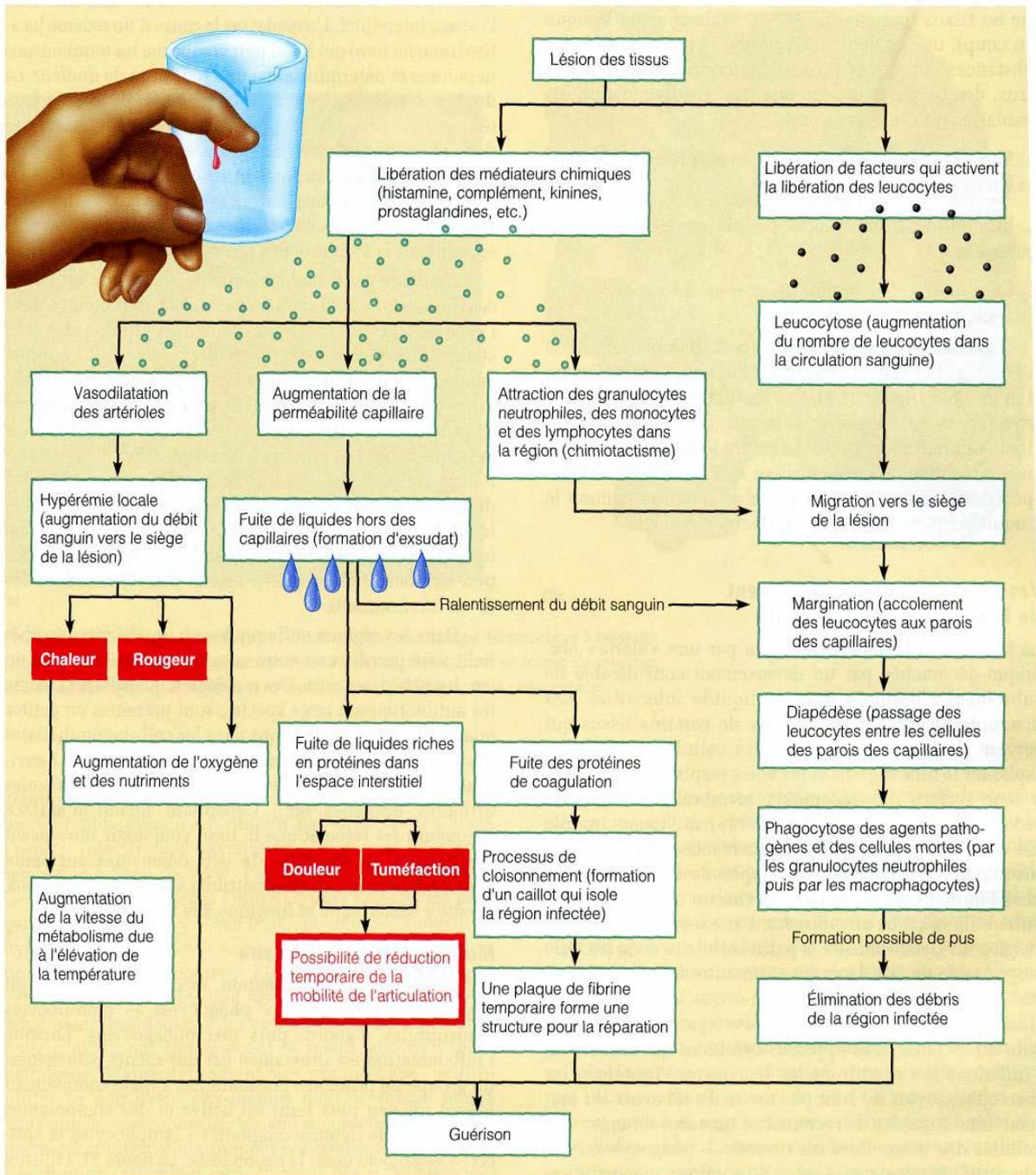


Figure1 : Étapes du déroulement de la réaction inflammatoire (Nicolas, 2012).

#### **IV.1. Phase vasculaire (Réaction vasculo-exsudative)**

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation: rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat) et une diapédèse leucocytaire (**Rousselet et al., 2005**).

##### **IV.1.1. Congestion active**

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent. La congestion est déclenchée par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques (**Rousselet et al., 2005**).

Cette congestion active est médiée principalement par l'histamine et la sérotonine libérées par les mastocytes et les plaquettes, l'activation du système des kinines, les prostaglandines en particulier PG2 qui potentialise les effets de l'histamine et de la bradykinine, enfin les fractions activées C3 et C5 du complément (**Diebold et al., 1995**).

##### **IV.1.2. Œdème inflammatoire**

Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé **exsudat** fait d'eau et de protéines plasmatiques. Cet exsudat est riche en albumine, fibrinogène, facteurs de coagulation, enzymes diverses et immunoglobuline (**Diebold et al., 1995**). Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine (**Rousselet et al., 2005**).

### IV.1.3. Diapédèse leucocytaire

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte trois étapes (margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales, et passage trans-endothélial des leucocytes (Rousselet *et al.*, 2005).

Le tableau ci-dessous illustre les principales molécules d'adhésion endothéliales et leurs récepteurs leucocytaires.

**Tableau 1** : Molécules d'adhésion Endothélium / Leucocytes

Molécules endothéliales	Récepteurs leucocytaires	Rôle majeur
<b>P-sélectine</b>	Sialyl-Lewis X PSGL-1	« Rolling » (neutrophiles, monocytes, lymphocytes) PSGL-1= P-Sélectine Glycoprotéine Ligand 1
<b>E-sélectine</b>	Sialyl-Lewis X	Rolling, adhésion pour activer l'endothélium (neutrophiles, monocytes, lymphocytes T)
<b>ICAM-1</b>	CD11/CD18 (intégrines) (LFA-1, Mac-1)	ICAM-1= intercellular Adhesion Molecule-1 Adhésion, arrêt, transmigration (tous les leucocytes)
<b>VCAM-1</b>	.4.1 (VLA4) (intégrines) .4.7 (LPAM-1)	VCAM-1=Vascular cell Adhesion Molecule-1 (éosinophiles, monocytes, lymphocytes)
<b>GlyCam-1</b>	L-sélectine	Lymphocytes qui se dirigent vers les veinules à endothélium haut.
<b>CD31 (PECAM)</b>	CD 31	PECAM= Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule (superfamille des immunoglobulines) migration des leucocytes à travers l'endothélium

(Robbins, *et al.*, 2010)

## IV.2. Phase cellulaire

Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire.

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. Les premiers sur place (environ 6 heures) sont les polynucléaires. Le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules monocytes. Parmi celles-ci, les macrophages ont pour fonction d'assurer **la détersion** grâce à leur capacité de phagocytose. La détersion prépare obligatoirement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë va évoluer en inflammation chronique (**Nathan, 2002 ; Rousselet et al., 2005**).

Les macrophages vont ingérer les éléments lésés. Cette fonction n'est pas simple. Elle repose sur la dégranulation des composants internes de la cellule. Ceci conduit à la sécrétion des protéases (élastase et collagénase) et la libération des radicaux libres. Les polynucléaires neutrophiles (PNNs) vont contribuer à l'éradication des corps étrangers (s'il y a lieu) ou des tissus lésés (en cas de traumatisme). Dans ce type de situation, la réaction peut s'arrêter mais si ce n'est pas le cas, les macrophages dont le pouvoir phagocytaire est important, vont intervenir. Ceci constitue le passage de la réaction inflammatoire proprement dite à la réaction immunitaire et la mise en place des processus inhérents (**Charles et al., 2010**). Il s'y associe des lymphocytes et des plasmocytes qui participent à la réponse immune spécifique de l'antigène (**Nathan, 2002**).

## IV.3. La phase de détersion

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire. Elle permet l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et du liquide l'exsudat du foyer lésionnel (**Regnault, 1992**).

#### IV.4. La phase de réparation et de cicatrisation

Dès la phase cellulaire, on assiste à différents mécanismes qui tendent à une réparation du tissu lésé :

- un système de contrôle de la réaction inflammatoire par les cytokines anti-inflammatoires, les anti-radicaux libres...
- un remodelage : équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines matricielles ;
- une néovascularisation : migration et maturation des cellules endothéliales.

La résolution peut être totale ou partielle en fonction du degré des lésions des tissus :

Pour qu'il y ait une résolution **totale**, il faut que le facteur déclenchant soit éliminé, que les débris cellulaires soient phagocytés et que les systèmes de contrôle et de réparation soient efficaces.

La résolution ne sera que **partielle** si le facteur déclenchant persiste, ou si les systèmes de contrôle sont défaillants ou encore si les systèmes de réparation sont inefficaces. Il y a alors possibilité de passage à la chronicité (**Autier et al. 2004**).

### V. Types d'inflammation

L'inflammation est classée en 2 catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoire.

#### V.1. L'inflammation aiguë

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses (**Regnault, 1992**). L'inflammation aiguë peut guérir spontanément ou après traitement, mais elle peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Charles et al., 2010**).

## V.2.L'inflammation chronique

Au cours de l'inflammation chronique, les signes de début sont identiques à ceux d'une inflammation aiguë, mais les destructions tissulaires sont plus graves et ont des conséquences fonctionnelles profondes.

Le meilleur critère de la chronicité est une durée supérieure à **6 semaines**. Dans de nombreux cas l'inflammation semble chronique d'emblée, comportant dès le départ des phénomènes de remodelage du tissu conjonctif, de destruction et de réparation.

Son mécanisme n'est pas toujours évident, dans certains cas elle tient à la persistance d'une substance pathogène que l'organisme est incapable d'éliminer, dans d'autres cas, on peut supposer qu'elle est auto-entretenu, les mécanismes intermédiaires continuant à opérer alors que la substance pathogène qui l'a déclenchée a été éliminée (**Weill et al. 2003**).

L'inflammation chronique diffère de l'inflammation aiguë sur les points suivants:

- Les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution ;
- Si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique ;
- Les lymphocytes et les plasmocytes sont fréquemment présents, surtout s'il existe une cause immunitaire à l'inflammation chronique ;
- Rapidement, le tissu conjonctif est détruit localement, remplacé par un tissu fibro-inflammatoire riche en collagène.
- La phase de réparation fait intervenir des fibroblastes à l'origine d'un tissu cicatriciel fibreux n'ayant pas les propriétés du tissu initial.

La chronicité de l'inflammation et sa localisation à plusieurs organes est à l'origine du concept des maladies systémiques, maladies au cours desquelles l'auto-immunité joue un rôle important dans l'entretien de l'inflammation telles que : le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde... (**Revillard, 2001**).

## VI. Médiateurs et acteurs de l'inflammation

L'inflammation fait intervenir des cellules et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire (Rousselet *et al*, 2005).

### VI.1. Les cellules de l'inflammation

Les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels (tableau 2).

**Tableau 2:** Les cellules intervenant dans la réaction inflammatoire

Cellules sanguines circulantes	Cellules résidentes tissulaires
Polynucléaires neutrophiles	Macrophages
Monocytes	Histiocytes
Polynucléaires éosinophiles	Mastocytes
Basophiles	Cellules endothéliales
Plaquettes	Fibroblastes
Lymphocytes	
Plasmocytes	

(Abbal *et al*, 2007)

#### VI.1.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les PNN sont les leucocytes les plus abondants dans la circulation sanguine et représentent 50% à 70% des globules blancs totaux du sang. Les PNN jouent essentiellement deux rôles : la phagocytose des éléments étrangers et la dégranulation. Les PNN sont également capables de synthétiser un grand nombre de médiateurs inflammatoires lipidiques [leucotriènes (LT) et prostaglandines (PG)], et cytokiniques [les interleukines IL-1 $\beta$  et IL-6 ou le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )]. Les PNN sont les cellules pivots de l'inflammation aiguë (Russo *et al*, 1998).

### VI.1.2. Les monocytes / macrophages

Les monocytes représentent 2 à 10 % des leucocytes. Ce sont des cellules jeunes qui possèdent toutes les activités migratoires, chimiotactiques, phagocytaires et sécrétoires nécessaires à leur fonction. A terme, ils migrent dans les tissus où ils se différencient en macrophages tissulaires multifonctionnels (**Russo et al, 1998**). Les monocytes ont une durée de vie courte : environ 24 heures. A l'inverse, les macrophages tissulaires ont une durée de vie longue : 2 à 4 mois (**Abbal et al, 2007**).

Les monocytes et macrophages sont des cellules phagocytaires qui libèrent des espèces réactives de l'oxygène, des enzymes hydrolytiques ou des protéases qui contribuent à la destruction d'éléments étrangers (**Russo et al, 1998**).

Le processus de la phagocytose est beaucoup plus lent que celui des polynucléaires neutrophiles. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et des peptides sont apprêtés dans les phagosomes et les phagolysosomes pour être ultérieurement présentés aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de la cellule (**Abbal et al, 2007**).

Ils interviennent particulièrement dans l'amplification de l'inflammation par une libération massive de cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12), de facteurs chimiotactiques (IL-8), de prostaglandines ou de leucotriènes (essentiellement PGE2 et LTB4) qui contribuent au recrutement et à l'activation d'autres cellules immunitaires (**Russo et al, 1998**). Ils contribuent à rétablir l'homéostasie au niveau du foyer inflammatoire par une libération plus tardive de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10. Les monocytes sont considérés comme les cellules pivots de l'inflammation **chronique**. Elles jouent un rôle prépondérant dans la destruction tissulaire et l'entretien du processus inflammatoire (**Russo et al, 1998**).

### VI.1.3. Les cellules endothéliales

Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre jouent un rôle actif important au cours de l'inflammation.

**L'état de jonction des cellules entre elles et avec la matrice extra-cellulaire** contrôle le passage des liquides et des macromolécules de l'espace intra-vasculaire vers les tissus interstitiels.

**Le tonus vasculaire et la vasomotricité** sont assurés par les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et sont régulés par des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes. Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction (endothéline-1, thromboxane A2)

soit la vasodilatation (NO, PGI-2). La production de ces molécules vasoactives est elle-même soumise à l'action de différents médiateurs de l'inflammation : thrombine, bradykinine, histamine, eicosanoïdes, cytokines et facteurs de croissance (IL1, TNF, TGF $\beta$ , PDGF, EGF...).

**Leur production à la fois de molécules prothrombiniques** (facteur VIII, PAF, TXA<sub>2</sub>, facteur V...) **et de molécules anti-thrombotiques** (héparanesulfate, PGI-2, NO, thrombomoduline, protéine S, activateurs du plasminogène...) permet le contrôle de l'**équilibre fibrinoformation/fibrinolyse**. De plus, les cellules endothéliales sont capables de lier et d'activer certains facteurs plasmatiques de la coagulation (facteur IX, X, XII, facteur tissulaire...).

**La migration des leucocytes** de l'espace vasculaire vers les espaces interstitiels est modulée par leur sécrétion de chimiokines : IL8, IL10, RANTES, MCP-1...

Les cellules endothéliales expriment à leur surface des **molécules d'adhésion** qui interviennent dans la diapédèse : sélectines E et P, ICAM-1, VCAM-1...

**Elles participent aux phénomènes de réparation post-inflammatoire** par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (Abbal *et al*, 2007).

#### VI.1.4. Autres cellules

- a) **Les plaquettes** : Elles sont indispensables à l'hémostase primaire. Elles contribuent au processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs comme le fibrinogène, le plasminogène, des protéases plasmatiques ainsi que de la sérotonine (Steinhubl, 2007).
- b) **Les fibroblastes** de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase... Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine... (Botting et Botting, 2000).
- c) **Les polynucléaires éosinophiles** : représentent de 1 à 6% des cellules inflammatoires. Ils possèdent aussi des propriétés phagocytaires (Rankin, 2004). Leur fonction principale est de s'attaquer aux parasites via le contenu de leurs granules. Ils interviennent aussi dans la modulation et la propagation de la réponse immunitaire adaptative en activant directement les lymphocytes T (Hogan *et al.*, 2008). Ils résident essentiellement au niveau tissulaire et libèrent différents médiateurs inflammatoires comme le Platelet Activating Factor (PAF) et

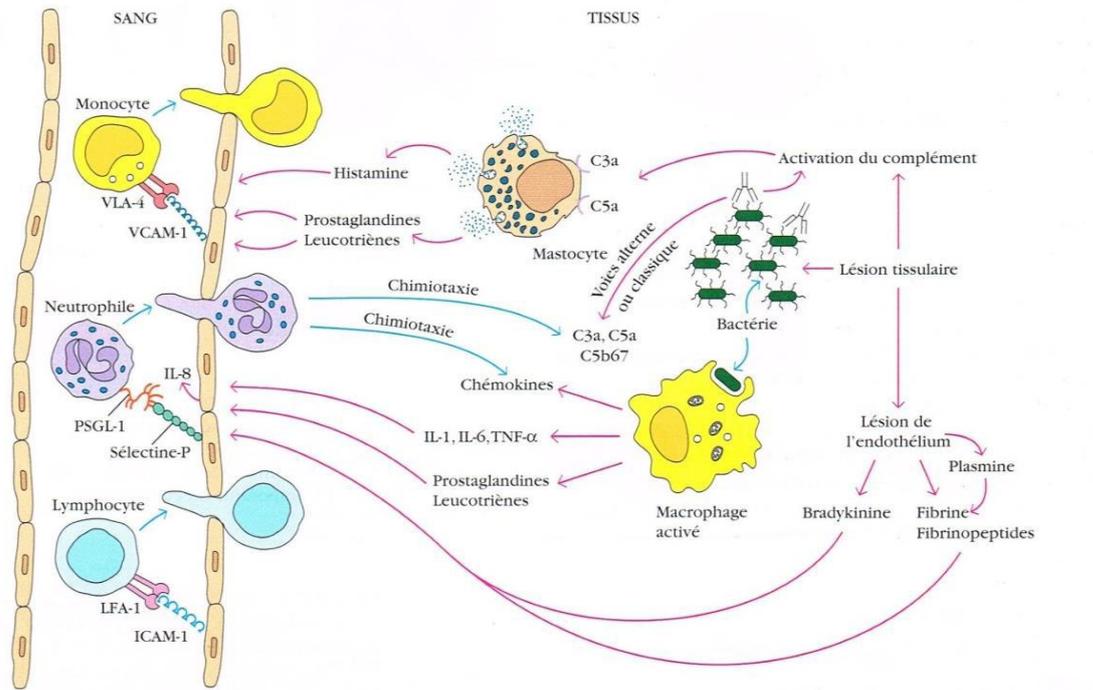
les leucotriènes B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>), une grande variété de cytokines pro-inflammatoires [IL-1, IL-6, Interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ),TNF- $\alpha$ ] ainsi que des chimiokines comme l'IL-8. Au niveau pathologique, les éosinophiles sont impliqués dans les lésions tissulaires liées à l'asthme allergique (**Russo et al, 1998**).

- d) **Les polynucléaires basophiles** : qui sont des cellules circulantes, et les **mastocytes**, quant à eux sont des cellules tissulaires, ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fc des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène, PAF (**Abbal et al, 2007**). Les basophiles sont des cellules phagocytaires qui interviennent principalement dans les réactions allergiques (**Rankin, 2004**).
- e) **Les lymphocytes** : Il existe deux types de lymphocytes impliqués dans l'inflammation: les lymphocytes T qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B qui acquièrent leur maturation dans la moelle osseuse. Ils interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par la production de différentes cytokines (**Adrie et Pinsky, 2000**).

## VI.2. Médiateurs solubles de l'inflammation

La réponse inflammatoire provoque la libération de divers médiateurs inflammatoires (figure 2). Ces médiateurs affectent le développement et la résolution de l'inflammation en agissant sur les différentes cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (**Rankin, 2004**).

Certains de ces médiateurs existent sous forme inactive, avant toute lésion tissulaire, cette dernière ne faisant qu'activer ces molécules; d'autres sont synthétisés ou libérés à partir de différentes populations cellulaires. Leurs actions sont multiples, souvent redondantes et intègrent les voies de la coagulation, de l'immunité innée, de l'hématopoïèse et du système nerveux (**Kumar et al., 2007; Charles et al., 2010**).



**Figure 2:** Vue d'ensemble des cellules et des médiateurs impliqués dans une réponse inflammatoire aiguë locale (Kindt *et al.*, 2008).

### VI.2.1. Médiateurs d'origine cellulaire

Les médiateurs d'origine cellulaire sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires, soit synthétisés de *novo* en réponse à un stimulus.

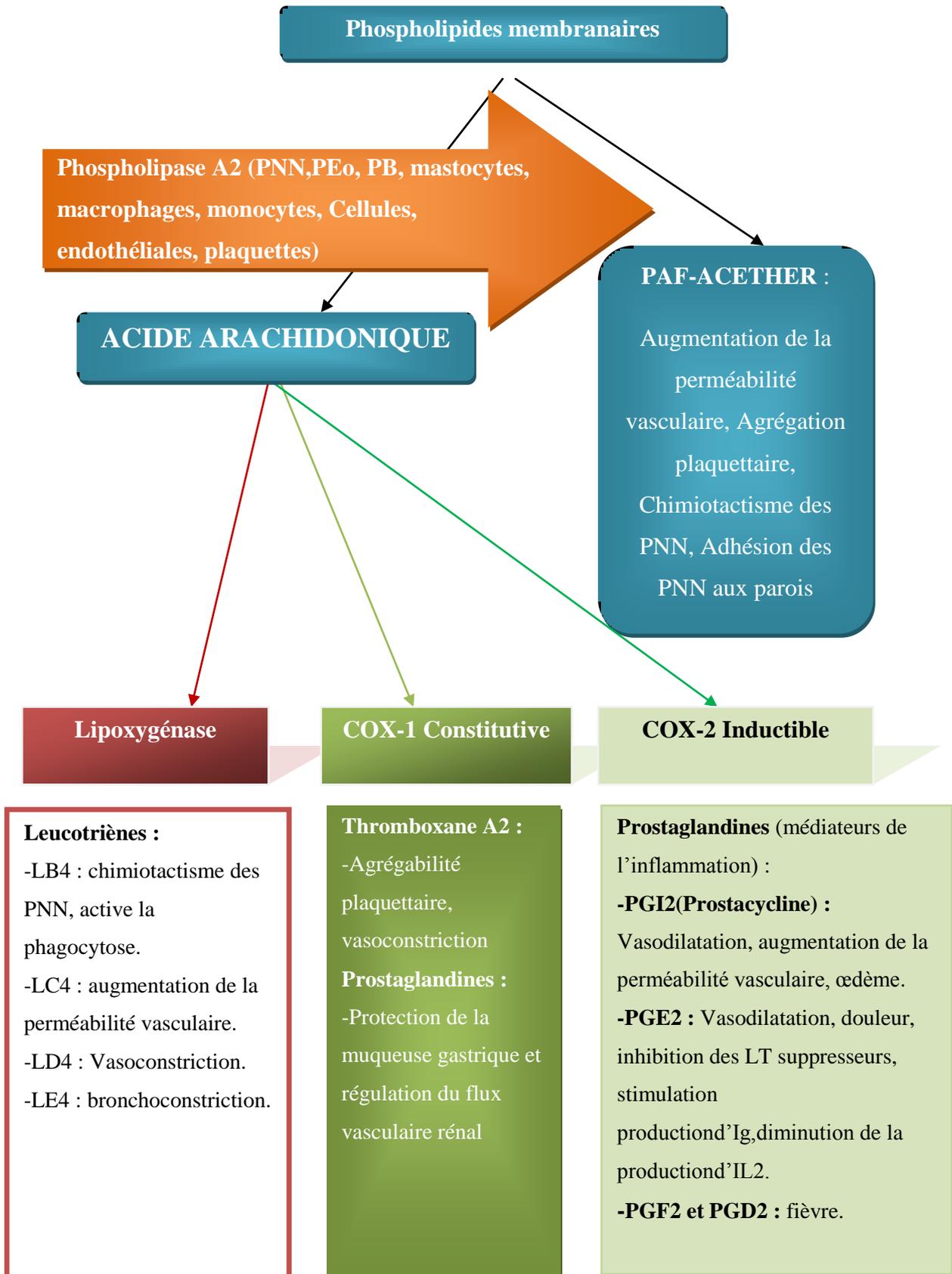
#### VI.2.1.1. Médiateurs lipidiques

En raison des perturbations membranaires, les phospholipides de la membrane de divers types cellulaires (par exemples les macrophages, les neutrophiles et les mastocytes) sont dégradés en acide arachidonique et en facteur d'activation des plaquettes sous l'action de la phospholipase A2 (Kindt *et al.*, 2008). Cette dernière est stimulée principalement par la bradykinine et certaines cytokines proinflammatoires interleukine-1 (IL-1), et par le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Jouzeau *et al.*, 2004).

**a. Les éicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes)**

Le métabolisme de l'acide arachidonique conduit par la voie de la cyclooxygénase à la synthèse des prostaglandines et des tromboxanes, et par la voie de la 5-lipoxygénase aux leucotriènes (**Kindt et al., 2008**).

Les éicosanoïdes sont synthétisés à partir des phospholipides membranaires sous l'action d'enzymes; la **phospholipase A2** (cyclooxygénase des prostaglandines et des thromboxanes, lipo-oxygénase des leucotriènes) (**figure3**). Leur synthèse peut être induite par différents processus d'activation membranaire "pontage" d'immunoglobulines de surface et dégranulation, activation des récepteurs de cytokines, action membranaire des protéines cationiques...etc). Ces médiateurs sont actifs sur un grand nombre de cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Ce sont de puissants facteurs spasmogènes et vasoactifs qui favorisent, en outre, la sécrétion de mucus, notamment dans l'asthme. Ils agissent aussi comme des facteurs chimiotactiques capables de préactiver les cellules pour les rendre plus sensibles à l'action d'autres médiateurs (**Zerbato, 2010**).



**Figure 3:** Processus de formation des dérivés lipidiques (Ralandison, 2013).

Les médiateurs inflammatoires lipidiques les plus puissants sont sans conteste la PGE<sub>2</sub>, la PGI<sub>2</sub>, et le LTB<sub>4</sub> qui contribuent au recrutement des cellules immunitaires sur le site inflammatoire (**Russo et al, 1998**).

#### **b. Le PAF-acéther**

Le PAF-acéther (platelet activating factor) est un médiateur dérivé des phospholipides membranaires cellulaires produit par les monocytes, les neutrophiles, les plaquettes, les macrophages et les cellules endothéliales (**figure 5**). Le PAF acéther induit une augmentation de la perméabilité vasculaire accompagnée d'un œdème. Tout en étant le plus puissant des agrégants plaquettaires connus, il a aussi une action chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles et active les phagocytes (**Pretolani et Vargaftig, 1987; Weill et Batteux, 2003**).

### **VI.2.1.2. Médiateurs peptidiques**

#### **VI.2.1.2.1. Les cytokines et les chémokines**

Le recrutement des cellules phagocytaires et de molécules effectrices sur le site de l'infection est assuré par la sécrétion de cytokines et de chémokines par de nombreuses cellules de l'immunité, parmi lesquelles les lymphocytes et les macrophages. Elles jouent un rôle dans la communication intercellulaire et ont de nombreux effets.

**a) Les cytokines** sont des glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs intercellulaires (**Laydyarts et al. 2000**). Synthétisées et libérées par leur cellule d'origine sous l'influence de stimulus variés, elles délivrent leurs messages en réagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Elles interviennent dans les mécanismes de l'inflammation et de l'immunité (**Lacquemant et al. 2003**).

Trois grands groupes de cytokines ont été caractérisés : les cytokines inflammatoires/ anti-inflammatoires, les cytokines immunorégulatrices et les chimiokines.

Un certain nombre de cytokines, mais également des facteurs de croissance plus ubiquitaires jouent un rôle essentiel dans le déclenchement et l'amplification de la réponse inflammatoire (cytokines pro-inflammatoires) et dans sa régulation négative (cytokines anti-inflammatoires). La plupart d'entre elles sont produites par des cellules de la lignée monocyte/macrophage.

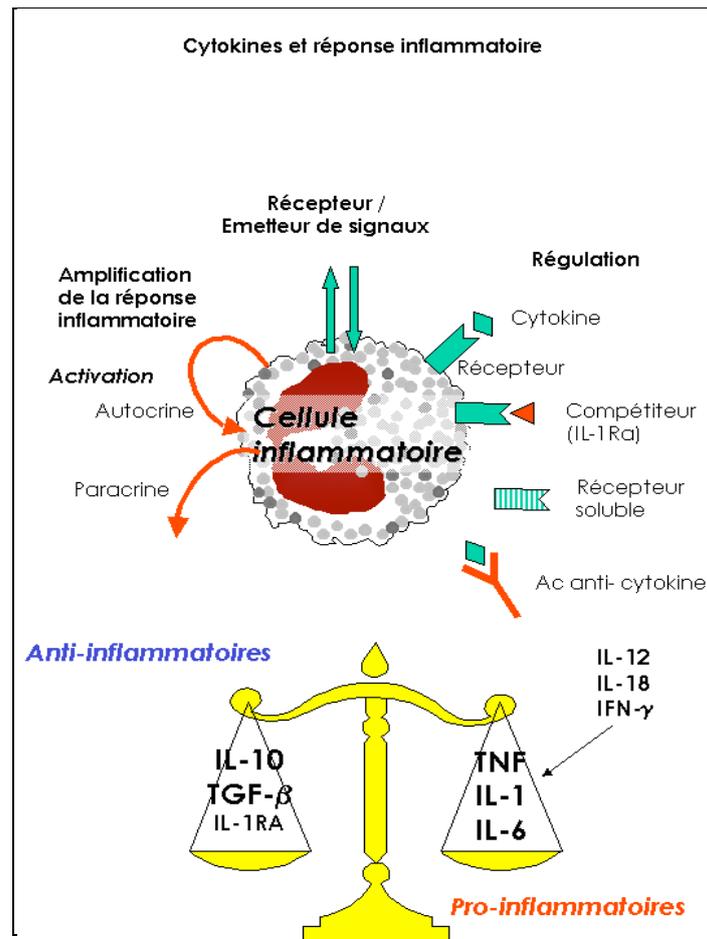
La balance entre les cytokines pro- inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) et anti-inflammatoires (antagoniste du récepteur de l'IL-1, IL-10, TGF $\beta$ ) gère localement l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire (figure 4).

Le tableau ci-dessous illustre les principales cytokines intervenant dans la réaction inflammatoire.

**Tableau 3:** Les principales cytokines de la réaction inflammatoire

Cytokines	Origine	Effet physiologique
<b>Cytokines Pro-inflammatoires</b>		
<b>IL-1</b>	Monocytes, Macrophages	Augmentation de l'expression des molécules d'adhérence pour les leucocytes sur les cellules endothéliales Rôle sur le système nerveux central, provoquant une élévation de la température corporelle. Action sur le foie, entraînant une hausse de la production des protéines de l'inflammation.
<b>TNF<math>\alpha</math></b> (Tumor Necrosis Factor)	Macrophages, mastocytes activés	Augmentation de l'expression des molécules d'adhérence sur l'endothélium. Induction de la synthèse hépatique de certaines protéines de la phase aigue comme le fibrinogène et la SAP. Stimulation de l'hématopoïèse. Responsable du choc septique. Accroissement des propriétés phagocytaires des macrophages ainsi que leur cytotoxicité
<b>IL-6</b>	Phagocytes, cellules dendritiques, fibroblastes, cellules endothéliales	Stimulation de la phagocytose. Augmentation des molécules d'adhérence pour monocytes par les cellules endothéliales. Favorise la synthèse de la matrice extracellulaire. Induction de la sécrétion d'une substance pour recruter les monocytes. Induction de la sécrétion par le foie des protéines de la phase aiguë. Favorise la production de cellules de la lignée myéloïde par la moelle osseuse.
<b>IL8</b> (chimiokine)	Monocytes, macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales, hépatocytes	Attirer les leucocytes circulants vers un foyer inflammatoire. Induit le chimiotactisme et l'activation des PNN avec induction de cyclooxygénase, de lipooxygénase et de NO-synthase
<b>Cytokines anti-inflammatoires</b>		
<b>IL10</b>	Lymphocytes T (Th2), monocytes	Inhibe la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages, monocytes). Freine la production de différentes cytokines : TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL8
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Mastocytes dermiques, kératinocytes activées	Inhibe la prolifération des cellules T et l'activation des macrophages. Elle agit également sur les neutrophiles et les cellules endothéliales pour bloquer les effets des cytokines pro-inflammatoires.

(Autier *et al*, 2004)



**Figure 4:** Les cytokines anti et pro-inflammatoires (Prin et al, 2009)

## b) Les chimiokines

Les chimiokines définissent un sous-groupe d'une cinquantaine de médiateurs caractérisés par leurs propriétés chimioattractantes. En fonction de leur structure, on distingue essentiellement deux sous-familles, les CXC chimiokines (un acide aminé X entre deux cystéines) et les CC chimiokines (deux cystéines adjacentes). Les cytokines agissent sur les cellules cibles en se fixant sur des récepteurs spécifiques qui vont activer une cascade d'événements intracellulaires et notamment les voies de NFκB/IκB et des MAPK (Patel et al, 2009).

### VI.2.1.2.2. Facteurs de croissance

Ce sont des facteurs peptidiques proches des cytokines, influençant la prolifération, la différenciation et la mobilité cellulaire, par des actions endocrines, paracrines ou autocrines. Dans la réaction inflammatoire, ils interviennent surtout à la phase du bourgeon charnu (prolifération fibroblastique et endothéliale), de la fibrogenèse cicatricielle et de la

régénération épithéliale. Les macrophages activés produisent notamment : PDGF, EGF, FGF, TGF $\beta$  (Rousselet *et al.*, 2005).

#### VI.2.1.2.3. Amines vasoactives

Ces médiateurs sont formés avant l'inflammation, stockés sous la forme de granules cytoplasmiques et sont parmi les premiers médiateurs libérés lors du déclenchement de l'inflammation, dans la phase initiale vasculo-exsudative, il s'agit de :

*La sérotonine*, sécrétée par les plaquettes lors de leur agrégation et présente dans les cellules entérochromaffines (Rousselet *et al.*, 2005).

*L'histamine*, largement présente dans les tissus, au sein des mastocytes du tissu conjonctif, des polynucléaires basophiles et des plaquettes. Dans toutes ces cellules, l'histamine se trouve stockée sous forme de complexes protéiques inactifs car liée à l'héparine, elle est libérée lors de la dégranulation des cellules phagocytaires et a des propriétés chimiotactiques pour les phagocytes (Capron, 1998). La dégranulation de l'histamine mastocytaire est déclenchée par des facteurs multiples tels que traumatisme, choc thermique, complexe Ag-Ac (hypersensibilité de type I allergique médiée par les IgE), fractions du complément (anaphylotoxines), enzymes lysosomiales des polynucléaires, cytokines IL1 et IL8. Son action est rapide et fugace : augmentation précoce de la perméabilité vasculaire lors de la phase aiguë exsudative, contraction des fibres musculaires lisses et attraction des polynucléaires éosinophiles (Rousselet *et al.*, 2005).

#### VI.2.1.2.4. Enzymes lysosomiales

Elles sont déversées dans les vacuoles de phagocytose et interviennent dans la digestion des produits de phagocytose ou sont déversées dans le milieu extérieur par la lyse des polynucléaires (tableau 4).

**Tableau 4** : Les enzymes lysosomiales contenues dans les granules des différentes cellules.

Les cellules	Enzymes lysosomiales	Rôles
<b>Les polynucléaires</b>	<p><u>Dans les granules primaires</u> : la myéloperoxydase, le lysozyme, la cathepsine G, la phospholipase A2, des hydrolases acides et des protéases neutres (élastase, collagénase).</p> <p><u>Dans les granules secondaires</u>, lysozyme, lactoferrine, gélatinase, activateur du plasminogène, collagénase de type IV, histaminase et phosphatase alcaline</p>	hydrolyse des parois bactériennes dégradation du tissu conjonctif dans le foyer inflammatoire activation directement de C3 et C5.
<b>Les monocytes et macrophages</b>	Hydrolases acides, collagénase, élastase, un activateur du plasminogène	Remodelage de la matrice extra-cellulaire. Bactéricidie.
<b>Les éosinophiles</b>	<i>Major basic protein</i>	Protéine toxique pour les parasites et les épithéliums.

(Rousselet *et al.*, 2005)**VI.2.1.2.5. Radicaux libres dérivés de l'oxygène (Abbal *et al.*, 2007)**

Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induisent une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés : Les superoxydes  $O_2^-$ , l'eau oxygénée  $H_2O_2$  et les radicaux hydroxyles  $OH^-$ . Produits de manière excessive et ou inappropriée, ces radicaux libres sont potentiellement toxiques, capables de désorganiser les membranes cellulaires et de favoriser la cytolyse.

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action des NO synthases ou NOS. L'activation de certaines NOS inductibles au cours de

l'inflammation génère des quantités importantes de NO. Le NO possède des propriétés inflammatoires en agissant sur la vasodilatation, l'œdème et l'érythème.

### **VI.2.2.Médiateurs enzymatiques et plasmatiques**

Les médiateurs d'origine plasmatique sont présents dans le plasma sous la forme de précurseurs qui doivent être activés (généralement par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés. Suite à la pénétration du pathogène, trois systèmes plasmatiques interdépendants sont activés et interviennent dans l'inflammation : Le système du complément, les kinines et le système de la coagulation.

#### **a) Le système du complément**

Le système du complément est un ensemble de 9 protéines plasmatiques (C1 à C9) s'activant selon une réaction en cascade déclenchée soit par la fixation d'un complexe Ag-Ac sur la fraction C1, soit par des substances variées (endotoxines, lyse cellulaire, enzymes lysosomiales libérées par les polynucléaires) et aboutissant au complexe d'attaque membranaire capable de lyser les agents microbiens (figure 5). Certaines fractions du complément (essentiellement C3 et C5) jouent un rôle dans la perméabilité vasculaire, le chimiotactisme et l'opsonisation (figure 6). Les C3a et C5a (aussi appelées anaphylotoxines) stimulent la libération d'histamine des mastocytes. C5a est chimiotactique pour les polynucléaires et les monocytes et active dans ces cellules la voie de la lipo-oxygénase du métabolisme de l'acide arachidonique. C5a stimule l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium. C3b et C3bi favorisent la phagocytose en se fixant à la paroi des bactéries (opsonisation).

C3 et C5 peuvent être directement activés par des protéines présentes dans l'exsudat : plasmine et enzymes lysosomiaux des polynucléaires neutrophiles, ce qui contribue à un auto-entretien de la migration des polynucléaires neutrophiles. Des inhibiteurs contrôlant le mécanisme d'assemblage des protéines du complément sont présents dans la membrane des cellules de l'hôte, le distinguant des agents microbiens et protégeant ses cellules contre une lyse inadéquate (**Rousselet *et al.*, 2005**).

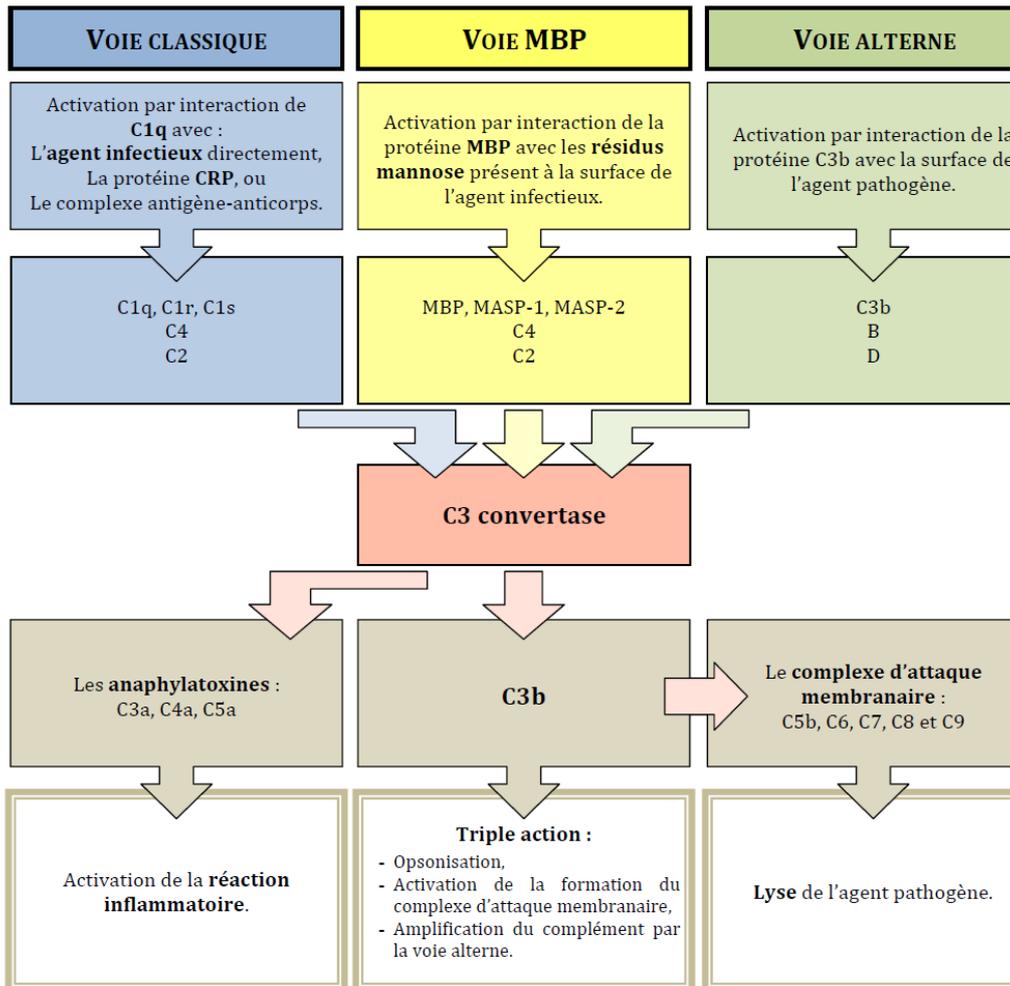


Figure 5: Les différentes voies d'activation du complément (Simon, 2009)

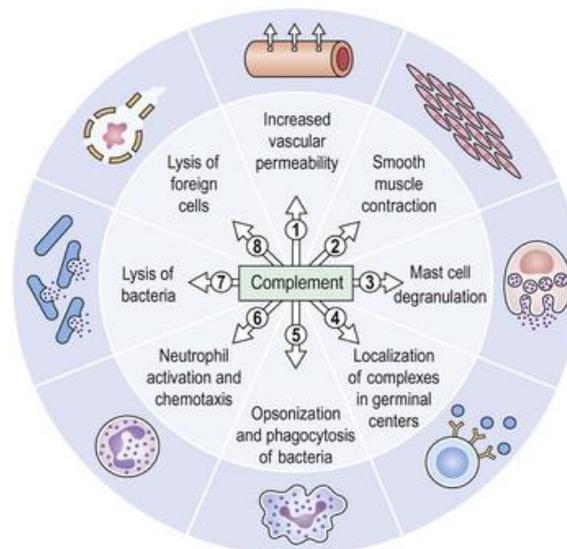


Figure 6: Rôle du complément dans la réaction inflammatoire (Roitt et al, 1990)

**b) Le système des kinines**

Les kinines sont des polypeptides plasmatiques phlogogènes, elles proviennent du kininogène activé par la kallibréine, elle-même activée par le facteur de Hageman. Les kinines ont divers effets sur l'inflammation, elles entraînent entre autre une activation de la phospholipase A2 (PA2), une irritation des fibres sensorielles au niveau lésionnel, la bradykinine favorise en plus une vasoconstriction à la base de la stase intra-capillaire (**Diouf, 1991**).

Leur action est puissante mais brève car leur durée de vie est très courte, limitée à la phase initiale vasculo-exsudative, et se rapprochant de l'action de l'histamine : vasodilatation, hyperperméabilité capillaire, adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales, douleur, contraction des muscles lisses (**Rousselet et al., 2005**).

**c) Facteurs de la coagulation / fibrinoformation / fibrinolyse (Rousselet et al., 2005).**

Les relations sont complexes entre inflammation et système de la coagulation. La présence de dépôts de fibrine intra et extra vasculaires est quasi constante dans l'inflammation. La mise en jeu du système de la coagulation aboutit à la formation de thrombine qui déclenche la formation de fibrine à partir du fibrinogène plasmatique ; l'activation du système de la fibrinolyse conduit à la formation de plasmine (à partir de son précurseur plasmatique : le plasminogène) qui détruit la fibrine par protéolyse. L'inflammation active la fibrinoformation et par voie de conséquence la fibrinolyse. La fibrinoformation/fibrinolyse contribue à moduler l'inflammation.

On peut citer plus particulièrement

- **Le Facteur XII (Hageman)** : Active les kinines, le système du complément, la coagulation et la fibrinolyse. C'est une enzyme sérique qui est activée par les complexes Ag-Ac, les fragments du collagène issus de protéolyse, les corps insolubles (cristaux).
- **Les produits de dégradation de la fibrine (PDF)** : Vasodilatateurs et chimiotactiques sur les polynucléaires.
- **La thrombine** : Active plaquettes et cellules endothéliales ; chimiotactique pour les polynucléaires et les monocytes-macrophages.

## VII. Thérapeutique de l'inflammation

La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réactions aspécifiques des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique. Les anti-inflammatoires appartiennent à des classes chimiques très variées et sont souvent doués en outre d'une activité antipyrétique et antalgique (**Muster, 2005**).

Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes :

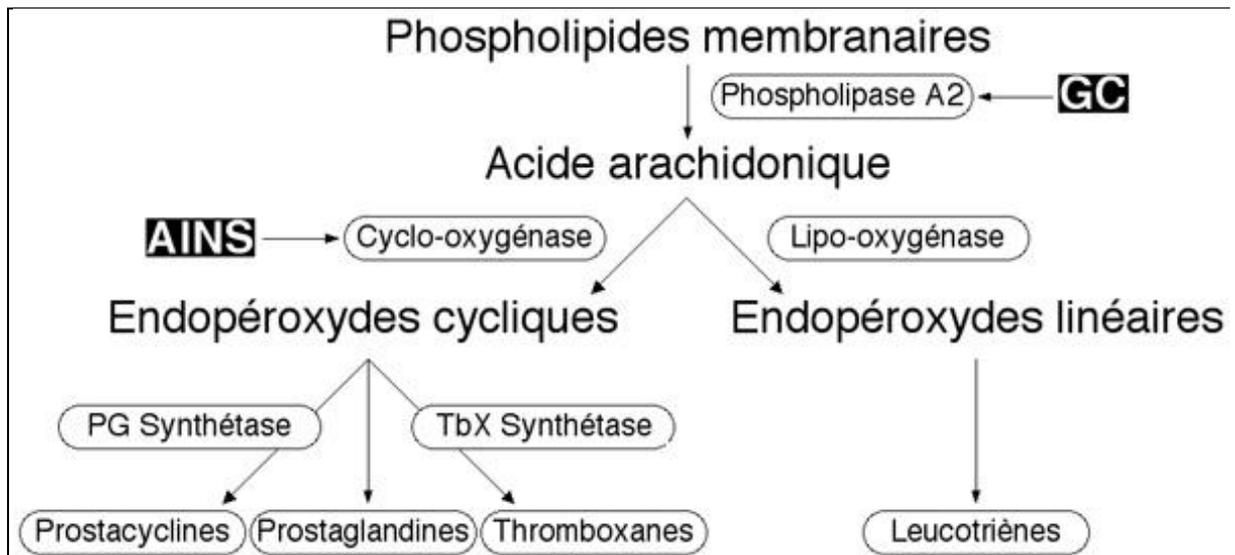
### VII.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques actifs sur la fièvre, les douleurs par excès de nociception et la composante vasculaire de la réaction inflammatoire. Ces trois propriétés résultent pour l'essentiel de leur mécanisme d'action commun de l'inhibition de l'isoenzyme COX-2 de la cyclo-oxygénase ou de la prostaglandine (PG) synthétase (**Bannwarth, 2005**).

Cette caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2), (figure 7) importants médiateurs de l'inflammation. Même si d'autres modes d'action existent, cette activité explique largement les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des AINS, mais aussi une partie de leurs effets secondaires en raison du rôle ubiquitaire et des fonctions physiologiques des prostaglandines (**Nicolas et al., 2001**).

Ainsi, la production exagérée de prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale permet l'homéostasie tissulaire (production de mucus, de bicarbonates et maintien du flux sanguin sous muqueux gastrique, maintien de l'hémodynamique rénale en cas d'hypo-perfusion en particulier). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS semblait donc, jusqu'à récemment, devoir obligatoirement s'accompagner d'effets favorables et délétères (**Blain et al., 2000**).

En 1990, Needleman *et al*, mettent en évidence deux isoformes de cyclo-oxygénase : la COX-1, constitutive, et la COX-2, inductible sous l'action de certains mécanismes pro-inflammatoires. Moins de 10 ans plus tard apparaissaient les premiers anti-inflammatoires dits anti-COX-2 sélectifs, respectant la COX-1, réduisant les risques d'effets secondaires des AINS « classiques ».



**Figure 7:** Cascade arachidonique et sites d'action des médicaments anti-inflammatoires  
(Moulin, 1998)

*AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; GC : Glucocorticoïdes*

### • Classification

La classe des AINS est très diversifiée. Les agents possèdent certains points communs comme une structure aromatique et un caractère acide faible.

Les principaux AINS utilisés en médecine vétérinaire sont classés en sept familles suivant leur structure chimique (tableau 5) : les salicylés, les fénamates, les acides aryl-alcanoïques, les sulfonamides, les pyrazolés, les oxicams et les acétanilides.

**Tableau 5** : Les principales familles d'AINS

<b>Famille chimique</b>	<b>Molécule</b>	<b>Spécialités humaines</b>	<b>Spécialités vétérinaires</b>
<b>Salicylés</b>	Ac. Acétylsalicylique	ASPIRINE (Upsa)	ASPIRINE 50 (Coophavet)
	Acétylsalicylate de lysine	ASPEGIC (Sanofi)	VETALGINE (Ceva)
<b>Fénamates</b>	Ac. Niflumique	NIFLURIL (Upsa)	FELAGYL (Sepval)
	Flunixin		FINADYNE (Schering Fénamates P)
	Ac. Tolfénamique		TOLFEDINE (Vetoquinol)
<b>Les acides arylalcanoïques</b>	Kétoprofène	PROFENID (Aventis) KETUM (Ménarini)	KETOFEN (Merial)
	Ibuprofène	ADVIL (Whitehall)	MOTRICIT (Virbac)
	Naproxène	APRANAX (Roche)	
	Fénoprophène	NALGESIC (Lilly SA)	
	Védaprofène		QUADRISOL (Intervet)
	Carprofène	RIMADYL (Pfizer)	
	Ac. Tiaprofénique	SURGAM (Aventis)	
	Etodolac	LODINE (Fornet)	
	Alminoprofène)	MINALFENE (Bouchara)	
Diclofénac	VOLTARENE (Novartis)		
<b>Sulfonanilidés</b>	Nimésulide	NEXEN (Therabel)	SULIDEN (Virbac)
<b>Pyrazolés et dérivés</b>	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE (Novartis)	PHENYLARTHRITE (Vétoquinol)
	Noramidopyrine	NOVALGINE (Aventis)	CALMAGINE (Vetoquinol) ESTOCELAN (Boehringer)
<b>Dérivés indoliques</b>	Tepoxalin		ZUBRIN (Shering-P)
	Suldinac	ARTHROCINE (Mercks)	
	Indométacine	INDOCID (Mercks)	
<b>Oxicam</b>	Meloxicam	MOBIC (Boeringer)	METACAM (Pfizer)
	Piroxicam	FELDENE (Pfizer)	
	Tenoxicam	TILCOTIL (Roche)	
<b>Dérivés du paraaminophénol</b>	Paracétamol	EFFERALGAN (Upsa)	
<b>Inhibiteur sélectif COX2</b>	Rofécoxib	VIOXX (Pharmacia)	
	Célocoxib	CELEBREX (Monsanto)	
	Firocoxib		PREVICOX (Merial)

(Point vétérinaire, 2005 ; VIDAL, 2008)

## VII.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Le cortisol, glucocorticoïde endogène de référence, est produit par les cellules de la zone fasciculaire de la corticosurrénale. Les glucocorticoïdes, anti-inflammatoires stéroïdiens, ont tous une activité hormonale, concernant principalement les régulations métaboliques, et exercent un effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien (**Muster, 2005**).

La corticothérapie repose aujourd'hui sur l'utilisation de dérivés de synthèse de l'hormone naturelle, permettant d'accroître l'action anti-inflammatoire et de réduire les actions métaboliques.

Les AIS ou glucocorticoïdes (ex : prednisolone, dexaméthazone) exercent leurs effets sur la phospholipase A2 (figure 7), inhibant ainsi la libération de l'acide arachidonique et par conséquent la biosynthèse des prostaglandines et des leucotriènes (**Vane et Botting, 1987 ; Russo et al., 1998**).

Les glucocorticoïdes augmentent la synthèse de protéines intracellulaires comme la lipocortine ou lipomoduline, qui inhibe la phospholipase A2 responsable de la libération d'acide arachidonique à partir de phospholipides membranaires. La diminution de l'acide arachidonique libre réduit la synthèse des prostaglandines, des thromboxanes, des leucotriènes, des PAF, ce qui explique au moins partiellement les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes (**Weill et al, 2003**).

### **VII.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale**

#### **VII.3.1. Généralités**

Le règne végétal constitue une source inépuisable de nouvelles molécules utilisables directement comme principe actif ou pouvant servir comme modèle moléculaire pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

Une plante médicinale est une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Ce sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses (**Farnsworth *et al*, 1986**).

Les plantes médicinales constituent une importante composante de la médecine traditionnelle largement utilisées depuis des milliers d'années à travers le monde ; plusieurs plantes sont utilisées seules ou en association avec d'autres plantes pour le traitement de maladies inflammatoires.

Les plantes anti-inflammatoires regroupent des espèces de diverses familles (tableau 6) dont les principes actifs présumés responsables de l'activité anti-inflammatoire sont de nature chimique variée.

**Tableau 6** : Exemples de plantes médicinales douées d'activités anti-inflammatoires

Nom scientifique	Famille	Partie utilisée	Nom commun	Utilisation
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Rhizome	Gingembre	arthrose, migraine, douleurs rhumatismales
<i>Helleborus orientalis</i>	Ranunculaceae	Racines	Lenten-rose	Cédèmes, douleurs rhumatismales
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Feuilles, Racines	Ortie	Rhinite allergique, eczéma goutte, douleurs rhumatismales
<i>Laurocerasus officinalis R.</i>	Rosaceae	Feuilles	Laurier	Fièvre, pharyngite, douleurs d'estomac, hémorroïdes
<i>Curcuma longa</i>	Zingiberaceae	Rhizome	Curcuma	Douleurs rhumatismales, lupus systémique, psoriasis, infections rénales
<i>Nerium oleander L.</i>	Apocynaceae	Fleurs	Laurier rose	Douleurs, maux de tête
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Pédaliacées	Tubercule	Griffe du diable	Arthrose, lombalgie, nevralgie, maux de tête, fièvre
<i>Rhododendron ponticum L.</i>	Ericaceae	Feuilles	Rhododendron pontique	Oedèmes, états grippaux, mal de Dents
<i>Juglans regia L.</i>	Juglandaceae	Feuilles, fruits	Noyer commun	Douleurs rhumatismales, fièvre, eczéma. Malaria
<i>Oenothera biennis</i>	Onagraceae	Graines	Onagre bisannuelle	Douleurs rhumatismales,

(Barnes, 1998).

Les molécules végétales dotées d'un effet anti-inflammatoire sont principalement les polyphénols, les stérols et les terpènes (Adedapo *et al.*, 2009).

### VII.3.2. Les huiles essentielles anti-inflammatoires

Selon la pharmacopée européenne (2008), « l'huile essentielle est un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage ». L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition (ANSEM, 2008).

Les huiles essentielles sont des composés liquides très complexes. Elles ont des propriétés et des modes d'utilisation particuliers et ont donné naissance à une branche nouvelle de la phytothérapie qui est l'aromathérapie (Benayad, 2008).

Elles se forment dans un grand nombre de plantes comme sous produits du métabolisme secondaire. Selon Bruneton (1999), les huiles essentielles n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs, les plantes capables d'élaborer les constituants qui composent ces huiles essentielles sont connues sous le nom de plantes aromatiques, réparties dans un nombre limité de familles, ex : *Myrtacées, Lauracées, Rutacées, Lamiacées, Astéracées, Apiacées, Cupressacées, Poacées, Zingibéracées, Pipéracées, etc.*

Tous les organes végétaux peuvent renfermer des huiles essentielles en particulier les sommités fleuries (Lavande, Menthe). On les trouve aussi dans les écorces (Cannelier), les racines (Vétiver), les rhizomes (Gingembre), les fruits (Anis, Fenouil, Badiane), le bois (Camphrier), les feuilles (Citronnelle, Eucalyptus), les graines (Muscade) et les boutons floraux (clou de Girofle) (Belaiche, 1979 ; Paris et Hurabielle, 1981 ; Bruneton, 1999 ; Ghestem *et al.*, 2001).

Il existe plusieurs méthodes pour extraire les huiles essentielles. Les principales sont basées sur l'entraînement à la vapeur, l'expression, la solubilité et la volatilité. Les plus connues sont la distillation à la vapeur d'eau, l'expression à froid, l'extraction par solvants et par les graisses (Robert, 2000 ; Proust, 2006) et l'extraction au CO<sub>2</sub> en phase supercritique (Pellerin, 1991 ; Wenqtang *et al.*, 2007).

Dans la nature, les huiles essentielles jouent un rôle important dans l'attraction des insectes pour favoriser la dispersion du pollen et des graines ou pour en repousser d'autres. En outre, les huiles essentielles peuvent aussi agir comme antibactériens, antiviraux, antifongiques, insecticides, herbicides, ou peuvent avoir un effet dissuasif sur leur consommation par les

herbivores en réduisant leur appétit pour ces plantes la. Les huiles essentielles ont également un rôle important dans la communication entre les plantes allélopathiques [**Bakkali et al, 2008 ; Ibrahim et al, 2001**].

La détection de certaines de ces propriétés biologiques nécessaires à la survie des plantes a également été la base pour la recherche de propriétés similaires pour le combat contre plusieurs micro-organismes responsables de certaines maladies infectieuses chez les humains et les animaux.

Il est évident que certaines huiles essentielles possèdent une activité anti-inflammatoire. Par exemple, l'huile essentielle de camomille a été utilisée pendant des siècles comme un anti-inflammatoire et aussi pour soulager les symptômes associés à l'eczéma, la dermatite et d'autres irritations prononcées (**Kamatou et al, 2010**). Cependant, il existe d'autres exemples d'huiles essentielles (eucalyptus, de romarin, de lavande, millefolia) ainsi que d'autres plantes (pin, clou de girofle et de myrrhe) qui ont été utilisés en tant que formulations mixtes comme agents anti-inflammatoires (**Darsham et al, 2004**).

L'activité anti-inflammatoire des huiles essentielles peut être attribuée non seulement à leurs activités antioxydantes, mais aussi à leur interaction avec des cascades de signalisation impliquant les cytokines, dans la régulation de facteurs de transcription, ainsi que sur l'expression de gènes pro-inflammatoires (**Miguel, 2010a**).

Les proportions des composants présents dans les huiles essentielles sont très variables. Les principaux composants peuvent constituer jusqu'à 85% des huiles essentielles, tandis que les autres composants peuvent être présents que dans d'infimes quantités (**Miguel, 2010b**).

Les composants des huiles essentielles peuvent être partagés en trois grands groupes :

- **Les terpènes** : monoterpènes et terpènes sesquiterpéniques.
- Les composés aromatiques, ex : alcool cinnamique, coumarine...
- D'autres composés très divers (acides, alcools, aldéhydes, esters...) mais aussi des produits phytosanitaires tels que des pesticides par exemple (**Bourrain, 2013**).

### **VII.3.3. Les terpènes et l'activité anti-inflammatoire**

Dans le règne végétal, les terpénoïdes sont classés dans la catégorie des métabolites secondaires (avec les flavonoïdes et les alcaloïdes) (**Vandermoten et al, 2008**).

Les terpénoïdes représentent le groupe le plus diversifié des métabolites secondaires, végétaux, ils contiennent plus de 50.000 composés de structures diverses, qui sont classés par un certain nombre d'unités isoprène C5 (**Sato et al, 2013**). Selon le nombre de répétition de l'unité de base isoprène, nous avons : hémiterpènes (C5), monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), sesterpènes (C25), triterpènes (C30), tétraterpènes (C40) et polyterpènes (**Vandermoten et al, 2008**).

Seuls les terpènes dont la masse moléculaire est relativement faible (mono et sesquiterpènes) sont rencontrés dans les huiles essentielles (**Bruneton, 1999**) et leur confère un caractère volatil et est à la base de leurs propriétés olfactives (**Pibiri, 2006**).

Les terpènes ont été décrits comme ayant d'importantes activités biologiques, comme analgésiques (**Guimarães et al, 2003 ; Quintans et al, 2013**), anticonvulsivants (**De Sousa et al, 2007**) et cardio-vasculaires (**Silva-Filho et al, 2012**). En outre, l'activité anti-inflammatoire de certains terpènes est décrite dans la littérature, comme le  $\beta$  caryophyllène (**Gertsch et al, 2008**), le citral (**Quintans et al, 2011a**),  $\alpha$ -pinène (**Martin et al, 1993**), le citronellal (**Quintans et al, 2011b**), le limonène (**Hirota et al, 2010**) et surgiol (**Chen et al, 2013**). En fonction de la composition chimique des huiles, ils peuvent agir comme anti-inflammatoire en agissant sur le métabolisme arachidonique, la production de cytokines, ou sur la modulation de l'expression des gènes pro-inflammatoires (**Miguel, 2010a**).

### VII.3.3.1. Effets sur le métabolisme de l'acide arachidonique

Les huiles essentielles de l'aloë vera (*Aloe barbadensis Miller*), de l'anis étoilé (*Illicium verum Hook f.*), de la bergamote (*Citrus aurantium subsp. Bergamia (Risso) Wight & Arn.*), de la feuille de cannelle (*Cinnamomum zeylanicum Blume.*), d'eucalyptus (*Eucalyptus globulus Labill.*), des baies de genièvre (*Juniperus communis L.*), de lavande (*Lavandula officinalis Chaix & Kitt*), du thym (*Thymus vulgaris L.*) de l'ylang-ylang [*ylang-ylang (Lam.) Hook. F et Thomson*], dans lesquelles le limonène, l'acétate de linalyle,  $\beta$ -trans-caryophyllène, le 1,8-cinéole, p-cymène, thymol et eugénol prédominant, a montré de forts effets inhibiteurs de la lipoxigénase (**Wei et Shibamoto, 2010**).

Le 1,8-cinéole, un oxyde de terpène, présents dans de nombreuses huiles essentielles exerce des propriétés inhibitrices sur les leucotriènes (LTB<sub>4</sub>) et des Prostaglandines (PGE<sub>2</sub>), les deux voies du métabolisme de l'acide arachidonique (**Juergens et al, 1998**).

Les huiles de *Torreya nucifera* Siebold et de Zucc, principalement constitué par le limonène,  $\delta$ -3-carène et  $\alpha$ -pinène, sont des un inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ayant des effets inhibiteurs significatifs sur la production de PGE2 (**The Yoon et al, 2009**).

### VII.3.3.2.Effets sur la production de cytokines

Certains auteurs ont signalé que l'huile de l'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* Cheel), dont la composante majeure est le (terpinen-4-ol), a réussi à supprimer la production *in vitro* de TNF- $\alpha$  et de IL-1 $\beta$ , ainsi que l'IL-8, IL-10 et de la PGE2 par des monocytes de sang humain activés par le LPS (**Hart et al, 2000**).

**Caldefie et al. (2006)** ont également fait état de la capacité de l'huile essentielle de cette espèce à supprimer la cytokine pro-inflammatoire IL-2 et à stimuler la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 dans les cellule mononucléaires ( monocytes et lymphocytes) du sang humain périphérique stimulés par la lectine phytohématagglutinine (PHA) à partir de *Phaseolus vulgaris*, cette dernière utilisée également pour stimuler les cellules mononucléaires.

**Hammer et al. (2000)** ont rapporté que l'huiles essentielle de *Taxandria fragrans*, principalement constitués par le 1,8-cinéole,  $\alpha$ -pinène et le linalol, diminue la production des cytokines TNF- $\alpha$  et IL-6.

L'huile essentielle de *Cordia verbenacea*D. C. réduit de manière significative les taux de TNF- $\alpha$ , mais ne réduit pas la production d'IL-1 $\beta$  dans le tissu sous-cutané de la patte de rat qui a reçu une injection de carragénine (**Passos et al, 2007**).L' $\alpha$ -thuyone, l' $\beta$ -thuyone, le camphre et la caryophyllène , principales composantes de l'huile essentielle d'*Artemisia*, sont capables d'inhiber la libération de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6 dans les cellules RAW 264.7 traitées par le LPS (**Yoon et al, 2010**).

Certaines huiles essentielles sont capables d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , certaines d'entre elles, en particulier celles de la citronnelle, du géranium et de la menthe verte et leurs principaux composants (citral, géranol, citronellol et carvone), peuvent également supprimer l'adhérence des neutrophiles induite par le TNF $\alpha$  (**Abe et al, 2003**). Ces huiles essentielles ou leurs principaux composants n'agissent pas directement sur le TNF- $\alpha$ , mais affectent la fonction des neutrophiles en réprimant leur adhésion. Par ailleurs, la citronnelle et le citral, peuvent également supprimer les cytokines pro-inflammatoires l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 (**Sforcin et al, 2009**).

L'effet inhibiteur de certaines huiles essentielles sur la production de cytokines pro-inflammatoires semble être médié par la suppression de l'expression génique de ces cytokines. Certains auteurs, ont constaté que des huiles essentielles supprimaient significativement l'expression de la protéine et de l'ARNm des cytokines dans les cellules stimulées, en supposant donc que l'effet inhibiteur de ces huiles essentielles sur l'expression des cytokines pro-inflammatoires se produit principalement au niveau transcriptionnel (**Dung et al, 2009 ; Yoon et al, 2010 ; Dutra et al, 2009 ; Burkovská et al, 2007**).

L'huile essentielle du thym, essentiellement constitué de p-cymène et du thymol, à des concentrations élevées uniquement (5000 mg / L) inhibe de façon significative l'expression totale de l'ARNm de l'IL-1 $\beta$  dans le côlon de souris dans lequel la colite a été induite par le TNBS, mais n'inhibe pas significativement de l'expression d'IL-6 (**Juhás et al, 2003**).

### VII.3.3.3. Modulation de l'expression des gènes pro-inflammatoires

Comme nous l'avons présenté plus haut, l'oxyde nitrique (NO), les prostaglandines et les cytokines participent aux événements inflammatoires. NO synthétase (NOS) et la cyclooxygénase (COX) catalysent la formation de NO et des Prostaglandines, respectivement. COX-2 et iNOS (**Miguel, 2010a**). Cette dernière catalyse la production d'une grande quantité de NO à partir de L-arginine et de l'oxygène, elle est principalement déclenchée et régulée par une série de voies de signalisation, comprenant celle du facteur nucléaire-kB (NF-kB) et celui du facteur de transcription et des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) (**Yoon et al, 2010**).

L'inhibition de l'activité ou de l'expression de la COX-2 par certains anti-inflammatoires est due à l'interférence avec les mécanismes de signalisation qui régulent le gène de la COX-2, Pour ce dernier, quatre facteurs de transcription, y compris le NF-kB, CCAAT / protéine activatrice de liaison (C / EBP), la protéine activatrice 1 (AP-1) et CRE-binding protein (CREB) ont été identifiés comme régulateurs de la transcription de COX-2 (**Gomes et al, 2008 ; Inoue et al, 1995**).

Le dimère le plus fréquemment activé par la voie NFkB est p65:p50. La translocation de p65:p50 vers le noyau aboutit à la transcription de plusieurs gènes pro-inflammatoires tels que les cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) et les enzymes inductibles (iNOS et COX-2) (**Yoshimura et al, 2006 ; Janssen-Heininger et al, 2000**).

Dans les macrophages et d'autres types de cellules, le LPS active trois sous-classes de MAPK: extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun-terminal kinase (JNK) et p38. Des études ont révélé que certains composés sont capables de supprimer des cytokines pro-inflammatoires et NF-kB, pour inhiber l'expression de la COX-2 et iNOS en inhibant certaines de ces MAPK (**Wadsworth et al, 2001; De-Xing et al, 2005**).

Les huiles essentielles de *Teucrium brevifolia* Schreber et *Teucrium montbretia* Benth. ssp. *Foliumhéliotropique* (Barbey) Davis, inhiberaient efficacement la production de NO induite par le LPS, dans la lignée cellulaire de macrophage RAW 264.7. Le Spathulenol et l'  $\delta$ -cadinene prédominaient dans *Teucrium brevifolia* alors que le carvacrol et l'oxyde de caryophyllène dominaient dans *Teucrium montbretii*. De tels composants se révèlent être d'une grande importance dans l'inhibition de la production de NO, et par conséquent dans l'inhibition de l'inflammation, (**Menichini et al, 2009**).

La production de NO a également été inhibée par l'huile essentielle des écorces du citrus dans les macrophages RAW 264.7 activés par le LPS (**Yang et al, 2009**).

PGE2 n'a été inhibée que dans les cellules macrophages J774.A1 stimulées par le LPS après avoir été traités avec des concentrations élevées de linalol. La même chose a été observée pour l'expression de la COX-2. Le même monoterpène a inhibé la libération de NO, mais n'a pas inhibé l'augmentation de l'expression de l'enzyme iNOS, indiquant que l'activité d'inhibition du linalol affectait principalement l'activité de l'enzyme iNOS (**Paena et al, 2006**).

En plus de son effet inhibiteur remarquable de l'IL-1 $\beta$ , IL-6 et le TNF- $\alpha$ , l'huile essentielle de *Cryptomeria japonica*, inhibe également la production de NO en réduisant la protéine iNOS et l'expression de l'ARNm de iNOS, ainsi qu'une diminution de la PGE2 en raison de la réduction de la protéine COX-2, et de l'expression de l'ARNm de COX-2 (**Yoon et al, 2010**).

Les effets inhibiteurs de l'huile essentielle de *Abies koreana* Silberlocke de Horstmann, principalement constitué d'acétate de bornyle, de limonène et d' $\alpha$ -pinène, sur les médiateurs pro-inflammatoires (NO et PGE2) étaient liés à la modulation de l'expression de iNOS et COX-2 (**Yoon et al, 2009**).

## Chapitre II : Présentation des plantes

### I. *Cedrus atlantica* Manetti

#### I.1. Description générale du genre *Cedrus*

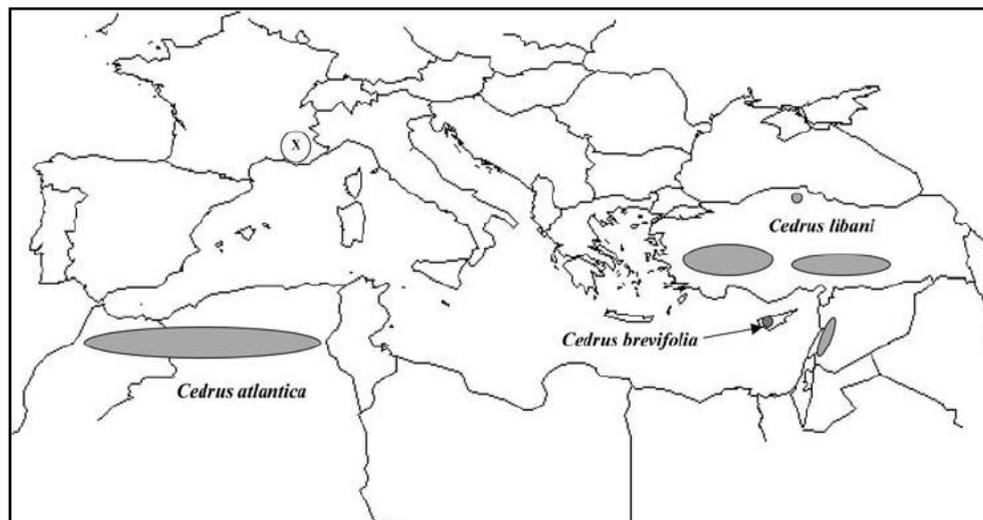
Le genre *Cedrus*, du grec « kedros », est classé parmi les plantes à graines (spermatophytes) et plus précisément les plantes à ovules nues (gymnospermes). Il porte des cônes (*Coniferophyta*) constitués d'écaillés disposées en spirale. C'est par excellence, l'essence noble de l'Afrique du nord et de l'Orient. Sur l'ensemble de leur aire naturelle, les cédraies s'observent entre 1500 et 2600 m d'altitude.

Le genre *Cedrus*, appartient à la famille des *Pinaceae*, comprend plusieurs espèces dont la valeur taxonomique a été longtemps controversée. Tout d'abord intégrés sous une seule espèce (*Cedrus libotamica*), les cèdres ont évolué vers une distinction en quatre espèces qui se répartissent en quatre zones géographiques différentes (figure 8):

- Le cèdre de l'Atlas ou *Cedrus atlantica* Manetti
- Le cèdre du Liban ou *Cedrus libani* A. Rich.
- Le cèdre de Chypre ou *Cedrus brevifolia* Henry.
- Le cèdre de l'Himalaya ou *Cedrus deodara* G. Don (**Agrawal et Rastogi, 1984**)

La première espèce est endémique des montagnes nord africaines. La seconde est présente en Asie mineure, au Liban et en Turquie. La répartition de *Cedrus brevifolia* est plus confidentielle. En effet, elle ne couvre que quelques dizaines d'hectares dans l'île de Chypre. Enfin, *Cedrus deodara* est la plus répandue des espèces, elle peuple une partie de l'Inde, de l'Afghanistan et du Népal (**Toth, 2005**).

Des études récentes montrent que le cèdre de l'Atlas et le cèdre du Liban sont proches et peu différenciés l'un de l'autre, mais se distinguent clairement du cèdre de l'Himalaya et de celui de Chypre (**Panestos et al ; 1992**).



**Figure 8:** Carte de répartition naturelle simplifiée des forêts de *Cedrus* autour de la Méditerranée (Fadi *et al*, 2003)

Nous nous intéresserons plus particulièrement au cèdre de l'Atlas.

## I.2. Le cèdre de l'Atlas

### I.2.1. Généralités

Le cèdre de l'Atlas *Arz el Atlas* en Arabe ou *Bignoun* en berbère, est l'une des espèces économiquement et écologiquement les plus importantes de la montagne méditerranéenne. C'est l'une des espèces protégées en Algérie par décret exécutif n° 93-285 du 23 novembre 1993, fixant la liste des espèces végétales non cultivées protégées.

Le cèdre de l'Atlas, endémique de l'Afrique du Nord (Atlas Algérien, Atlas Marocain et montagnes du Rif) est considéré comme l'essence noble de la région ; il y a occupé une place beaucoup plus vaste qu'aujourd'hui et ses origines remontent avant le début de notre ère. Son pollen a été identifié dans le Hoggar (Pons *et* Quezel, 1958).

Le cèdre de l'Atlas présent en Afrique du Nord couvre une superficie totale de 170 000 hectares et s'adapte à un large éventail de climats variés, s'étendant du semi-aride (Aures), subhumide (moyen Atlas) au per-humide de l'étage montagnard méditerranéen, entre 1500 mètres et 2400 mètres d'altitude (Quezel, 1976). En Algérie son aire de répartition est plus morcelée qu'au Maroc, il se localise aussi bien dans les massifs montagneux du Ouarsenis, que dans les Babors, el Hodna et les Aures (Pujos, 1964 in Derridj, 1990).

Son huile essentielle est constituée en majeure partie de produits sesquiterpéniques d'odeur agréable. Elle a fait l'objet de nombreuses recherches en raison de son utilisation en industrie des parfums, cosmétique et pharmaceutique (Achhal *et al*, 1980).

### I.2.2. Systématique de la plante

La classification botanique du cèdre de l'Atlas est comme suit

**Embranchement** : *Spermatophyta*

**S/ Embranchement** : *Gymnospermae*

**Classe**: *Coniferopsida*

**Ordre** : *Coniferales*

**S/ Ordre** : *Abietoideae*

**Famille** : *Pinaceae*

**Genre**: *Cedrus*

**Espèce**: *Cedrus atlantica* Manetti.

(Thomas, 2013)

### Noms communs (vernaculaires) et synonymes

**Nom berbère** : Bignoun, Ithguel, beguoun, Igdil, Inguel, Iguengen, Iblez, edgeish, abawal, arzaq, larisq.

**Nom arabe**: El Arz, Sdil, Medded.

**Nom anglais** : Atlas Cedar.

La figure 9 représente des photos de l'arbre *Cedrus atlantica* Manetti dans la forêt de Chréa (Blida).



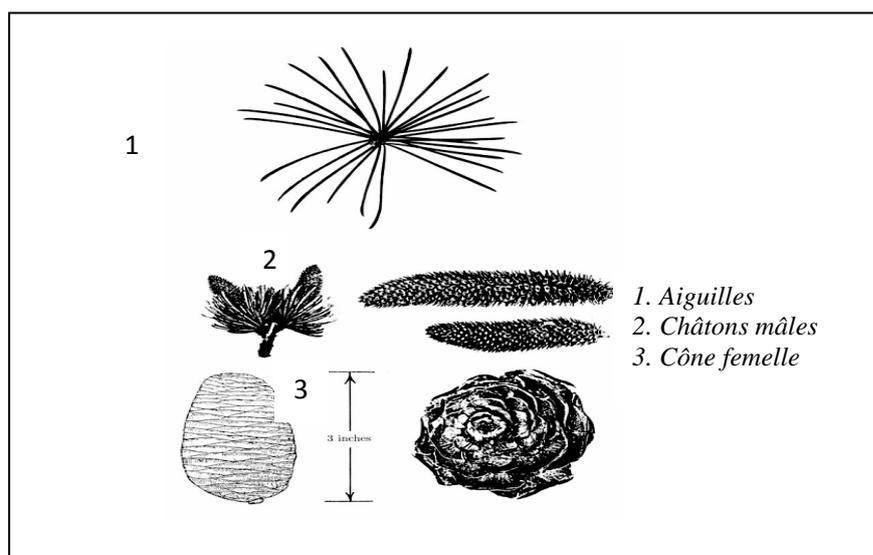
**Figure 9:** *Cedrus atlantica* Manetti, Parc de Chr ea (Mai, 2016)

### I.2.3. Caractères botaniques et dendrologiques

Le cèdre de l'Atlas présente un certain nombre de caractères qui le distinguent des autres conifères :

- **Port :** c'est un arbre de haute taille, dépassant souvent 50 m, et en moyenne 40 m dans les peuplements soit anciens en sol profond, soit serrés. Le port de l'arbre est pyramidal avec un fût droit, une cime régulière et pointue   flèche courb e quand il est jeune ou d'âge moyen. En vieillissant le cèdre diminue sa dominance apicale sur la flèche, il prend alors une forme tabulaire, la partie supérieure de la cime se trouvant ainsi sur un plan presque horizontal, on dit que le cèdre « fait la table » (**Boudy, 1952 ; Toth, 1990**).
- **Racines :** le système racinaire est développé, les racines sont très étendues et ramifiées mais rarement pivotantes, assurant ainsi la stabilité de l'arbre (**Boudy, 1952 ; Toth, 1970**).

- **Ecorce** : lisse et brune quand l'arbre est jeune, l'écorce se couvre de petites écailles grises foncées, avec un aspect écailleux et de crevasses sinueuses quand il est âgé.
- **Feuilles** : jusqu'à 3-4 ans, les feuilles se présentent sous forme d'aiguilles persistantes assez rigides, de 15 à 20 mm de longueur et de couleur variant de vert clair foncé à bleuté. Isolées et soudées à l'écorce sur rameaux longs, elles prennent la forme de rosettes sur rameaux courts (**Boudy, 1952 ; Toth, 1990**).
- **Les organes reproducteurs** : le cèdre est une espèce monoïque, les fleurs mâles et les inflorescences femelles (Figure 10) sont portées par le même arbre mais sur des rameaux différents. La floraison a lieu en automne ; les fleurs mâles sont des chatons cylindriques dressés, de couleur jaune verdâtre ; les fleurs femelles sont des chatons ovoïdes (cônes) dressés, de couleur vert bleuâtre (**Jacamon, 1987 ; Boudy, 1950**).
- **Fruit** : les cônes mûrs sont ovoïdes cylindriques, dressés, déprimés au sommet, de couleur brunâtre, longs de 5-8 cm et composés d'écailles ligneuses et étroitement imbriquées (**Riou-Nivert, 2007**). La fécondation ayant lieu en automne, à l'automne de l'année suivante, le cône est complètement mûr et s'ouvre ainsi, deux ans après la fécondation sous l'action de l'humidité ou suite à une immersion dans l'eau (**Boudy, 1952 ; Toth, 1980**).

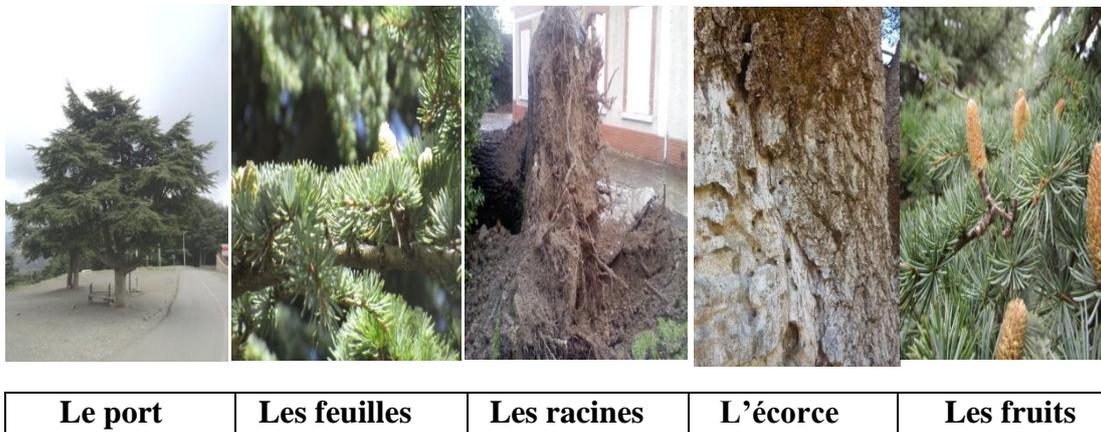


**Figure 10** : Aiguilles et pièces reproductrices du cèdre de l'Atlas (**Arbez et al., 1978**)

- **Graine** : les graines du cèdre sont de grosse dimension (10-15 mm), huileuses, triangulaires, de couleur marron roux et se terminant par une large aile très résineuse, et enveloppées dans une pellicule résineuse protectrice. En raison de leur poids, leur dissémination par le vent est difficile (**Debazac, 1964**).
- **Longévité** : le cèdre est une espèce dont la longévité paraît fabuleuse, puisqu'il peut vivre plusieurs siècles dépassant certainement 600 à 700 ans, il atteindrait 1000 ans et plus (**Chbouki, 1994; Arnaud, 1997**) et peut donner des graines fertiles jusqu'à un âge avancé (**Boudy, 1952**). La longévité des cèdres est due à leur croissance très lente, ils produisent un bois très dur et très résistant même au feu et aux troupeaux et possède une grande faculté de régénération (**Slimani et al., 2014**).

En Algérie, à Theniet- El Had, les vieux arbres vigoureux atteignent des tailles considérables. **Sari (1977) in Khanfouci (2005)** aurait observé des spécimens colossaux dénommés le « Sultan » qui a disparu, mais la « Sultane » a 7 m de circonférence à hauteur d'homme, et « Messaoud » est encore plus volumineux. Ces arbres sont très anciens et dépassent les 300 ans.

Sur la figure 11 sont reportés les différents caractères botaniques de *Cedrus atlantica*.



**Figure 11: Caractères botaniques de *Cedrus atlantica* Manetti (Parc de Chréa)**

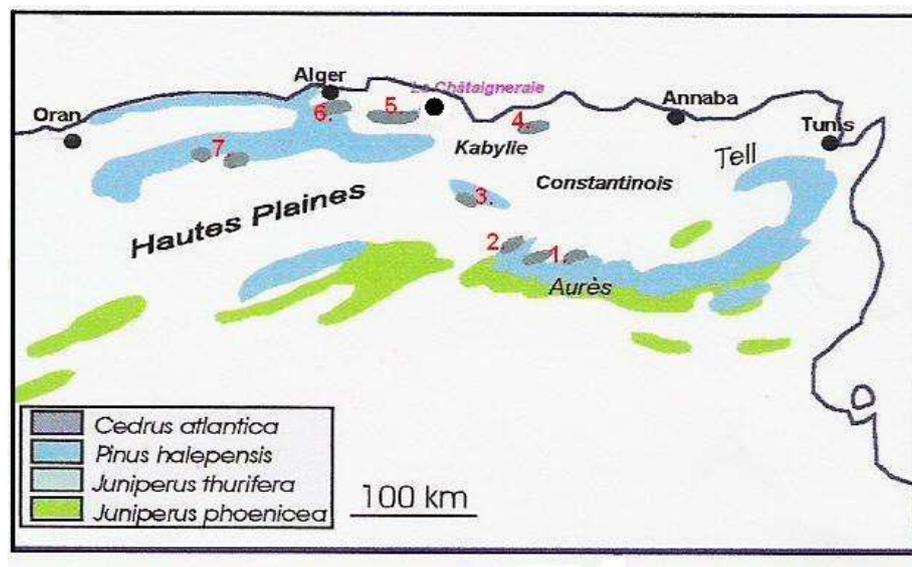
#### **I.2.4. Distribution géographique**

L'aire naturelle du cèdre de l'Atlas se situe en Afrique du Nord ; au niveau de l'Atlas et le Rif marocain ainsi que l'Atlas Algérien.

Le cèdre de l'Atlas se localise dans les zones de montagne entre 1500 et 2000 m où il occupe près de 200.000 hectares en Afrique du Nord dont les 3/4 au Maroc et le reste en Algérie. Il a été introduit en tant qu'espèce de reboisement en France, Italie, Bulgarie et en Russie (Lasram, 1994).

En Algérie, *Cedrus atlantica* est endémique de certaines montagnes. Il se rencontre au Nord-centre et à l'Est, sous forme de cédraies morcelées en plusieurs îlots discontinus de surface inégale. Roche (2006) a établi une carte de répartition (Figure 12) dans laquelle il définit 7 îlots de cédraies modifié par Demarteau (2006).

- l'Atlas Tellien Sublittoral des Babors, Tababors avec 1300 ha et le Djurdjura avec 2 000 ha;
- l'Ouarsenis avec 100 ha, Chréa et Theniet-El-Had avec 1 500 ha ;
- Les monts des Aurès et du Bélezma avec 17000 ha, qui constituent les peuplements les plus importants et les monts du Hodna avec 8000 ha, affectant le faciès sec, du fait de la proximité immédiate du Sahara.



**Figure 12:** Localisation des îlots de *Cedrus atlantica* en Algérie

(Roche, 2006 modifié par Demarteau, 2006)

Le Massif de l'Aurès, 2. Monts de Belezma, 3. Monts du Hodna, 4. Djbel Babor, 5. Massif du Djurdjura, 6. Monts de Blida, 7. Massif de l'Ouarsenis.

## **I.2.5. Utilisations thérapeutiques de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas**

### **I.2.5.1. Importance thérapeutique et cosmétologique**

L'huile essentielle de bois de cèdre est antiseptique, cicatrisante, antifongique, purifiante et relaxante. Son extrait est utilisé en parfumerie et en cosmétologie. En outre, il est prescrit contre la dermatite et l'inflammation de la peau (**Ghanmi et al, 2011**). Selon **Thabrew collaborateurs (2003)**, *Cedrus atlantica*, aurait des effets anti-inflammatoires et analgésiques.

L'huile essentielle de cèdre est surtout utilisée en parfumerie et en cosmétique, par les producteurs de savon de toilette et détergents (**Schaffner, 1993**). Les molécules principales qui la composent sont des hydrocarbures sesquiterpéniques,  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ - himachalène. (**Müller et Oelkers, 1993**). Elle est aussi utilisée à la place de la pyréthrine contre les insectes domestiques et cela en raison de ses propriétés insecticides et de son caractère non toxique pour les mammifères (**Sallé, 1991**).

L'huile essentielle de cèdre est également un fongicide efficace, non-phytotoxique, elle permet de contrôler la détérioration fongique de certaines épices pendant leur stockage (**Maxwell-Hudson, 1995 ; Bouchra et al., 2003**)

Elle possède également une activité antimicrobienne (**Hammer et al., 1999**), antivirale (**Monica et al., 2008**), et molluscicide (**Lahlou, 2003**).

Une récente étude a montré que l'inhalation d'huile essentielle de *Cedrus atlantica* atténuait le comportement de la douleur postopératoire par l'activation des voies descendantes de la modulation de la douleur aigue (**Martins et al, 2015**).

L'huile essentielle aromatique a des propriétés antiseptiques, et elle est largement utilisée dans le traitement des bronchites de la toux et des indigestions. De l'écorce de cèdre sont extraits la cellulose et ses dérivés (**Perrot et Paris, 1971 ; Meftah, 2011**).

### 1.2.5.2. Quelques données ethnobotaniques Algériennes

**El Guetrane**, « **Aassal bignoue** » est un produit de la pharmacopée séculaire Auréssienne, il est extrait de la pyrogénéation du bois de cèdre de l'Atlas (*Cedrus atlantica*). Utilisée depuis toujours à des fins domestiques courantes comme en médecines traditionnelles humaine et vétérinaire, **le miel de cèdre** demeure un produit d'actualité à travers le massif des Aurès. Son extraction artisanale bien que très limitée persiste dans les massifs les plus inaccessibles de **Batna** et surtout de **Khenchela**.

Aâssal bignoue serait réservé aux usages médicaux pour le traitement de certaines infections parasitaires cutanées. Avicenne, dans son traité de médecine, le préconisait pour le traitement des vers parasites du tube digestif. Pour les bergers, il demeure un remède d'actualité contre la gale du mouton, de la chèvre et du chien.

En cas d'angine infantile, presque toutes les grand-mères auréssiennes y recourent en appliquant d'infimes quantités d'aâssal bignoue sur les amygdales de l'enfant malade. La médecine moderne a confirmé aujourd'hui l'efficacité parasiticide de cet extrait naturel séculaire et les dermatologues lui reconnaissent des vertus curatives certaines contre plusieurs infections de la peau. En cosmétologie, il est préconisé surtout pour le raffermissement du cuir chevelu et pour la lutte contre la chute des cheveux.

### 1.2.6. Composition chimique de l'huile essentielle de *Cedrus atlantica manetti*

La composition de l'huile essentielle d'aiguilles de *C. atlantica* de Rabat (Maroc) est dominée par les monoterpènes oléfiniques, l' $\alpha$ -pinène (34%), le  $\beta$ -pinène (32 %) et le myrcène (17%) (**Lahlou, 2003**). Celle de Tichoukt (Maroc) est également dominée par l' $\alpha$ -pinène (14,85 %), suivi de l'himachalène (10,14 %) (stéréochimie non précisée), du  $\beta$ -himachalène (9,89 %), du  $\gamma$ -himachalène (7,62 %) et de la cis- $\alpha$ -atlantone (6,78 %) (**Derwich et al., 2010**).

L'huile essentielle du *C. atlantica* de la forêt de Bainem (Algérie) est, quant à elle, composée de monoterpènes tels que l' $\alpha$ -pinène (18 %) et l' $\alpha$ -terpinéol (7 %) et de sesquiterpènes tels le  $\beta$ -caryophyllène (9 %) et l'oxyde de caryophyllène (10 %) (**Boudarene et al., 2004a**).

Une seule étude a été réalisée sur deux échantillons d'huile essentielle de **graines** de *C. atlantica* d'Algérie (**Boudarene et al., 2004b**). L' $\alpha$ -pinène (37,1 %) est le constituant

majoritaire de l'échantillon provenant du nord-est de l'Algérie, alors que celui provenant d'Algérie centrale a pour composé majoritaire le manoylé (20,7 %). C'est la première fois qu'un diterpène est signalé comme composé majoritaire d'une huile essentielle de cèdre de l'Atlas.

L'huile essentielle de **bois** de cèdre du Maroc est en général largement dominée par les himachalènes, le  $\beta$ -himachalène étant l'isomère majoritaire (41,3 %-46,0 %), suivi de l' $\alpha$ -himachalène (14,4-16,9 %) et du  $\gamma$ -himachalène (10,1-11,2 %) (**Chalchat *et al.*, 1994**).

D'autres sesquiterpènes ont également été signalées comme la (*E*)- $\alpha$ -atlantone (jusqu'à 30,8 %), la déodarone (jusqu'à 7,7 %), l'himachalol (jusqu'à 7,1 %), la (*Z*)- $\alpha$ -atlantone (jusqu'à 5,9 %) et la (*E*)- $\gamma$ -atlantone (jusqu'à 4,2 %) (**Aberchane *et al.*, 2004 ; Satrani *et al.*, 2006**).

L'huile essentielle de bois de cèdre d'Algérie est également riche en sesquiterpènes. En effet, au nord de l'Algérie dans la région de Chréa, le  $\beta$ -himachalène (13,6 %), la (*E*)- $\alpha$ -atlantone (10,8 %) et l'époxyhimachalène (8,7%) sont les composés majoritaires (**Dahoun *et al.*, 1993**). Dans la forêt de Bainem, près d'Alger, l'himachalol (28,1 %) est le composé majoritaire, à côté du  $\beta$ -caryophyllène (6,0 %), de l' $\alpha$ -pinène (5,6 %), du  $\beta$ -himachalène (3,7 %), du  $\gamma$ -himachalène (2,3 %) et de l' $\alpha$ -himachalène (2,1 %) (**Boudarene *et al.*, 2004a**).

## II. *Cupressus sempervirens* L

### II.1. Description générale des cyprès

Le cyprès (famille des Cupressacées) est un genre d'arbres sempervirents, c'est-à-dire à feuillage persistant. Le nom *Cupressus* vient du latin et du Grec «**Kuparissos**», bien que certains auteurs pensent que cela viendrait plutôt de «**Cyprus**» qui indique son origine Chypriote.

Le nombre d'espèces incluses dans ce genre varie selon les auteurs de 16 à 30, voir plus. Le genre *Cupressus* est l'un des multiples genres de la famille des Cupressacées. Sur la base de l'analyse génétique et morphologique, le *Cupressus* est classé dans la sous-famille *Cupressoideae*. Les Cyprès sont très répandus dans les régions tempérées chaudes de l'hémisphère nord, notamment en Amérique du Nord, dans le bassin méditerranéen et en Asie subtropicale à haute altitude (**Rawat et al., 2010**). Ce sont des arbres à feuilles persistantes qui peuvent atteindre jusqu'à 40 m de hauteur.

Trois espèces ont été rapportées comme faisant partie de la flore d'Afrique du Nord, elles forment un agrégat appelé conventionnellement *Cupressus sempervirens* aggr., étant étroitement liées et semblables en apparence externe, elles sont souvent confondues (**Greuter et al., 1984**). Ces espèces agrégées comprennent une espèce endémique du Maroc : *C. atlantica* **Gaussen**, les espèces endémiques de l'Algérie : *C. dupreziana* **A. Camus**, et *C. sempervirens* L (**Touati et al., 2014 ; Zouaghi et al., 2015**), une dernière espèce en Tunisie comprenant trois variétés, *pyramidal*, *horizontalis* et *numidica*, qui diffèrent dans l'orientation de leurs branches (**Neffati et al., 1999**).

Selon **Stewart (1969)**, une seule espèce de *Cupressus* recouvrait à l'origine toute la zone méditerranéenne. La différenciation entre le Cyprès vert, le Cyprès du Tassili et le Cyprès de l'Atlas s'est faite au cours du temps et serait due à l'influence du milieu.

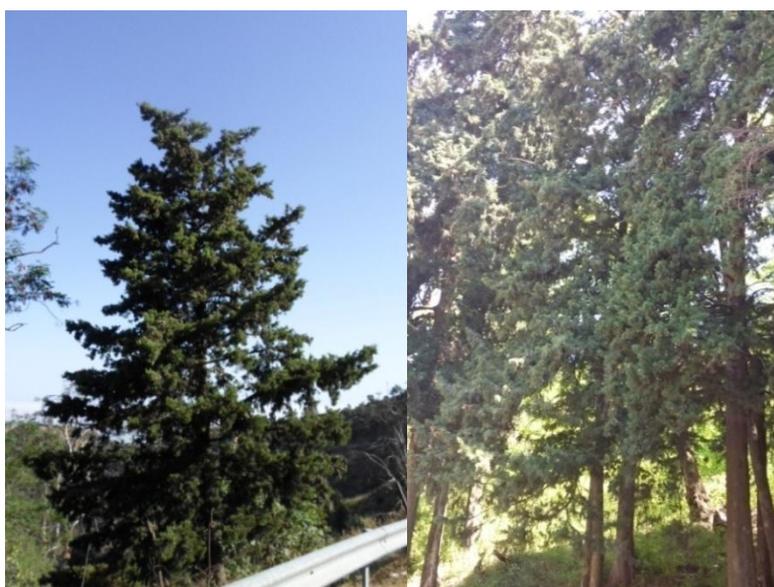
## II.2. Le cyprès vert

### II.2.1. Généralités

Le cyprès commun est un arbre représentatif de la flore méditerranéenne, originaire de l'est du bassin méditerranéen (Iran, Syrie, Chypre), mais cultivé sur tout le pourtour méditerranéen (**Riou-Nivert, 2011**). Cette espèce a été introduite à grande échelle dans toute l'Europe du Sud et l'Afrique du Nord depuis au moins deux millénaires, d'abord par les Grecs de l'Antiquité, puis par les Romains (**Baumann, 1982**). Dans la région méditerranéenne où il est planté pour l'ornementation, c'est une espèce connue sous le nom d'arbre des cimetières, symbole du deuil.

Actuellement, le cyprès contribue à la protection des sols contre les différents types d'érosion (brise vent). Il est retrouvé dans les aires de loisir, c'est donc un élément de reboisement des plus précieux pour l'Afrique du Nord.

*Cupressus sempervirens* L qui signifie « Cyprès toujours vert », *sempervirens* est un mot qui vient du latin « semper » toujours et « virens » qui signifie vert (figure 12), c'est une espèce conifère, un arbre monoïque appartenant à la famille *Cupressaceae*. C'est un grand arbre (généralement de 15 à 20 m de haut, mais qui peut atteindre 30 à 40 m) avec un tronc bien développé (jusqu'à 3 m de circonférence). Ses feuilles sont persistantes, de couleur vert foncé, soit aciculaires (se terminant en pointe chez les jeunes stades) ou à très petites écailles, et qui se chevauchent sur quatre rangs (**Vidakovic, 1991**).



**Figure 13** : *Cupressus sempervirens* L, Parc de Chr ea (Mai, 2016)

### II.2.2. Systématique de la plante

La classification botanique du cyprès vert est comme suit:

<b>Embranchement</b>	<i>Spermaphytes</i>
<b>Sous Embranchement</b>	<i>Gymnospermes</i>
<b>Classe</b>	<i>Pinopsida</i>
<b>Ordre</b>	<i>Pinales</i>
<b>Famille</b>	<i>Cupressaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Cupressus</i>
<b>Espèce</b>	<i>Cupressus sempervirens</i>

(Farjon, 2013)

- **Noms communs (vernaculaires) et synonymes**

- ✓ **Nom français** : cyprès toujours vert, cyprès méditerranéen, cyprès de Florence, cyprès d'Italie, cyprès de Provence, arbre de bienvenue, l'arbre des cimetières.
- ✓ **Nom arabe** : El-sarwe el-akhdar, Bestana, Serouel.
- ✓ **Nom berbère**: Tayda, Azel, Tarut, Tididi.
- ✓ **Nom anglais** : Mediterranean Cypress.
- ✓ **Nom perse** : Zarbin

### II.2.3. Caractères botaniques et dendrologiques

Le cyprès présente un certain nombre de caractères qui le distingue des autres conifères :

- **Catégorie** : c'est un arbre (conifère) à grande longévité, monoïque et thermophile, au tronc rectiligne à l'écorce d'un gris brunâtre, fibreuse et striée verticalement, les rameaux écailleux sont bruns (Becker *et al.*, 1982).
- **Feuillage** : c'est un arbre à feuillage persistant, les feuilles sont sous la forme d'écailles opposées, minces, petites, ovales et pointues, appliquées sur le jeune rameau qu'elles recouvrent lui donnant une teinte d'un vert foncé, mat ; le gland résinifère est peu visible.

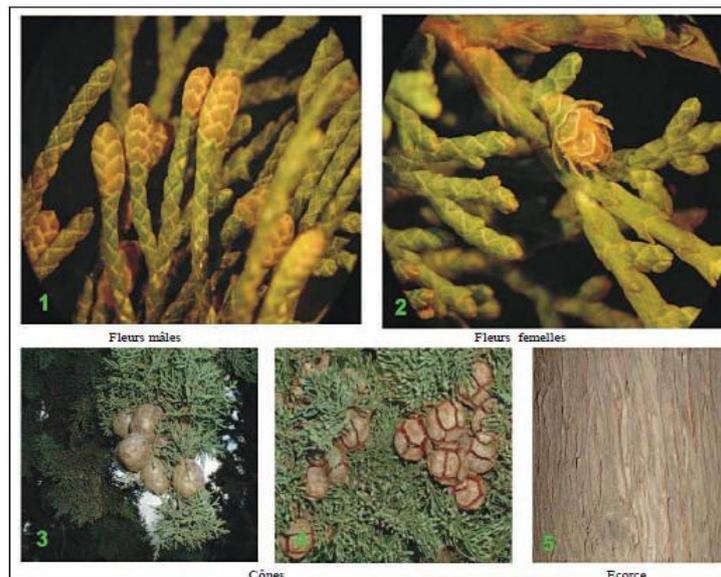
- **Rameaux** : ils sont cylindriques ou légèrement quadrangulaires, de 1mm environ de diamètre, non rudes (figure 14).



**Figure 14:** *Cupressus sempervirens* L (Encyclopédie des plantes médicinales, 2001).

- **Inflorescence** : Les fleurs mâles et femelles sont portées sur le même pied, on retrouve les fleurs à l'extrémité des rameaux. Les chatons mâles jaunes à brun clair chargés en pollen peuvent être allergisants, les chatons femelles globuleux verts sont réunis en bouquet à l'extrémité des jeunes pousses. La floraison a lieu au printemps et les cônes mûrent au printemps suivant (Vidakovic, 1991).
- **Pollen** : les grains de pollen des Cupressacées sont morphologiquement très homogènes. Il est donc impossible de réaliser des déterminations polliniques au niveau du genre ou de l'espèce. Le genre *Cupressus* pollinise abondamment en « février – mars » et a un pouvoir allergisant. La pollinisation est anémogame (pollen transporté par le vent).
- **Cônes (fruit)** : Strobiles, globulaires, verts (3 à 4 cm) et brillants, (figure 15) légèrement mucronées à 6 – 14 écailles ligneuses polygonales d'un brun clair à brun foncé à maturité (tous les deux ans), contenant de nombreuses graines ailées (Camus, 1914).

- **Graines** : Au nombre de 8 à 20 par écaille, brun clair et brillantes, les graines sont de forme irrégulière, entourées d'une aile étroite conduisant à une plantule à deux cotylédons.
- **Tronc** : tronc droit à écorce grisâtre et crevassée, le bois est très dur et imputrescible.
- **Ecorce** : mince et lisse puis crevassée longitudinalement, gris brunâtre; ne s'exfoliant pas.
- **Port** : Cyprès horizontal : branches étalées (ou plus ou moins dressées).  
Cyprès pyramidal : branches dressées formant une cime conique à fusiforme.
- **Taille** : l'arbre a une taille moyenne de 20 à 30 m.
- **Enracinement** : Son enracinement le fixe solidement au sol. Il assure la stabilité de l'arbre (Boudy, 1950).
- **Multiplication** : se fait par semis au printemps après avoir pris soin de conserver les graines au froid durant 3 mois (pour respecter la dormance), le bouturage lui a lieu à la fin de l'été.



**Figure 15** : Cyprès vert (*Cupressus sempervirens L*) (Marcello *et al*, 2004)

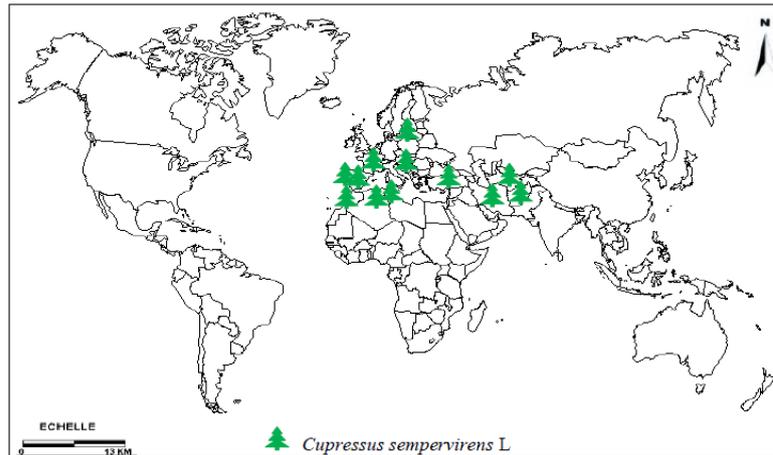
#### II.2.4. Distribution géographique

En raison de sa longue histoire horticulaire dans la région méditerranéenne, la répartition naturelle du cyprès vert est difficile (**Eckenwalder, 2009**). Les peuplements spontanés se produisent dans le sud-ouest du bassin méditerranéen sur plusieurs zones géographiquement éloignées atteignant vers l'est le Caucase et le sud-ouest de l'Iran, à partir du niveau de la mer (Crète) jusqu'à 2 000 m (Turquie) (**Intini, Della Rocca, 2004**).

Divers auteurs attribuent sa distribution originale aux îles de la mer Égée (Crète, Samos, Rhodes, Kos et Symi), ainsi qu'à Chypre, à la Turquie, au Moyen-Orient (Syrie, la Jordanie, le Liban et l'Iran), et au Nord-Est de l'Afrique (Libye, Tunisie) (**Farjon, 2013**). Toutefois des études récentes de classifications génétique et paléobotanique supposent la présence de populations naturelles de Cyprès dans la Méditerranée centrale (**Bagnoli, 2009**).

Une fois établis, les spécimens introduits se sont propagés le long de la côte méditerranéenne, ne formant jamais de vastes peuplements forestiers, mais plutôt de petits bosquets (plus tard considérés comme des peuplements naturalisés) qui se composent généralement d'arbres en forme de colonnes pyramidales (*C. sempervirens* var. *Pyramidalis* Nyman) (**Gaudullot et de Rigo, 2016**). Cependant, dans les aires de répartition naturelles, les arbres poussent en peuplements purs (plus tard dénommés les peuplements naturels), comprenant principalement des arbres dont les branches sont ramifiés horizontalement (*C. sempervirens* var. *Horizontalis* [Mill.] Gord.).

En Afrique du Nord et tout particulièrement en Algérie, il se comporte actuellement comme une essence autochtone, très bien adaptée à nos climats secs. Il en existe deux formes, souvent présentes dans le même lot de plants : la forme *fastigiata* à cime étroitement conique et la forme *horizontalis* à branches étalées (**Letreuch-Belarouci, 1991**) (Figure 16).



**Figure 16 :** Aire de répartition du *Cupressus sempervirens* L (Laarouk, 1998)

### II.2.5. Utilisations thérapeutiques de l'huile essentielle du cyprès

Les huiles essentielles de *C. sempervirens* sont bien connues pour posséder des propriétés anticoagulantes, antiseptiques, astringentes, antispasmodiques, anti-hémorroïdales, anti-diarrhéiques, hypotensives et vasoconstrictrices (Le Floch, 1983 ; Ulusal et al, 2007). Elles auraient aussi une activité anti-inflammatoire (Taha et al, 2007).

Selon les Cahiers de l'Agence du Médicament, le cyprès est traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que « jambes lourdes » et dans la «symptomatologie hémorroïdaire», aussi bien par voie orale qu'en usage local. Il est également utilisé dans les crises hémorroïdaires (Raynaud, 2005).

En effet, appliqué sous forme d'huile essentielle diluée, le cyprès agit sur les varices et les hémorroïdes en fortifiant les vaisseaux sanguins. Un bain de pieds de cônes de cyprès réduit une transpiration excessive. En usage interne, le cyprès agit comme un antispasmodique et un fortifiant général. On le prescrit en cas de coqueluche, contre les quintes de toux. Il soigne également les rhumes, la grippe, les maux de gorge et les douleurs rhumatismales (Encyclopedie des plantes médicinales, 2001).

D'autres études ont démontré que l'huile essentielle de cette plante présentait une activité antimicrobienne (Toroglu, 2007 ; Kassem, 2006) et antifongique (Alfazairy, 2004).

*sempervirens* est largement utilisé aussi en cosmétique dans la parfumerie et la fabrication du savon (Usher, 1974).

### II.2.6. Composition chimique de l'huile essentielle de *Cupressus sempervirens* :

Les composants chimiques d'huile essentielle des rameaux de *Cupressus sempervirens* sont :  $\Delta$ -3 carene (16.49%), sabinène (13.91%),  $\alpha$ -pinène (13.07), terpin-1-èn-4-ol (7.69%), terpinolène (7.13%), limonène (6.28%),  $\gamma$ - terpinène (4.97%), myrcène (4.86%), cédrool (3.62%), acétate di  $\alpha$ -terpenyle (2.98%) (Pierre, 2000).

Les feuilles et les fruits de cette plante sont très riches en tanins et en flavonoïdes, mais ils sont dénués d'alcaloïdes et pauvres en saponines (Emami *et al*, 2004).

Une étude en Algérie a révélé que l'huile essentielle de *C. sempervirens* était composée principalement de:  $\alpha$ -pinene (2.8–44.9%),  $\delta$ -3-carene (31-10.6%) et d'  $\alpha$ -terpinyl acetate (5.5–12.0%) (Chanegriha *et al*, 1997).

Une autre étude a montré que les huiles essentielles isolées à partir des feuilles de *Cupressus sempervirens* L par distillation à la vapeur, récoltés dans la région de Tlemcen étaient principalement composées d'hydrocarbures monoterpéniques (75,7%), avec l' $\alpha$ -pinène comme constituant majeur (60,5%), et le cédrool (8,3%) s'est avéré être le deuxième constituant le plus important (Mazari *et al*, 2010).

**PARTIE**  
**EXPERIMENTALE**

## I. Objectif

Le cèdre est largement utilisé en médecine traditionnelle séculaire Auressienne, dans le traitement de plusieurs pathologies en particulier à composante inflammatoire. Le cyprès quant à lui est utilisé en usage externe pour traiter les rhumes de cerveau, la toux et la bronchite (**a guide to medicinal plants in north Africa, 2005**).

Très peu d'études ont été menées sur ces plantes, et aucune n'a concerné l'étude des propriétés anti-inflammatoires de leurs huiles essentielles.

Le présent travail a eu par conséquent comme objectif d'étudier d'une part, l'innocuité des huiles essentielles extraites de *Cedrus atlantica* Manetti (Cèdre de l'Atlas) et *Cupressus sempervirens* (Cyprès) récoltés tous les deux dans la région de Chréa (Blida) durant le mois de Mai 2015 et 2016, par la réalisation d'un test de toxicité aigüe et d'explorer d'autre part, leur potentielle activité anti-inflammatoire.

L'ensemble de l'étude expérimentale a été réalisée au niveau du Laboratoire de Recherche « Santé et Productions Animales », à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire.

## II. Matériel & Méthodes

### II.1. Matériel

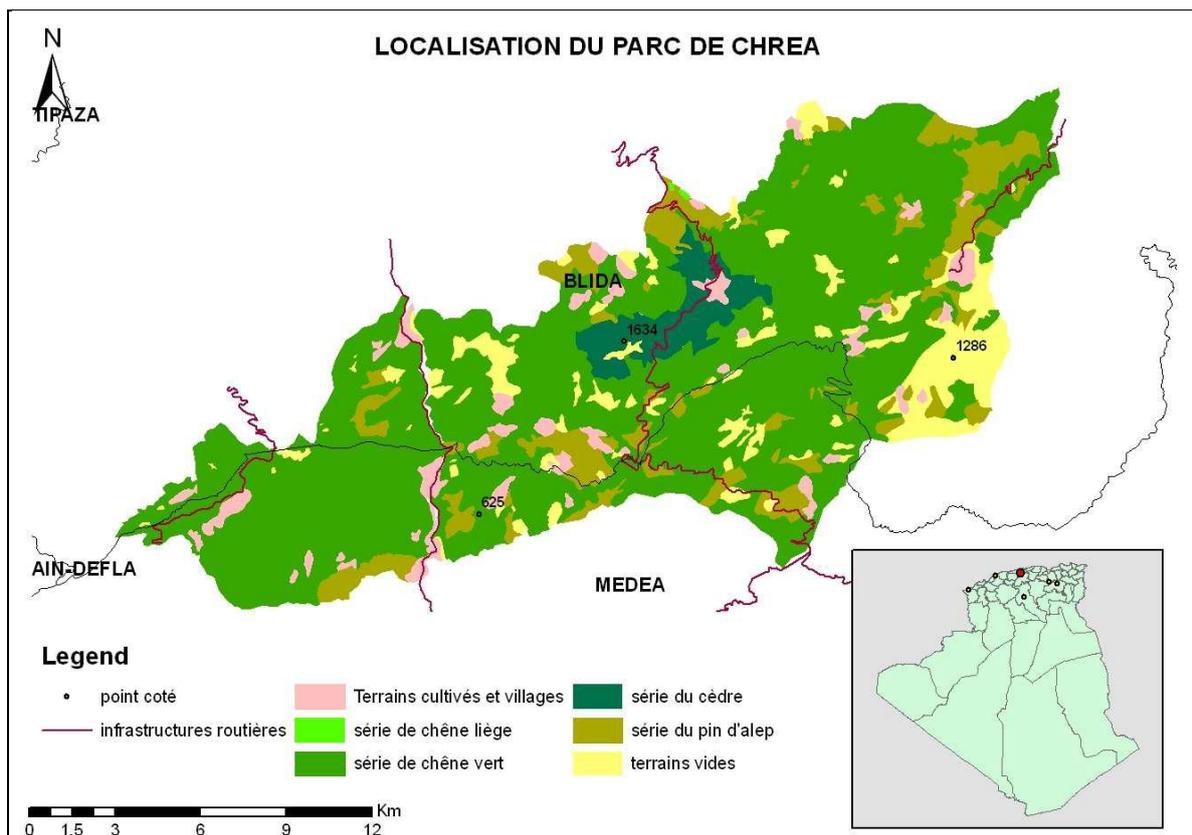
#### II.1.1. Matériel végétal

Les écorces de cèdre (figure 1) ainsi que les cônes de cyprès (figure 2) ont été récoltés durant les mois de mai 2015 et mai 2016, dans le Parc National de Chréa, classé dans le réseau des réserves de la Biosphère par le programme MAB de l'UNESCO en 2002, situé à 1500 m d'altitude et à 50 kilomètres d'Alger (figure 3).



**Figure 1:** Ecorces de *Cedrus atlantica* Manetti

**Figure 2 :** Cônes de *Cupressus sempervirens*



**Figure 3:** Localisation géographique de la région de récolte : « Parc National de Chréa » (FAO, 2012)

Les spécimens récoltés des deux plantes étudiées ont été séchés à température ambiante, dans un endroit sec et aéré, à l'abri de la lumière.

Leur identification a été réalisée par le Département de Botanique de l'Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie d'El-Harrach.

### II.1.2. Matériel animal

L'étude de la toxicité aigüe et des propriétés anti-inflammatoires des huiles essentielles extraites des deux plantes a été réalisée sur des souris mâles albinos de souche NMRI (figure 4), fournies par l'Institut Pasteur d'Alger, pesant entre 25 et 28 g, qui ont été réparties à raison de cinq souris par lot. Les souris ont reçu une alimentation à base de granulés (La Ration®) et de l'eau du robinet *ad libitum*. Elles étaient hébergées dans des conditions d'ambiance contrôlées (température de 20 à 24°C, humidité de 50 % et une photopériode n'excédant pas 10 heures).

Les souris ont été acclimatées aux conditions d'ambiance du laboratoire de recherche SPA, pendant 15 jours précédant la réalisation des essais. Elles ont été ensuite, identifiées et soumises à une diète hydrique 12 heures avant les expérimentations.



**Figure 4:** Souris albinos de souche NMRI (photo personnelle)

### **II.1.3. Instruments, consommables et réactifs**

Le matériel et l'ensemble des réactifs, consommables utilisés pour les extractions et les activités biologiques sont reportés en annexe 1.

## **II.2. Méthodes**

### **II.2.1. Extraction des huiles essentielles**

#### **II.2.1.1. Préparation de la matière végétale**

L'écorce de cèdre a été broyée à l'aide d'un marteau puis au mortier, les cônes de cyprès ont été décongelés la veille et ont également été broyés.

#### **II.2.1.2. Extraction par hydrodistillation**

L'extraction des huiles essentielles de l'écorce de cèdre et des cônes de cyprès, a été réalisée par hydrodistillation au moyen d'un dispositif d'extraction de type Clevenger (Figure 5) selon la technique décrite dans la Pharmacopée Européenne 6<sup>e</sup> édition, 2008. Il s'agit de la méthode la plus simple et de ce fait la plus anciennement utilisée, l'avantage de cette technique réside en l'abaissement de la température de distillation ; les composés sont donc entraînés à des températures beaucoup plus basses que leur température d'ébullition, ce qui évite leur décomposition (Carnat, 1998) et pour sa simplicité de mise en œuvre, son coût réduit et l'absence de solvant organique.

Le principe de la technique repose sur l'entraînement à la vapeur d'eau des constituants volatils des produits bruts. La vapeur détruit la structure des cellules végétales et libère les molécules qu'elles contiennent entraînant les plus volatiles en les séparant du substrat cellulosique.

Après séchage et broyage de la matière sèche, le matériel végétal est pesé (2000 g d'écorces de *Cedrus atlantica*, 1000 g de *Cupressus sempervirens*) puis immergé directement dans un ballon en verre, rempli d'eau distillée placé sur une source de chaleur (chauffe ballon). Le tout est ensuite porté à ébullition. Les vapeurs hétérogènes sont condensées par passage dans un réfrigérant, les gouttelettes ainsi produites s'accumulent dans le tube rempli auparavant d'eau

distillée et l'huile essentielle se sépare de l'hydrolat par simple différence de densité. L'huile essentielle étant plus légère que l'eau, elle surnage l'hydrolat (figure 6).

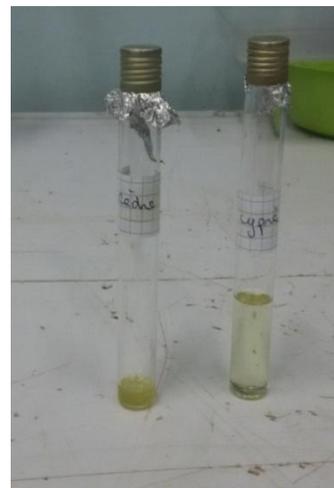
L'opération d'extraction se prolonge trois heures après récupération de la première goutte de distillat. L'huile ainsi obtenue est récupérée puis traitée par un déshydratant, le sulfate de sodium, afin d'éliminer le peu d'eau susceptible d'avoir été retenue dans l'huile. Elle est enfin conservée dans des flacons en verre ambré bien scellés à température basse (+ 4 °C).



**Figure 5** : Dispositif d'extraction de type Clevenger



**Figure 6**: Huile essentielle de *Cedrus atlantica* dans l'ampoule à décanter



**Figure 7**: Huiles essentielles récoltées *Cedrus atlantica*, *Cupressus sempervirens*

### II.2.1.3. Détermination des rendements d'extraction

Le rendement d'extraction de l'huile essentielle est défini comme le produit du rapport entre la masse d'huile essentielle obtenue et la masse de matériel végétal traitée. Le rendement est calculé par la formule suivante :

$$\text{Rdt}\% = \text{M}/\text{M0} \times 100$$

*Rdt%* : Rendement des huiles essentielles.

*M* : Masse d'huile essentielle récupéré (g).

*M0* : Masse de matière végétale sèche (g)

### II.2.2. Etude des activités biologiques

Une première étude de toxicité aiguë orale des huiles essentielles de *Cedrus atlantica* et de *Cupressus sempervirens* a été réalisée sur souris avant d'étudier leur activité anti-inflammatoire.

#### II-2.2.1. Etude de la toxicité aiguë

- **Principe**

Les tests de toxicité aiguë des huiles ont été réalisés selon la méthode décrite par la ligne directrice de l'Organisation de Coopération Economique et de Développement (OCDE) n°425 (2008).

Elle permet d'évaluer les effets toxiques qui apparaissent dans un laps de temps court de 1 à 14 jours, après l'administration d'une dose unique d'une substance donnée.

- **Essai limite à 2 000 mg/kg**

Il s'agit d'un essai séquentiel réalisé sur 5 animaux au maximum. Une dose expérimentale de 2000 mg/kg, est administrée à un animal. S'il meurt, l'essai principal est réalisé afin de déterminer la DL50. Si l'animal survit, on traite quatre animaux supplémentaires suivant une séquence, de telle sorte qu'un total de cinq animaux soit testé. Cependant, si trois animaux meurent, l'essai limite s'achève et l'essai principal est effectué.

La DL50 est considérée comme supérieure à 2000 mg/kg, si au moins trois animaux survivent. Si un animal meurt de façon inattendue à un moment tardif de l'étude, et si d'autres survivent, il convient d'arrêter le traitement et d'observer tous les animaux afin de voir si d'autres animaux vont également mourir au cours d'une période d'observation similaire.

Les morts tardives sont comptabilisées de la même façon que les autres morts.

#### a) Matériel biologique

L'étude a été réalisée sur 15 souris albinos de la souche NMRI de sexe mâle pesant en moyenne 25 g et réparties en 3 lots de 5 souris chacun: lot témoin, Lot HE Cyprès, Lot HE Cèdre.

#### b) Protocole

Une dose unique de chaque huile à tester est administrée par voie orale, par gavage à l'aide d'une sonde gastrique (figure 8). La dose est calculée en fonction du poids corporel moyen à jeun des animaux.

Pour l'administration, chaque huile essentielle a été diluée dans 0,5 ml d'huile neutre et administrée à la dose de 2g/kg. Les souris ont été ensuite privées de nourriture pendant 4 heures après l'administration du produit.



**Figure 8:** Administration par gavage à une souris à l'aide d'une sonde gastrique (photo personnelle)

**c) Observation du comportement des animaux**

Les animaux ont été observés individuellement, au moins pendant les 4 premières heures suivant l'administration de l'échantillon, en établissant une fiche d'observation, puis quotidiennement durant une durée de 30 minutes sur une période d'observation de 14 jours, afin de noter toute modification du comportement des souris, les symptômes manifestés ainsi que les mortalités. Une attention particulière a été apportée à la manifestation de tremblements, convulsions, salivation, diarrhées, léthargie, sommeil et coma.

**d) Etude de l'évolution pondérale des souris**

Les souris sont pesées immédiatement avant l'essai et ensuite au 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jour.

**e) Prélèvement d'organes**

Une autopsie a été effectuée sur les animaux morts pendant l'expérience ainsi que sur les survivants, tout en notant toutes les modifications pathologiques macroscopiques sur les différents organes, ces derniers ont été lavés et pesés (figure 9).



**Figure 9** : Prélèvement et pesée des organes

*a. Prélèvement des organes ; b .Pesée des organes*

### II.2.2.2. Etude de l'activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire des huiles essentielles de *Cedrus atlantica* et de *Cupressus sempervirens* a été évaluée par le test de LEVY, qui consiste en l'injection sous l'aponévrose plantaire de la patte de la souris de la Carragénine (mucopolysaccharide sulfaté extrait d'une algue marine), induisant une réaction inflammatoire qui peut être réduite par un produit anti-inflammatoire (**Winter et al. 1962**). L'étude a porté sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire à différentes doses des deux huiles essentielles.

- **Protocole expérimental**

Un effectif de 40 souris mâles de souche NMRI pesant en moyenne 26 g a été réparti en 8 lots de 5 souris chacun, les souris ont été privées de nourriture et d'eau 12 heures avant l'expérimentation.

#### a. Prétraitement par les huiles essentielles

Une heure avant l'injection de la carragénine, les souris reçoivent par gavage intra-gastrique (0,5 ml par souris) à l'aide d'une sonde gastrique les différentes suspensions à tester comme suit:

**Lot témoin:** ayant reçu de l'huile neutre.

**Lot standard :** ayant reçu la solution de Diclofénac (50 mg/kg) dissoute dans du NaCl (0,9%).

**Lots traités** (3, 4, 5, 6, 7, 8) : ayant reçu respectivement les doses 50, 100 et 200 mg/kg des huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* dissoutes dans de l'huile neutre (Tableau 1).

Après une diète hydrique de 12 heures, une dose unique du produit à tester a été administrée par voie orale aux souris de chaque lot, le volume final à administrer était compris entre 0,5 ml et 1 ml selon la dose.

**Tableau 1** : Tableau récapitulatif des traitements administrés aux différents lots de souris

Lot	Produit à tester	Dose
Lot 1 (témoin)	Huile neutre	0.5 ml
Lot 2 (standard)	Diclofénac de sodium	50 mg / kg
Lot 3	HE. <i>Cupressus sempervirens</i> (1)	50 mg/ kg
Lot 4	HE. <i>Cupressus sempervirens</i> (2)	100 mg/ kg
Lot 5	HE. <i>Cupressus sempervirens</i> (3)	200 mg/ kg
Lot 6	HE. <i>Cedrus atlantica manetti</i> (1)	50 mg/ kg
Lot 7	HE. <i>Cedrus atlantica manetti</i> (2)	100 mg /kg
Lot 8	HE. <i>Cedrus atlantica manetti</i> (3)	200 mg /kg

**HE** : huile essentielle

#### b. Induction de l'inflammation

Une heure après l'administration des traitements, un volume de 0,05 ml d'une solution de carragénine à 1 % a été injecté sous l'aponévrose plantaire de la patte arrière gauche, à tous les animaux inclus dans le protocole expérimental (figure 10).



**Figure 10:** Injection sub-plantaire de la carragénine à 1%

### c. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

- **Mesure de l'œdème**

#### 1. **Méthode 1. Mesure du diamètre de la patte**

Le diamètre de la patte est mesuré, à l'aide d'un micromètre digital 1 heure avant et 1, 3 et 6 heures après induction de l'œdème (Figures 11 et 12)



**Figure 11:** Apparition de l'œdème



**Figure 12 :** Mesure du diamètre de l'œdème  
à l'aide du pied à coulisse digital

- **Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG)**

Le pourcentage d'augmentation (% AUG) de l'œdème est calculé pour chaque lot de souris selon la formule ci-dessous (Ndiaye *et al.*, 2006) :

$$\% \text{ AUG} = \frac{(Dn - D0) \times 100}{D0}$$

*D0*

*Dn* : Diamètre de la patte la n<sup>e</sup> heure après l'injection de la carragénine.

*D0* : Diamètre de la patte avant l'injection de la carragénine.

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

Le pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème est calculé pour chaque lot de souris traitées par rapport au lot témoin en appliquant la formule mathématique ci dessous (Ndiaye *et al.*, 2006):

$$\% \text{ INH} = \frac{(\% \text{ AUG témoin} - \% \text{ AUG traité}) \times 100}{\% \text{ AUG témoin}}$$

**2. Méthode 2. Mesure du poids de la patte**

Après sacrifice des animaux par dislocation cervicale à la 6<sup>e</sup> heure, les pattes postérieures ont été prélevées à hauteur de l'articulation (Figure 13) et pesées à l'aide d'une balance analytique.



**Figure 13:** Prélèvement des pattes postérieures

**Calcul du pourcentage d'augmentation du poids de la patte (%AUG)**

Le pourcentage d'augmentation des poids de la patte (% d'œdème) a été calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ d'AUG} = \frac{\text{poids de la patte gauche} - \text{poids de la patte droite} \times 100}{\text{Poids de la patte droite}}$$

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

La valeur du pourcentage de réduction de l'œdème chez les souris traitées par rapport aux témoins a été calculée en utilisant la formule ci dessous :

$$\% \text{ INH} = \frac{(\% \text{ AUG témoin} - \% \text{ AUG traité}) \times 100}{\% \text{ AUG témoin}}$$

**d) Etude histopathologique**

Une étude histopathologique des pattes arrière a été réalisée au terme des expérimentations au niveau du service d'Anatomie Pathologique de l'ENSV, selon le protocole ci-dessous :

**1. Fixation**

Les pattes gauches des souris sacrifiées ont été conservées dans du formol à 10 % pour faire l'objet d'une étude anatomo-pathologique.

**2. Déshydratation et éclaircissement**

Après fixation, les pattes ont été coupées en petits morceaux puis déposées dans des cassettes en plastique. Après rinçage à l'eau, ces pièces ont été déshydratées par six incubations successives d'une heure chacune dans de l'alcool éthylique de concentrations croissantes (70 à 100°).

Les tissus déshydratés ont été baignés deux fois pendant une heure dans le toluène, afin d'éliminer d'une part, toute trace d'alcool utilisé pour la déshydratation et pour éclaircir les pièces d'autre part.

**3. Inclusion dans la paraffine et confection des blocs**

Les cassettes ont été baignées durant une nuit dans un bain de paraffine fondue par chauffage réglée à la température de (56° - 58°C). Le lendemain, elles ont été coulées dans un moule métallique ou Barres de LEUCKART contenant de la paraffine liquide, qui infiltre alors toute la pièce. Après refroidissement, la pièce prélevée se retrouve incluse dans un bloc de paraffine dur.

#### **4. Réalisation des coupes**

Les blocs formés ont été débités à l'aide d'un microtome, afin d'obtenir des coupes plus ou moins fines (5 microns d'épaisseur). Les coupes réalisées ont été déposées dans un bain d'eau tiède (40°C), péchés par une lame étiquetée et numérotée en suite séchée sur une plaque chauffante, puis laissées à sécher dans l'étuve pendant une heure à 37°C.

#### **5. Déparaffinage et hydratation**

Pour les débarrasser de la paraffine, les lames ont été baignées dans 2 bains successifs de toluène pendant 5 minutes chacun, suivi de 3 bains successifs d'éthanol de degré décroissant (100%, 90% et 80%) pendant 3 minutes chacun, puis rincées pendant 1 minutes avec de l'eau distillée.

#### **6. Coloration et déshydratation**

Afin de mettre en évidence spécifiquement les différentes structures tissulaires et cellulaires, les lames ont été incubées dans un bain d'hématoxyline pendant 7 minutes, puis rincées pendant 5 minutes à l'eau courante, suivi d'un bain d'éosine de 10 minutes, puis rincées rapidement avec de l'eau.

Une étape de déshydratation a été réalisée après coloration. Les lames ont été immergées dans trois bains d'éthanol à des concentrations croissantes (80°, 90°, 100°) pendant 2 minutes chacun, puis dans deux bains de toluène de 2 à 3 minutes chacun, suivi finalement d'un séchage à l'étuve.

#### **7. Le montage**

Après déshydratation, les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique l'Eukitt qui est un baume d'inclusion. La « lame » est ainsi prête à être observée au microscope optique.

## **8. Observation microscopique**

L'observation microscopique a été réalisée à l'aide d'un microscope optique aux grossissements x 20 et x40.

### **II.2.3. Etude statistique**

La significativité des différences observées a été étudiée en appliquant le test d'analyse de variance ANOVA pour les petits échantillons, en utilisant le logiciel Statview 5.0 (SAS inc).

L'analyse de la significativité des différences observées par les deux méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire a été réalisée par le test de Student.

Les résultats ont été exprimés par la moyenne de 5-6 souris  $\pm$  SEM (erreur type).

### III. Résultats & Discussion

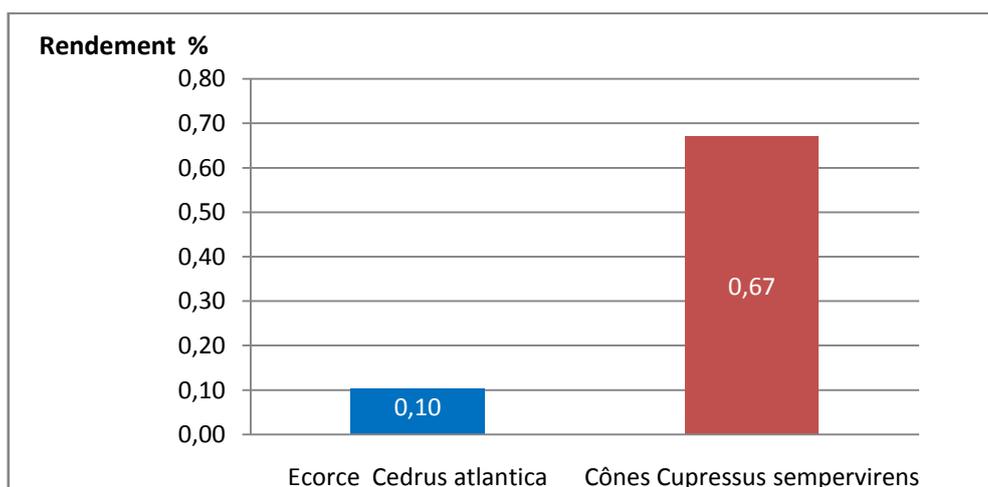
Le présent travail a eu pour objectif d'effectuer une première étude préliminaire d'évaluation de l'innocuité et des propriétés anti-inflammatoires de *Cupressus sempervirens* et *Cedrus atlantica*, tous deux largement utilisés en médecine traditionnelle.

#### III.1. Rendement de l'extraction des huiles essentielles

L'extraction par hydro-distillation des écorces de cèdre pendant 3 heures, a permis l'obtention d'une huile essentielle de couleur jaune-brun à brune, d'odeur citronnée et boisée.

Celle des cônes de cyprès a produit une huile essentielle de couleur jaune pâle d'odeur fraîche boisée et résineuse.

Les rendements moyens en huiles essentielles représenté dans la figure 14 sont exprimés en quantité d'huile (g) obtenue pour 100 g de matière végétale sèche (m/m).



**Figure 14 :** Rendement d'extraction des huiles essentielles des écorces de *Cedrus atlantica* et des cônes de *Cupressus sempervirens* (%)

Les échantillons étudiés ont fourni un rendement de **0,1%** à partir des **écorces de cèdre**. Ces valeurs sont bien plus élevées que celles obtenues par **Boudarene et al (2004a)** à partir du bois de cèdre de la forêt de Bainem en Algérie (rendement de 0,05%).

Au Maroc, **Chalchat et al (1994)** ont obtenu un meilleur taux d'extraction (0,7%) à partir de la sciure de bois de *Cedrus atlantica*.

Ces taux restent faibles comparativement à ceux obtenus à partir des feuilles de *Cedrus atlantica*, qui sont de 1,2% pour les échantillons prélevés à Ouled Yacoub dans la région des Aures (Est de l'Algérie), et de 1,7% pour ceux originaires de la région de Tala Guilef dans le Djurdjura (Centre de l'Algérie) (Boudarene *et al.*, 2004b).

L'extraction de l'huile essentielle des **cônes de cyprès** a permis d'obtenir un taux de **0,67%**. Ces valeurs sont assez proches de celles obtenues par Amri *et al* (2013) en Tunisie **0,65 %**. Le rendement obtenu est meilleur que celui obtenu en Algérie dans la région de Bainem par Zouaghi *et al* (2015) à partir respectivement de cônes avec un taux de 0,34 % et des feuilles (0,26 %) de *Cupressus sempervirens* (Mazari *et al*, 2010).

En revanche, en Iran, Emami *et al* (2006) ont obtenu un rendement plus faible que ce soit à partir des cônes ou des feuilles *Cupressus sempervirens*, avec des taux respectifs de **0,1%** et de **0,3%**.

Ces variations de rendement, peuvent dépendre de nombreux facteurs (zone géographique de collecte, stade de croissance, conditions climatiques, technique d'extraction, etc..)

## III.2. Etude des activités biologiques

### III.2.1. Etude de la toxicité aiguë

L'innocuité des doses d'huiles essentielles testées a été préalablement vérifiée par la mise en œuvre d'une étude de toxicité aiguë sur modèle souris.

#### a) Mortalité et signes de toxicité

L'étude de la toxicité aiguë des huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* a été réalisée par l'administration orale d'une prise d'une dose unique de 2000 mg/kg à des souris mâles. Ces dernières ont été observées pendant 4 heures le premier jour du traitement et 30 minutes tous les jours pendant 14 jours. Les résultats du dénombrement de mortalité et de l'observation de troubles symptomatologiques éventuels ont été reportés sur le tableau ci-dessous.

**Tableau 2 :** Evaluation des signes de toxicité aigüe après administration des huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica*.

Manifestations cliniques	Lot <i>Cupressus sempervirens</i>	Lot <i>Cedrus atlantica</i>	Lot Témoin
Mortalité	0/5	0/5	0/5
Coma	/	/	/
Convulsion	/	/	/
Désorientation/ tremblements	/	/	/
Saignement	/	/	/
Rythme respiratoire	Normal	Normal	Normal
Diarrhée ou constipation	/	/	/
Aspect des selles et des urines	Normal	Normal	Normal
Comportement anormal	/	/	/
Aspect général	Normal	Normal	Normal

(/) : Rien à signaler.

Pendant toute la durée de l'étude de toxicité aigüe, les souris des lots ayant reçu 2000 mg/Kg d'huile essentielle de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* n'ont présenté aucun comportement anormal (absence de diarrhée, de constipation, de mouvements non coordonnés ou de détresse respiratoire).

Aucune modification n'a été constatée dans l'aspect général des souris (pilosité, peau, état des yeux, des oreilles et de la bouche), encore moins un changement dans la nature des selles ou

des urines. Ces données permettent de conclure que les huiles essentielles étudiées ne sont pas toxiques à la dose de 2000 mg/kg administrée par voie orale.

Toutes les souris ont survécu au terme du 14<sup>e</sup> jour de l'étude de la toxicité aiguë, les doses létales 50 (DL50) des huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* peuvent être considérées comme largement supérieures à 2000 mg/kg.

Selon l'échelle de toxicité décrite par **Hodge et Sterner (1949)**, un extrait avec une DL50 orale supérieure à 2000 mg/kg du poids corporel, est considéré comme étant légèrement ou presque pas toxique. Un essai ultérieur de toxicité à la dose de 5000 mg/kg permettrait de le confirmer. Néanmoins, des valeurs de la DL50 de l'huile essentielle de *Cedrus atlantica* par voie orale chez le rat, et par voie dermique chez le lapin dépassant les **5 g/kg** ont déjà été rapportées par **Moreno (1974)** et confirment l'innocuité des doses retenues lors de notre étude. Par ailleurs, l'étude de toxicité aiguë de l'huile essentielle de feuilles de *Cupressus lusitanica* sur souris a rapporté une DL50 de **6,33 g/kg** de poids corporel (**Teke et al, 2013**).

#### b) Impact pondéral

Le Tableau 3 présente les moyennes  $\pm$  SEM des poids des trois lots de souris enregistrés à J0, J7 et J14 après administration.

**Tableau 3** : Evolution pondérale des souris durant le test de toxicité aiguë

Lots	Poids corporel (g)		
	J 0	J 7	J 14
<i>Cupressus sempervirens</i>	26 $\pm$ 0,57 <sup>a</sup>	28 $\pm$ 0,94 <sup>a</sup>	27 $\pm$ 1,58 <sup>a</sup>
<i>Cedrus atlantica</i>	25,4 $\pm$ 0,4 <sup>a</sup>	29 $\pm$ 0,54 <sup>a</sup>	29,4 $\pm$ 0,87 <sup>a</sup>
Témoin	24,6 $\pm$ 0,4 <sup>a</sup>	28,8 $\pm$ 0,86 <sup>a</sup>	31 $\pm$ 1,94 <sup>a</sup>

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM, n=5.

Les résultats obtenus montrent une augmentation progressive du poids corporel des souris pour les trois lots expérimentaux. Avant le traitement, le poids moyen des souris des différents lots est compris entre  $24,6 \pm 0,4$  g et  $26 \pm 0,57$  g. Après une semaine, le poids a augmenté pour atteindre des valeurs allant de  $28,25 \pm 0,94$  g à  $29 \pm 0,54$  g. A la fin de la 2<sup>ème</sup> semaine, les souris étudiées atteignaient un poids de  $27 \pm 1,58$  g à  $31 \pm 1,94$ g.

Une légère perte de poids pour le lot *Cupressus sempervirens* a été observée. Néanmoins les différences observées sont statistiquement non significatives ( $p > 0,05$ ).

Ces résultats montrent que les souris témoins et traitées ont présenté une évolution normale de leur poids corporel, et que les huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* à la dose de 2 g/kg n'ont eu aucun impact toxicologique sur l'évolution pondérale des souris.

### c) Masse relative des organes

L'examen macroscopique des organes prélevés sur les souris sacrifiées à J14 (figure 15), n'a montré aucune différence de la taille, de l'aspect morphologique et de la couleur des organes des souris des lots traités par l'huile essentielle de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* à la dose de 2000 mg/kg versus lot témoin.



**Figure 15** : Aspect macroscopique des organes (reins, foie, rate, cœur et poumon) des souris des trois lots expérimentaux (photo personnelle)

Les résultats de la pesée des organes sont représentés sur le tableau 4 :

**Tableau 4** : Poids moyen des organes des animaux sacrifiés lors de l'étude de la toxicité aigüe

Lots	Poids des organes (g)					
	Cœur	Poumon	Reindroit	Rein gauche	Rate	Foie
<i>Cupressus sempervirens</i>	0,18±0,020 <sup>a</sup>	0,20±0,016 <sup>a</sup>	0,21±0,019 <sup>a</sup>	0,21±0,018 <sup>a</sup>	0,15±0,016 <sup>a</sup>	1,57±0,160 <sup>b</sup>
<i>Cedrus atlantica</i>	0,21±0,020 <sup>a</sup>	0,23±0,011 <sup>a</sup>	0,26±0,007 <sup>a</sup>	0,24±0,006 <sup>a</sup>	0,19±0,027 <sup>a</sup>	2,02±0,164 <sup>b</sup>
Témoin	0,19±0,020 <sup>a</sup>	0,25±0,027 <sup>a</sup>	0,22±0,025 <sup>a</sup>	0,21±0,027 <sup>a</sup>	0,17±0,017 <sup>a</sup>	1,87±0,111 <sup>b</sup>

Chaque valeur représente la moyenne ± SEM, n=5.

Les résultats qui portent des lettres différentes sont significativement différents

L'analyse de la variance n'a pas permis de déceler de différence significative ( $p > 0,05$ ) quant à la variation des poids moyens des organes des souris témoin et celles traitées par les huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et *Cedrus atlantica* à la dose de 2 g/kg.

Le rein et le foie sont les deux organes intervenant dans la détoxification des substances toxiques, ils sont généralement les plus susceptibles d'être altérés (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**). Aucun de ces deux organes n'a présenté chez les souris traitées, d'hypotrophie, ni d'hypertrophie comparés à ceux du groupe témoin, cela confirme davantage la non toxicité des huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* aux doses administrées

L'ensemble des paramètres étudiés montre que les doses testées d'huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* sont dépourvues de toxicité aigüe avec une DL50 supérieure à 2000 mg/Kg.

### III.2.2. Activité anti-inflammatoire

L'étude de l'activité anti-inflammatoire des huiles essentielles des cônes de *Cupressus sempervirens* et des écorces de *Cedrus atlantica* a porté sur la réduction de l'une des manifestations accompagnant la réaction inflammatoire qui est la formation de l'œdème dans les tissus enflammés. Par conséquent, nous avons choisi le modèle de l'œdème aiguë de la patte de souris induit par l'injection de carragénine. Cette méthode est largement utilisée pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des substances (**Winter et al., 1962**). Cette technique a été retenue en raison de sa simplicité d'exécution, de sa rapidité d'induction des symptômes caractéristiques de l'inflammation (développement de l'œdème dans l'heure qui suit l'injection, avec un effet maximal au bout de 6 heures) et également en raison de sa reproductibilité.

La carragénine est un agent phlogogène qui implique la migration cellulaire et l'exsudation du plasma. La réaction inflammatoire induite est caractérisée par une réponse biphasique avec la formation d'un œdème marqué, qui implique une réaction graduelle et complexe (**Winter et al., 1962**). La première phase qui se produit lors de la 1<sup>ère</sup> heure d'injection, est en partie due au traumatisme de l'injection et également aux médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, la sérotonine et la bradykinine (**Crunkhorn et Meacock, 1971**). Les prostaglandines (PGs) jouent un rôle majeur dans le développement de la deuxième phase de la réaction et leur action est évaluée environ à la 3<sup>e</sup> heure (**Di Rosa, 1972**). L'inflammation est maintenue également par la libération d'oxyde nitrique (deuxième phase) produit par l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS). Tandis que le système du complément fonctionne tout au long du processus (**Di Rosa et al., 1971**). Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et les extraits végétaux inhibent l'œdème induit par la carragénine en bloquant la production des médiateurs lors de la première et de la deuxième phase.

Le Diclofénac, utilisé comme produit de référence est un anti-inflammatoire non stéroïdien, il réduit l'inflammation, en empêchant la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclooxygénases (COX1 et COX2) (**Chiolero et al., 2000**). Les pourcentages élevés d'inhibition par le Diclofénac de l'œdème inflammatoire constatés après la 3<sup>e</sup> heure, confirment cet effet.

L'évaluation du taux d'augmentation et du taux d'inhibition de l'œdème a été réalisée grâce à deux méthodes :

a) **Méthode 1 : Mesure du diamètre de la patte**

Le diamètre de la patte a été mesuré, à l'aide d'un micromètre digital 1h avant et 1h, 3h et 6h après l'induction de l'œdème.

Le tableau ci-dessous, présente les pourcentages moyens d'augmentation et d'inhibition de l'œdème obtenus pour les différents lots de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* ainsi que ceux du lot contrôle et du lot Diclofénac en fonction du temps.

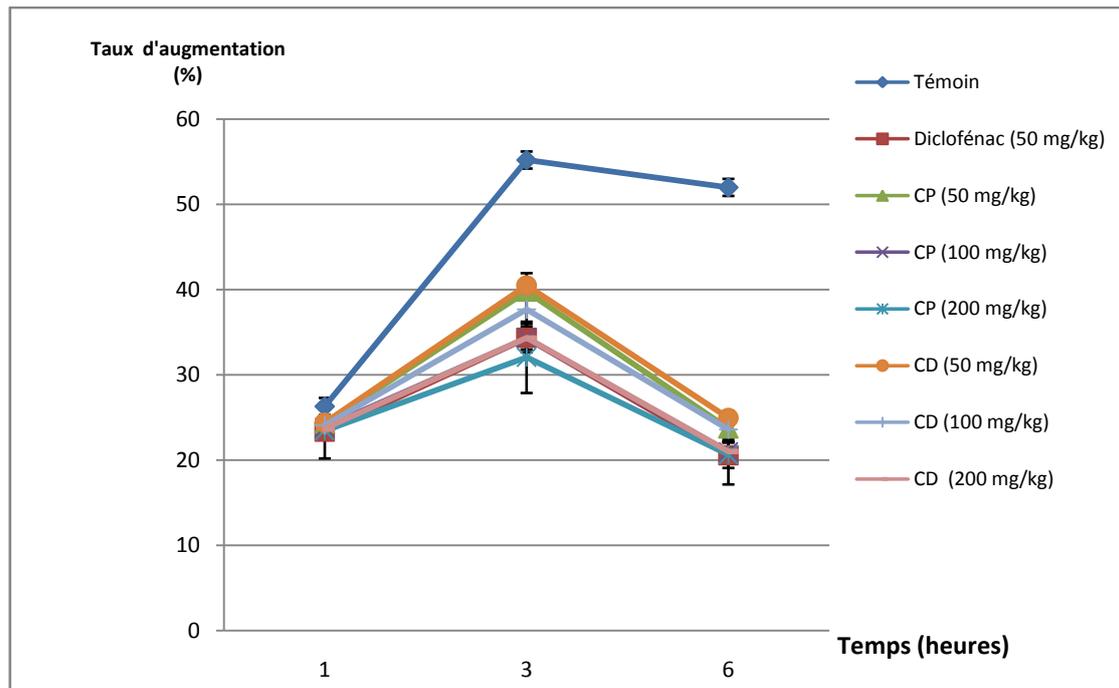
**Tableau 5** : Taux d'augmentation et d'inhibition (%) de l'œdème inflammatoire des différents lots en fonction du temps (mesure du diamètre de la patte)

Lots	Taux d'augmentation (%)			Taux d'inhibition (%)		
	1h	3h	6h	1h	3h	6h
<b>Lot 1 : Contrôle</b>	26,30±7,01 <sup>a</sup>	55,20±3,71 <sup>c</sup>	51,99±3,32 <sup>c</sup>	-	-	-
<b>Lot 2 : Diclofénac (50mg/kg)</b>	23,33±3,13 <sup>a</sup>	34,31±1,66 <sup>b</sup>	20,57±1,48 <sup>a</sup>	11,26±3,02 <sup>a</sup>	37,84±3,52 <sup>c</sup>	60,43±3,61 <sup>d</sup>
<b>Lot 3 : CP (50mg/kg)</b>	24,29±0,53 <sup>a</sup>	39,76±0,65 <sup>b</sup>	23,71±1,22 <sup>a</sup>	7,63±2,01 <sup>a</sup>	27,96±1,17 <sup>b</sup>	54,39±2,49 <sup>d</sup>
<b>Lot 4 : CP (100mg/kg)</b>	23,83±0,89 <sup>a</sup>	34,31±1,33 <sup>b</sup>	20,96±1,19 <sup>a</sup>	9,36±3,38 <sup>a</sup>	37,83±2,41 <sup>c</sup>	59,68±2,30 <sup>d</sup>
<b>Lot 5 : CP (200mg/kg)</b>	23,44±0,41 <sup>a</sup>	32,06±4,18 <sup>b</sup>	20,62±3,47 <sup>a</sup>	10,85±1,57 <sup>a</sup>	41,92±7,57 <sup>c</sup>	60,32±6,68 <sup>d</sup>
<b>Lot 6 : CD(50 mg/kg)</b>	24,38±0,44 <sup>a</sup>	40,49±1,44 <sup>b</sup>	24,93±0,77 <sup>a</sup>	7,28±1,69 <sup>a</sup>	26,65±2,62 <sup>b</sup>	52,05±1,48 <sup>d</sup>
<b>Lot 7 : CD (100mg/kg)</b>	24,09±0,52 <sup>a</sup>	37,68±3,10 <sup>b</sup>	23,61±2,03 <sup>a</sup>	8,40±1,99 <sup>a</sup>	31,74±5,63 <sup>b,c</sup>	54,59±3,92 <sup>d</sup>
<b>Lot 8 : CD (200mg/kg)</b>	23,67±0,55 <sup>a</sup>	34,32±0,95 <sup>b</sup>	20,99±1,17 <sup>a</sup>	9,97±2,12 <sup>a</sup>	37,83±1,72 <sup>b,c</sup>	59,61±2,25 <sup>d</sup>

Chaque valeur représente la moyenne ± SEM, n=5,

CP : *Cupressus sempervirens* (cônes), CD : *Cedrus atlantica* (écorce).

Les résultats qui portent des lettres différentes sont significativement différents



**Figure 16 :** Evolution de l'œdème inflammatoire en fonction du temps chez les différents groupes (mesure du diamètre de la patte)

L'analyse des résultats obtenus montre que toutes les souris traitées par la carragénine ont développé un œdème inflammatoire au niveau de la patte (figure 16), visible dès la première heure avec des taux d'augmentation similaires chez les différents lots ( $p > 0,05$ ).

L'augmentation de l'œdème a atteint un pic à la **3<sup>e</sup> heure** pour l'ensemble des lots étudiés, puis a diminué sans pour autant disparaître complètement à la **6<sup>ème</sup> heure**.

Cette augmentation était significativement plus élevée à la **3<sup>e</sup> heure** chez le groupe contrôle, avec un maximum de **55,20 ± 3,71 %** comparativement aux autres groupes traités ( $p < 0,05$ ).

Les pourcentages d'augmentation de l'œdème des groupes traités par les huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg étaient respectivement de 39,76 ± 0,65%, 34,31 ± 1,33%, 32,06 ± 4,18%, celles des groupes traités aux huiles essentielles de *Cedrus atlantica* aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg étaient similaires, avec des valeurs respectives de 40,49 ± 1,44%, 37,68 ± 3,10%, 34,32 ± 0,95%. Les résultats obtenus étaient statistiquement comparables à ceux obtenus dans le lot traité par le Diclofénac avec un taux de 34,31 ± 1,66% ( $p > 0,05$ ) (figure 16).

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte de la souris à la **6<sup>e</sup> heure** s'est révélé être significativement plus important ( $p < 0.05$ ) chez le lot témoin comparé aux autres lots traités avec un taux de **51,99±3,32%**.

L'analyse statistique des résultats obtenus montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les taux d'augmentation des différents lots traités et celui du lot Diclofénac ( $p > 0,05$ ).

L'analyse statistique des résultats de l'activité anti-inflammatoire a montré que les pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire induit par les trois doses de l'huile essentielle de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica*, variaient en fonction du temps de façon significative ( $p < 0.05$ ) (tableau 5).

Les résultats obtenus montrent que l'administration du Diclofénac et des deux huiles essentielles aux doses de 100 mg/kg et de 200 mg/kg, une heure avant l'injection de la carragénine, réduisait l'œdème à partir de la 3<sup>e</sup> heure du traitement. Cette réduction était significativement plus importante que celle induite par les doses de 50 mg/kg ( $p < 0.05$ ).

A la **6<sup>e</sup> heure**, le pourcentage de réduction de l'œdème par le Diclofénac était de **60,43 ± 3,61 %** et une efficacité tout aussi marquée a été rapportée chez tous les autres lots traités. L'analyse de variance réalisée, a révélé qu'il n'y avait pas de différence significative ( $p > 0,05$ ) entre les différents lots traités et le lot ayant reçu l'anti-inflammatoire de référence.

Les résultats obtenus démontrent que les huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* réduisent de façon appréciable l'œdème induit par la carragénine, avec une efficacité comparable à celle du Diclofénac, anti-inflammatoire de référence.

## **b) Méthode 2 : Mesure du poids de la patte**

Afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des deux huiles essentielles, la pesée des pattes droites et gauches des différents lots a été effectuée à l'aide d'une balance analytique après avoir procédé à la coupe des pattes à hauteur de l'articulation.

Le tableau ci-dessous, reprend les pourcentages moyens du taux d'augmentation et d'inhibition de l'œdème inflammatoire obtenus chez les différents lots suite à la pesée des pattes des souris au bout de 6 heures de temps.

**Tableau 6:** Taux d'augmentation et d'inhibition de l'œdème inflammatoire après 6 heures.

Lots	Taux d'augmentation de l'œdème (%)	Taux d'inhibition de l'œdème (%)
Lot 1 : Contrôle	50,68±2,02 <sup>a</sup>	-
Lot 2 : Diclofénac (50mg/kg)	16,45±2,14 <sup>b</sup>	67,19±4,22 <sup>a</sup>
Lot 3 : CP (50mg/kg)	17,82±2,12 <sup>b</sup>	62,87±3,61 <sup>a</sup>
Lot 4 : CP (100mg/kg)	17,33±0,91 <sup>b</sup>	65,30±1,80 <sup>a</sup>
Lot 5 : CP (200mg /kg)	16,37±1,25 <sup>b</sup>	67,68±2,47 <sup>a</sup>
Lot 6: CD (50 mg/kg)	20,87±1,60 <sup>b</sup>	59,11±3,16 <sup>a</sup>
Lot 7: CD (100mg/kg)	19,78±1,42 <sup>b</sup>	61,12±2,81 <sup>a</sup>
Lot 8 : CD (200mg/kg)	17,99±1,30 <sup>b</sup>	64,37±2,56 <sup>a</sup>

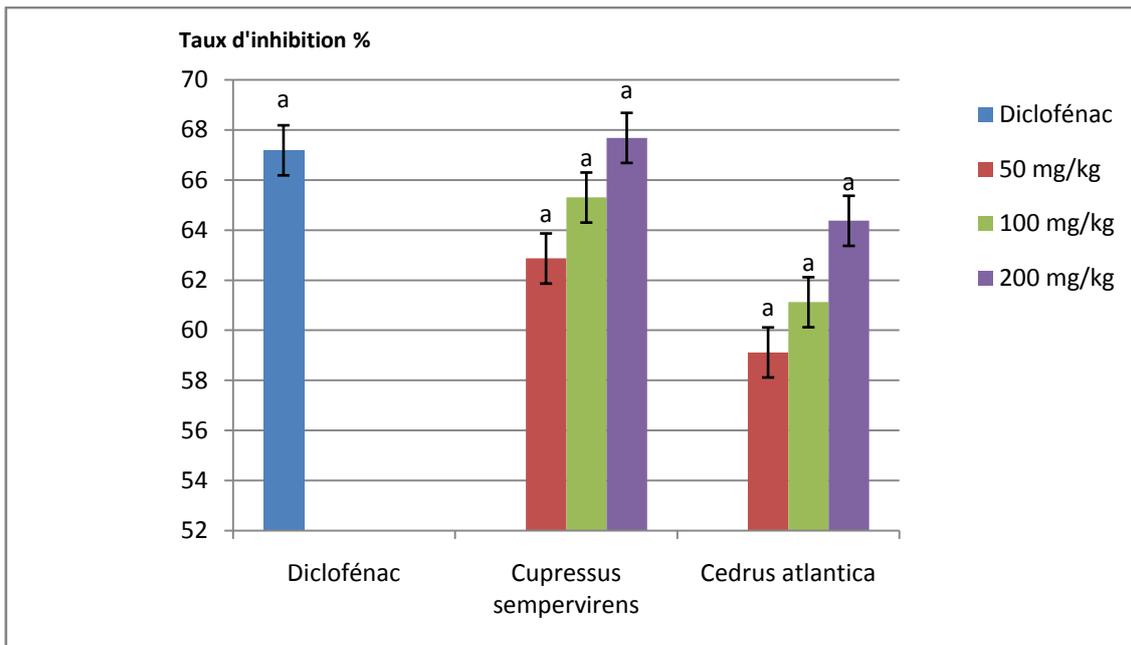
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM, n=5

Les résultats qui portent des lettres différentes sont significativement différents

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte de la souris 6 heures après l'administration des différents traitements s'est révélé être significativement plus important chez le lot témoin (tableau 6) comparé aux autres lots traités avec un taux de **50,68±2,02%**.

L'analyse statistique des résultats obtenus montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les taux d'augmentation des différents lots traités et celui du lot Diclofénac ( $p>0,05$ ).

La figure ci-dessous, présente les pourcentages moyens des taux d'inhibition de l'œdème inflammatoire obtenus chez les différents lots à la 6<sup>e</sup> heure post traitement.



Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM,  $n=5$ .

Les résultats qui portent des lettres différentes sont significativement différents.

**Figure 17 :** Taux d'inhibition de l'œdème inflammatoire des différents lots à la 6<sup>e</sup> heure.

Les résultats obtenus par les deux essais anti-inflammatoires montrent que les huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica*, réduisent de façon appréciable l'œdème induit par la carragénine et ce de manière dose dépendante. L'inhibition de l'œdème induite par ces huiles était statistiquement comparable à celle obtenue avec le Diclofénac.

### c) Comparaison des deux méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire

Une analyse statistique par le test de Student a permis de vérifier la concordance des résultats obtenus à la 6<sup>e</sup> heure, lors des essais anti-inflammatoires mis en œuvre par mesure du diamètre des pattes et celui de leur pesée ( $p>0,05$ ) (Tableau 7).

**Tableau 7:** Taux d'inhibition de l'œdème inflammatoire des différents lots à la 6<sup>e</sup> heure.

Lots	Taux d'inhibition de l'œdème(%)	
	Diamètre des pattes	Pesée des pattes
<b>Lot 2 : Diclofénac (50mg/kg)</b>	60,43±3,61 <sup>a</sup>	67,19±4,22 <sup>a</sup>
<b>Lot 3 : CP (50mg/kg)</b>	54,39±2,49 <sup>a</sup>	62,87±3,61 <sup>a</sup>
<b>Lot 4 : CP (100mg/kg)</b>	59,68±2,30 <sup>a</sup>	65,30±1,80 <sup>a</sup>
<b>Lot 5 : CP (200mg /kg)</b>	60,32±6,68 <sup>a</sup>	67,68±2,47 <sup>a</sup>
<b>Lot 6: CD (50 mg/kg)</b>	52,05±1,48 <sup>a</sup>	59,11±3,16 <sup>a</sup>
<b>Lot 7: CD (100mg/kg)</b>	54,59±3,92 <sup>a</sup>	61,12±2,81 <sup>a</sup>
<b>Lot 8 : CD (200mg/kg)</b>	59,61±2,25 <sup>a</sup>	64,37±2,56 <sup>a</sup>

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM, n=5.

Les résultats qui portent des lettres différentes sont significativement différents.

L'analyse statistique a révélé qu'il n'y avait pas de différence significative ( $p>0.05$ ) entre les résultats des deux méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire.

L'administration des huiles essentielles des cônes de *Cupressus sempervirens* et des écorces de *Cedrus atlantica* aux doses de 50, 100 et 200 mg /kg, a permis de réduire de manière significative l'œdème induit par la carragénine dès la 3<sup>e</sup> heure.

La plus forte inhibition de l'œdème a été observée au cours des phases tardives de l'inflammation (6<sup>e</sup> heure) pour les deux huiles et à toutes les doses. L'activité inhibitrice exercée par les huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et *Cedrus atlantica* était similaire à celle observée chez le groupe traité par le Diclofénac (50 mg/kg). Cela suggère que l'action inhibitrice de ces deux huiles s'exercerait d'avantage dans les phases tardives de l'inflammation, en agissant sur les cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) conduisant à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (essentiellement celle de la PGE2).

Cette action pourrait être médiée par le **bêta-himachalène** aux propriétés anti-inflammatoires rapportées par **Lenfeld et al (1986)**. Ce sesquiterpène a été retrouvé de manière relativement importante dans l'huile essentielle de bois de cèdre d'Algérie (13,6 %) ainsi que la (*E*)- $\alpha$ -

atlantone (10,8 %) (**Dahoun et al., 1993**). Ce dernier, doué de propriétés anti-inflammatoires est également retrouvé dans l'huile essentielle de *Cedrus atlantica*, en association avec le  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -atlantone (**Saab et al., 2005**).

Cette propriété anti-inflammatoire a également été décrite pour **l'himachalol** ainsi que d'autres sesquiterpènes retrouvés dans l'huile essentielle de *Cedrus deodora*. L'activité anti-inflammatoire était également obtenue aux doses de 50 et 100 mg/kg sur le modèle de l'œdème aigüe de la patte de souris induit par l'injection de la carragénine avec respectivement des taux de 57,67% et 64,02% à la 3<sup>e</sup> heure (**Shinde et al., 1999**). Ce même auteur rapporte également lors d'une autre étude, une activité immuno-modulatrice par inhibition des réponses immunitaires humorale et à médiation cellulaire (**Shinde et al., 1998**).

Selon **Baylac (2003)**, l'huile essentielle de *Cedrus atlantica* exercerait également son activité anti-inflammatoire, en inhibant la 5-lipoxygénase.

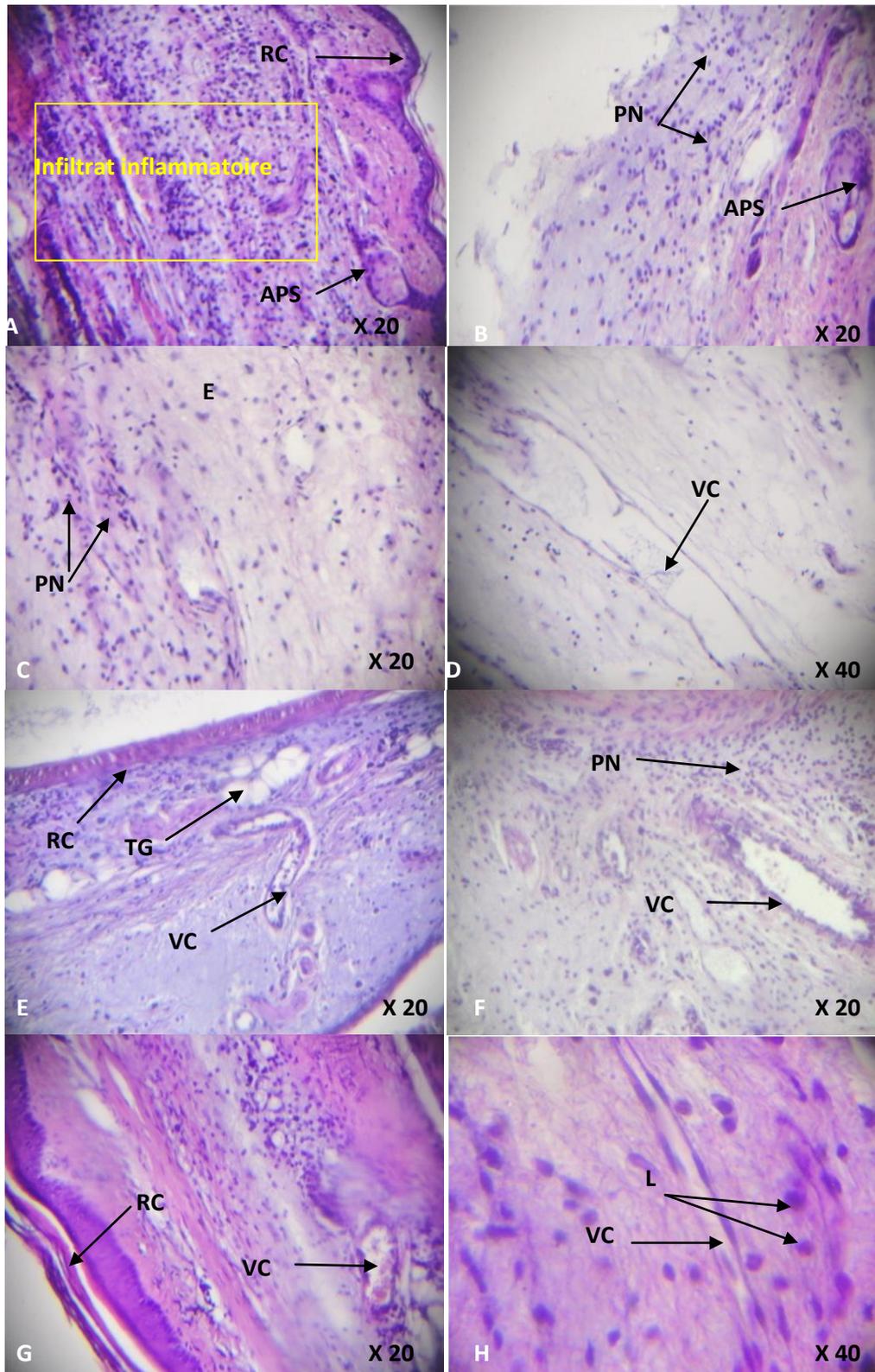
L'huile essentielle extraite à partir des cônes de *Cupressus sempervirens*, est réputée efficace contre l'inflammation (**Dhanabal et al., 1999**). Elle est composée majoritairement pour l'essence de la région de Bainem d' **$\alpha$  pinène** (20,3%) (**Zouaghi et al., 2015**), qui serait responsable de l'activité anti-inflammatoire observée lors de la présente étude (**Martin et al., 1993 ; Zhou et al., 2004 ; Bae et al., 2012**).

#### **d) Résultats de l'étude histopathologique**

La lecture microscopique des coupes histologiques des pattes des souris (figure 18) du groupe témoin rapporte un infiltrat inflammatoire intense polymorphe avec présence de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes associé à de l'œdème.

Chez les souris traitée par le Diclofénac, un infiltrat inflammatoire persistant est noté mais d'intensité moindre par rapport au témoin.

De même, l'examen anatomopathologique des pattes des souris traitées par les huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica* aux doses de 50 et 100 mg/kg, a révélé un infiltrat inflammatoire léger à modéré avec persistance de l'œdème mais de moindre intensité. A la dose de 200 mg/kg, l'infiltrat inflammatoire est moins intense avec une population inflammatoire moins dense, accompagné d'une résorption importante de l'œdème comparé au lot témoin.



A : Témoin, B : Standard, C : Cyprès 50mg/kg, D : Cyprès 100mg/kg, E : Cyprès 200mg/kg, F : Cèdre 50 mg/kg, G : Cèdre 100mg/kg, H : Cèdre 200mg/kg., RC : revêtement cutané, VC : vaisseau congestif, L : lymphocytes, PN : polynucléaires, TG : tissu graisseux, APS : annexes pilosébacés.

**Figure 18** : Coupes histologiques des pattes de souris des différents lots (essai carragénine).

L'étude histopathologique confirme que l'injection de la carragénine induit une réaction inflammatoire aigüe qui se traduit microscopiquement par une dilatation des petits vaisseaux leur engorgement d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent. L'œdème inflammatoire se traduit par un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif. Cet effet est plus important chez les souris non traitées (groupe contrôle). La lecture histologique a mis en évidence un infiltrat inflammatoire persistant mais moins important chez les différents lots traités avec l'huile essentielle de *Cupressus sempervirens* ainsi que celle de *Cedrus atlantica* avec les trois doses (50,100 et 200 mg/kg) avec une résorption de l'œdème plus marquée à la dose de 200 mg/kg pour les deux huiles essentielles.

#### IV. Conclusion & Perspectives

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont largement prescrits en raison de leur efficacité dans la prise en charge de la douleur, de la fièvre, de l'inflammation et des troubles rhumatismaux.

Cependant, leur utilisation thérapeutique à long cours est souvent associée à des effets indésirables tels que les ulcères gastro-intestinaux et l'insuffisance rénale. Dans ce contexte, le recours aux ressources naturelles et plus particulièrement aux plantes médicinales, devient une importante voie alternative à explorer afin de découvrir des médicaments efficaces à moindre effets secondaires.

Les substances naturelles occupent de plus en plus une place de choix en thérapeutique. En effet, les plantes médicinales constituent une réserve immense de molécules aux vertus potentiellement thérapeutiques.

Cette étude a été menée afin de contribuer au développement de molécules anti-inflammatoires issues de la flore Algérienne et la vérification des activités pharmacologiques de deux substances naturelles : *Cupressus sempervirens* et *Cedrus atlantica*, utilisées en médecine traditionnelle comme remède contre l'inflammation.

Les résultats obtenus sur le modèle de l'œdème aigu de la patte de souris induit par injection de carragénine ont montré que les pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire exercés par les différentes doses des huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica*, variaient en fonction du temps et de la dose testée d'une façon significative ( $p < 0,05$ ). L'activité inhibitrice présentée par les huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et *Cedrus atlantica* était similaire à celle présentée par le groupe traité avec le Diclofénac (50mg/kg) et ceci à partir de la 3<sup>ème</sup> heure avec un effet maximal à la 6<sup>ème</sup> heure pour toutes les doses testées.

Ces résultats préliminaires confirment la pertinence de l'utilisation de ces plantes comme remèdes anti-inflammatoires dans la médecine traditionnelle et sont en faveur de l'intégration de leurs huiles essentielles dans des préparations pharmaceutiques anti-inflammatoires.

Des travaux ultérieurs devraient permettre de déterminer avec précision les métabolites responsables de l'effet anti-inflammatoire des huiles essentielles des cônes de *Cupressus*

*sempervirens* et des écorces de *Cedrus atlantica*, démontré sur modèle de l'œdème aigu de la patte de la souris induit par la carragénine, et de mieux comprendre leurs mécanismes d'action.

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

A guide to medicinal plants in north Africa. *C. sempervirens*. IUCN Centre for Mediterranean Cooperation , 2005, 106.

ABBAL M., ALRIC L., CANTAGREL A., DELISLE B., (2007). REACTION INFLAMMATOIRE : ASPECTS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES. CONDUITE A TENIR. Cours DCEM2. Module 8. Item 112. Disponiblesur:<<http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/module8/item112/indexI1.htm>> (Consulté le 10.10.2015).

ABDESSAMED.K,: Thèse.Ing.: Le cèdre de l'Atlas ( *Cedrus atlantica* Manetti) dans le massif de l'Aurès et du Belezma : - Etude phytosociologique - Problème de conservation et d'aménagement.1981.

ABE, S.; MARUYAMA, N.; HAYAMA, K.; ISHIBASHI, H.; INOUE, S.; OSHIMA, H.; YAMAGUCHI, H. Suppression of tumor necrosis factor-alpha-induced neutrophil adherence response by essential oils. *Mediat.Inflamm.* 2003, 12, 323-328.

ABERCHANE M, FECHTAL M, CHAOUCH A. Analysis of Moroccan Atlas cedarwood oil (*Cedrus atlantica* Manetti). *The Journal of essential oil research.* 2004,16: 542–47.

Achhal. A. Akabli. O, M. Barbero. *Ecologia Mediterranea*, 1980, 49.

ADEDAPO A.A., JIMOH F.O., AFOLAYAN A.J. & MASIKA P.J. Antioxydant activities and phenolic contents of the methanol extracts of the stems of *Acokanthera oppositifolia* and *Adenia gummifera*. *BMC Complement Altern Med* , 2008, 8: 54 doi: 10.1186/1472-6882-8-54.

ADRIE A ET PINSKY M R. The inflammatory balance in human sepsis. *Intensive Care Med.* 2000, 26, 364 -375.

AGRAWAL PK, RASTOGI RP.Chemistry of the true cedars.*Biochemical Systematics and Ecology.*1984, 12: 133–44.

AMRI ISMAIL, LAMIA, H., MOHSEN, H., SAMIA, G., BASSEM, J.Chemical composition, bio-herbicide and antifungal activities of essential oils isolated from Tunisian common cypress (*Cupressus sempervirens* L.).*J. Med. Plants Res.* 7, 2013, 1070-1080.

ANSEM. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles disponible sur:[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/657257784ff10b16654e1ac94b60e3fb.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/657257784ff10b16654e1ac94b60e3fb.pdf) (consulté le 26.02.2016).

*Références bibliographiques*

ARBEZ M., FERRANDES P. et UYAR N.. Contribution à l'étude de la variabilité géographique des cèdres. *Annales des sciences Forestières*. 35 (4) 1978, 265-284.

ASGARY SEDIGHEH, GHOLAM ALI NADERI, MOHAMMAD REZA SHAMS ARDEKANI, AMIRHOSSEIN SAHEBKAR, ATOUSA AIRIN, SANAZ ASLANI, TAGHI KASHER, AND SEYED AHMAD EMAMI. Chemical analysis and biological activities of *Cupressus sempervirens* var. *horizontalis* essential oils. *Pharmaceutical Biology*, 2013; 51(2): 137–144 © 2013 Informa Healthcare USA, Inc.

AUTIER J, MIYARA M, BUYSE S. Module 8 : Immunopathologie, réaction inflammatoire, item 112, editor. Issy-les-Moulineaux: Estem. 2004, 192 p.

BAE, G.-S., PARK, K.-C., CHOI, S.B., JO, I.-J., CHOI, M.-O., HONG, S.- H., SONG, K., SONG, H.-J., PARK, S.-J. Protective effects of alpha-pinene in mice with cerulean-induced acute pancreatitis. *Life Sci*, 2012, 91, ,866–871.

BAGNOLI, F. *Molecular Ecology*, 2009,18, 2276.

BAKKALI, F. AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M.M. Biological effects of essential oils- a review. *Food Chem. Toxicol.* 2008, 46, 446-475.

BARNES PETER J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids : molecular mechanisms. *Clinical Science*, 1998, 94, 557-572.

Barton G M. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest*, 2008, 118, 413-420.

BATTANDIER J.A ,TRABUT L. *L'Algérie, le Sol et les Habitants : Flore, Faune Géologie, Anthropologie, Ressources agricoles et économiques*. Librairie J.-B. Baillière Et Fils 19, rue Hautefeuille, près du boulevard Saint-Germain. Paris, 1898, p 40. Numérisé sur : [https://archive.org/stream/lalgrielesolet00batt/lalgrielesolet00batt\\_djvu.txt](https://archive.org/stream/lalgrielesolet00batt/lalgrielesolet00batt_djvu.txt)

BAUMANN H., *Die grieschische Pflanzenwelt in Mythos, Kunst und Literatur*, Hirmer, Munich, Germany, 1982.

BAYLAC, S. & RACINE, P. Inhibition of 5-lipoxygenase by essential oils and other natural fragrant extracts. *International Journal of Aromatherapy*. Vol.13, 2003, pp.138-142.

## *Références bibliographiques*

BECKER M. PICARD J.F. TIMBAL J. Larousse des arbres et arbustes de l'Europe Occidentale. Ed. Larousse, Paris, 1982, 330p.

BELAICHE P. Traité de phytothérapie et d'aromathérapie. Tome 1 : l'aromatogramme .éd. Maloine. Paris.1979. pp 9 -128.

BENAYAD N. Les huiles essentielles extraites des plantes médicinales marocaines : moyen efficace de lutte contre les ravageurs des denrées alimentaires stockées. Université Mohammed V – Agdal. Rabat. 2008, 63p.

BIANCHI M E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol, 2007, 81, 1-5.

BLAIN, JOUZEAU, NETTER AND JEANDEL. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. Rev Méd Interne, 2000, 21, 978-88.

BOTTING R M ET BOTTING J H. Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. Clin Drug Investing.2000, 19, 1 -7.

BOUCHRA, C., A. MOHAMED, I.H. MINA AND M. HMAMOUCHE. Antifungal activity of essential oils from several medicinal plants against four post harvest citrus pathogens Phytopathol.Mediterr., 2003, 42: 251–256

BOUDARENE L, BAALIOUAMER A, MEKLATI BY, SCHARFF C. Composition of the seed oils from Algerian Cedrus atlantica G. Manetti. Journal of Essential Oil Research.2004b ,16: 61–63.

BOUDARENE L, RAHIM L, BAALIOUAMER A, MEKLATI BY. Analysis of Algerian essential oils from twigs, needles and wood of Cedrus atlantica G. Manetti by GC/MS. Journal of Essential Oil Research. 2004a, 16: 531–34.

BOUDY P. Economie forestière Nord Africaine. Monographie et traitement des essences. Ed. 1950.

BOUDY P. Guide forestier en Afrique du Nord. Edit La Maison rustique, Paris, 1952,288 p.

BOURRAIN. J.L. Allergies aux huiles essentielles : aspects pratiques. Revue française d'allergologie 53, 2013, S30-S32.

## Références bibliographiques

BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev*, Vol. 56, No. 11, (Nov), pp. 1998, (317-333), 0029-6643.

BRUNETON, J. Pharmacognosie, Phytochimie – Plantes médicinales – 3ème Ed Techniques et documentations. Paris. Pp. 1999, 227-310-312-313-314.494.

BURFIELD, T. Cedarwood oils. *Aromatherapy Times* 1. 2002, (55): 14-15. Retrieved December 5, 2007.

BURKOVSKÁ, A.; ČIKOŠ, Š.; JUHÁS, Š.; IL'KOVÁ, G.; REHÁK, P.; KOPPEL, J. Effects of a combination of thyme and oregano essential oils on TNBS-induced colitis in mice. *Mediat. Inflamm.* 2007, DOI: 10.1155/2007/23296.

BURONZO ALESSANDRA MORO. Grand guide des huiles essentielles santé beauté bien-être, Hachette pratique france, 2008, 205

CALDEFIE-CHÉZET, F.; FUSILLIER, C.; JARDE, T.; LAROYE, H.; DAMEZ, M.; VASSON, M.-P.; GUILLOT, J. Potential anti-inflammatory effects of Melaleuca alternifolia essential oil on human peripheral blood leukocytes. *Phytother. Res.* 2006, 20, 364-370.

CAMUS. A. Les Cyprès (genre Cupressus) : Monographie, systématique, biologie, culture et principaux usages. Ed. Paul Le chevalier. Paris, 1914, 106 p.

CAPRON FREDERIQUE. Formes anatomo-cliniques de l'inflammation, in Trouble de la motricité et de la sensibilité digestive. *Revue du praticien*, 1998, 20, 2273-2276.

CARNAT. A. P., CARNAT, A. FRAISSE, D. RICOUX L. AND J. L. Lamaison, The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *Officinalis*) tea, *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 72 (5) (1998), 301-305.

CHALCHAT J-C, GARRY R-P, MIEHET A, BENJILALI B. Essential oil components in sawdust of *Cedrus atlantica* from Morocco. *Journal of Essential Oil Research*. 1994, 6: 323-25.

CHANEGRIHA NADJOUA , AOUMEUR BAÂLIOUAMER , BRAHIM-Y. MEKLATI , JEAN FAVRE-BONVIN & SERGE ALAMERCERY. Chemical Composition of Algerian Cypress Essential Oil, *Journal of Essential Oil Research*, 1993, 5:6, 671-674

CHANEGRIHA N, BAÂLIOUAMER A, MEKLATI BY, CHRETIEN JR, KRAVIS G. GC and GC/MS leaf oil analysis of four Algerian cypress species. *J. Essent. Oil Res*, 1997, 9:555-559.

CHARLES N SERHAN, PETER A WARD AND DEREK W GILROY. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press, 2010, 2-3.

CHEBOUKI. Contribution à l'étude de l'organisation reproductive du cèdre de l'Atlas. Thèse de maigistère, Université de Batna, 1994Pp5-13.

CHEN YC, LI YC, YOU BJ, CHANG WT, CHAO LK, LO LC. Diterpenoids with anti-inflammatory activity from the wood of *Cunninghamia konishii*. *Molecules*. 2013;18:682–9.

DAHOUN A, DERRICHE R, BELABBES R. Influence du mode d'extraction et de la composition de l'huile essentielle et de la concrète du bois de cèdre de l'atlas algérien. *Rivista Italiana EPPOS*. 1993, 10: 29–32.

DARSHAM, S.; DORESWAMUG, R. Patented anti-inflammatory plant drug development from traditional medicine. *Phytother. Res*. 2004, 18, 343-357.

DE SOUSA DP, QUINTANS-J\_UNIOR LJ, ALMEIDA RN. Evaluation of the anticonvulsant activity of alfa-Terpineol. *Pharm Biol*. 2007;45:69–70.

DEBAZAC E.F. *Manuel des conifères*. Ecole Nationale des Eaux et Forêts, Nancy, 1964, 79-82.

DERRIDJ A. Etude des pollinisations de *Cedrus atlantica* Manetti en Algérie. These de doctorat. Univ. Paul Sabatier, Toulouse, 1990,288 p.

DERWICH E, BENZIANE Z, BOUKIR A. Chemical composition and in vitro antibacterial activity of the essential oil of *Cedrus atlantica*. *International journal of agriculture & biology*. 2010,12: 381–85.

DE-XING, H.; YANAGITA, T.; UTO, T.; MASUZAKI, S.; FUJII, M. Anthocyanidins inhibit cyclooxygenase-2 expression in LPS-evoked macrophages: structure-activity relationship and molecular mechanisms involved. *Biochem.Pharmacol*. 2005, 70, 417-425.

## Références bibliographiques

DHANABAL SP, MANIMARAN S, SUBBURAJ T, ELANGO K, KUMAR EP, DHANARAJ SA, SARITHA GS, SURESH B. Evaluation of anti-microbial and anti-inflammatory activity of volatile oil from Cupressus. Drug lines, 1999 ; 3(1) : 9-12.

DI ROSA M, GIROUD JP and WILLOUGHBY DA. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. J. Path, 1971, 104: 15-29.

DIEBOLD,J; MOLINA, T. ; BIGORGNE, C. ;AUDOUIN,J. AND LE TOURNEAU, A. Les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire. Revue française des laboratoires, 1995, 276 :21-26.

DIOUF AMATH. La réaction inflammatoire, étude des médiateurs et leurs rôles physiopathologiques. Thèse de pharmacie, Dakar, 1991, 44 P.

DUNG, N.T.; BAJPAI, V.K.; YOON, J.I.; KANG, S.C. Anti-inflammatory effects of essential oil isolated from the buds of *Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr and Perry. Food Chem. Toxicol. 2009, 47, 449-453.

DUTRA, R.C.; FAVA, M.B.; ALVES, C.S.C.; FERREIRA, A.P.; BARBOSA, N.R. Antiulcerogenic and antiinflammatory activities of the essential oil from *Pterodon emarginatus* seeds. J. Pharm. Pharmacol. 2009, 61, 243-250.

ECKENWALDER, J.. Conifers of the World: The Complete Reference. Timber Press, Portland, Oregon, 2009.

EL HAMROUNI-ASCHI K, KHOUJA ML, BOUSSAID M, AKRIMI N, TOUMI L. Essential-oil composition of the Tunisian endemic cypress (*Cupressus sempervirens* L. var. *numidica* TRAB.). Chem Biodivers. 2013 Jun;10(6):989-1003.

EMAMI SA, KHAYYAT MH, RAHIMIZADEH M, FAZLY-BAZZAZ SB, ASSILI J. Chemical Constituents of *Cupressus sempervirens* L. cv. *Cereiformis* Rehd. Essential Oils. Iran. J. Pharm. Sci 2004. 1:39-42

EMAMI SA, ASILI J, RAHIMIZADEH M, FAZLY-BAZZAZ SB, HASSANZADEHKHAYYAT M. Chemical and Antimicrobial Studies of *Cupressus sempervirens* L. and *C. horizontalis* Mill. essential oils. Iran. J. Pharm, 2006, Sci. 2:103-108.

*Références bibliographiques*

EMING S.A., KRIEG T. ET DAVIDSON J.M. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 2007, 127: 514-525.

ENCYCLOPEDIE DES PLANTES MEDICINALES, Larousse 2eme édition, Paris, 2001,335p

ESPINOSA E, CHILLET P, VALITUTTI S. *Immunologie*. Paris: Ellipses. 2006, 432 p.

FADY B. • LEF F.VRE • REYNAUD M. G. VENDRAMIN • G. • BOU DAGHER-KHARRAT M. • ANZIDEI M. • PASTORELLI R. • SAVOUR A. • BARITEAU M. Gene flow among different taxonomic units: evidence from nuclear and cytoplasmic markers in *Cedrus* plantation forests. *Theoretical and Applied Genetics* , 2003, 107:1132–1138.

FARJON A., D. Filer, *An Atlas of the World's Conifers: An Analysis of their Distribution, Biogeography, Diversity and Conservation Status* Brill, 2013.

FARJON, A. *Cupressus sempervirens*. The IUCN Red List of Threatened Species 2013: e.T32518A2821211. Numérisé sur : <http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2013-1.RLTS.T32518A2821211>.

FARNSWORTH N. R., AKERELE O., BINGEL A. S., SOEJARTO D. D. ET GUO Z. Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé*, 1986, 64 (2) : 159-164.

FLEURIET A. Expression et régulation du métabolisme des dérivés hydroxycinnamiques au cours de la croissance Thèse Doc. Etat, Montpellier.1982.

GHANMI. M., B. STRANI, M. ABERCHANE, M. R. ISMAILI, A.AAFI ET A. EL ABID. Plantes aromatiques et médicinales du Maroc: les mille et une vertus, Edition Maroc-Nature. Centre Nationale de la Recherche Forestière, Rabat (Maroc), 2011, pp. 46-108.

GAZIANO J. M., GIBSON C. M. Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. *Am J Cardiol*, 2006, 97 : 23-9

GERTSCH J, LEONTI M, RADUNER S, RACZ I, CHEN JZ, XIE XQ. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:9099–104.

GHESTEM A., SEGUIN E., PARIS M. ET ORECCHIONI A.M. Le préparateur en pharmacie. Dossier 2, -Botanique, Pharmacognosie, Phytothérapie, Homéopathie. Ed. TEC et DOC, Paris. 2001, 273p.

GOMES, A.; FERNANDES, E.; LIMA, J.L.F.C.; MIRA, L.; CORVO, M.L. Molecular mechanisms of antiinflammatory activity mediated by flavonoids. *Curr. Med. Chem.* 2008, 15, 1586-1605.

GREUTER W., BURDET H. M. ET LONG G.; MedCheklist. Volume 1 : Pteridophyta, Gymnospermes Dicotylédones (AcanthaceaeCneoraceae), 1984, 330 p.

GUIMARÃES AG, QUINTANS JSS, QUINTANS-J\_UNIOR LJ. Monoterpenes with analgesic activity-A systematic review. *Phytother Res.* 2013;27:1–15.

HAMMER, K.A., C.F. CARSON AND T.V. RILEY. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *J. Appl. Microbiol.* 1999, 86: 985–990

HAMMER, K.A.; CARSON, C.F.; DUNSTAN, J.A.; HALE, J.; LEHMANN, H.; ROBINSON, C.J.; PRESCOTT, S.L.; RILEY, T.V. Antimicrobial and anti-inflammatory activities of *Taxandria fragrans* oils in vitro. *Microbiol. Immunol.* 2008, 52, 522-530.

HARBORNE JB. PLANT PHENOLICS. In: BELL EA, CHARLWOOD BV (eds) *Encyclopedia of Plant Physiology*, volume 8 Secondary Plant Products, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York. 1980,329-395.

HART, P.H.; BRAND, C.; CARSON, C.F.; RILEY, T.V.; PRAGER, R.H.; FINLAY-JONES, J.J. Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflamm. Res.* 2000, 9, 19-26.

HILDA BRANDSTÄTTER, CAROLINE F. SAMER, VALERIE PIGUET. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudoallergie? *Rev Med Suisse*; 2010, 6 : 1345-50.

HIROTA R, ROGER NN, NAKAMURA H, SONG HS, SAWAMURA M, SUGANUMA N. Anti-inflammatory effects of limonene from yuzu (*Citrus junos* Tanaka) essential oil on eosinophils. *J Food Sci.* 2010;75: H87–92.

HMAMOUCHE M. Les Plantes Médicinales et Aromatiques Marocaines, 2nd edn, 2001.p. 6

## *Références bibliographiques*

HODGE ET STERNER. Determination of substances acute toxicity by LD50. American Industrial Hygien Association, 1943, 10:93.

HOGAN S.P., ROSENBERG H.F., MOQBEL R., PHIPPS S., FOSTER P.S., LACY P. ET KAY A.B. Rothenberg ME. Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. *Clinical and Experimental Allergy*, 2008, 38: 709-750.

IBRAHIM, M.A.; KAINULAINEN, P.; AFLATUNI, A.; TIILIKKALA, K.; HOLOPAINEN, J.K. Insecticidal, repellent, antimicrobial activity and Phytotoxicity of essential oils: with special reference to limonene and its suitability for control of insect pests. *Agr. Food Sci. Finland* 2001, 10, 243-259

ICHIKAWA, D., MATSUI, A., IMAI, M., SONODA, Y. & KASAHARA, T. Effect of various catechins on the IL-12p40 production by murine peritoneal macrophages and a macrophage cell line, J774.1. *Biol Pharm Bull*, Vol. 27, No. 9, (Sep), pp. 2004. (1353-1358), 0918-6158

INOUE, H.; YOKOYAMA; C., HARA, S.; TONE, Y.; TANABE, T. Transcriptional regulation of human prostaglandin-endoperoxide synthase-2 gene by lipopolysaccharide and phorbol ester in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 24965-24971.

INTINI, M DELLA ROCCA G. Il cipresso comune (*Cupressus sempervirens* L.): caratteristiche botaniche, distribuzione, ecologia (Centro Promozione Pubblicità, Firenze, 2004, pp. 13–22.

JACAMON M. Guide de dendrologie. Arbres, arbustes et arbrisseaux des forêts françaises. Tome 1 : les conifères. Edition ENGREF, Nancy. 1987, 350p.

JANSSEN-HEININGER, Y.M.W.; POYNTER, M.E.; BAEUERLE, P.A. Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor  $\kappa$ B. *Free Radic. Biol. Med.* 2000, 28, 1317-1327.

JENNIFER PEACE RHIND. *Essential Oils: A Handbook for Aromatherapy Practice* Second Edition, 2012, 316p.

JUERGENS, U.R.; STÖBER, M.; SCHMIDT-SCHILLING, L.; KLEUVER, T.; VETTER, H. Antiinflammatory effects of eucalyptol (1,8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of

arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo. Eur. J. Med. Res. 1998, 17, 407-412.

JUHÁS, Š.; BUJŇÁKOVÁ, D.; REHÁK, P.; CIKOŠ, Š.; CZIKKOVÁ, S.; VESELÁ, J.; IL'KOVÁ, G.; KOPPEL, J. Anti-inflammatory effects of thyme essential oil in mice. Acta Vet. Brno 2008, 77, 327-334.

KAMATOU, G.P.P.; VILJOEN, A.M.A review of the application and pharmacological properties of  $\alpha$ - bisabolol and  $\alpha$ -bisabolol-rich oils. J. Am. Oil Chem. Soc. 2010, 87, 1-7.

KASSEM, F.F., HARRAZ, F.M., EI-SEBAKHY, N.A., DE POOTER, H.L., SCHAMP, N.M., ABOU- SHLEIB, H. (2006). Composition of the essential oil of Egyptian Cupressus sempervirens L. cones. Flavour Fragr. J. 6: 205-207.

KHANFOUCI M.S : Contribution à l'étude de la fructification et de la régénération du cèdre de l'Atlas (Cedrus atlantica Manetti) dans le massif du Belezma. Mémoire Magist., Univ. Batna, Département Agronomie, 2005, 236 p + annexe

KHANFOUCI M.S. Contribution à l'étude de la fructification et de la régénération du cèdre de l'Atlas (Cedrus atlantica Manetti) dans le massif du Belezma. Mémoire Magistere., Univ. Batna, Département Agronomie, 2005, 236 p.

KINDT T J, GOLDSBY R, OSBORNE B A. Immunologie. Edition W&H. 2007, p329-330

KINDT, T.J., GOLDSBY, R.A., OSBORNE, B.A. Mécanismes effecteurs de l'immunité. In: Immunologie. Edition DUNOD. 6ème édition. Paris, 2008, Pp. 330-353.

KOSHINO T, ARAI Y, MIYAMOTO Y, SANO Y, ITAMI M. Airway basophil and mast cell density in patients with bronchial asthma: relationship to bronchial hyperresponsiveness. J. Asthma. 1996, 33, 89-95.

LAAROUK M. Atlas de l'Algérie et du monde, Alger, 1998, 131p.

LACQUEMANT CORINNE, FRANCIS VASSEUR, FREDERIC LEPRETRE, PHILIPPE FROGUEL. Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. Med Scien. 2003, 19: 809-17

*Références bibliographiques*

LAFUENTE A, GUILLAMON E, VILLARES A, ROSTAGNO M A, MARTINEZ J A. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation Research review*, 2009, 58:537–552, p 537.

LAHLOU, M. Composition and molluscicidal properties of essential oils of five Moroccan pinaceae. *Pharmaceutical Biol.*, 2003, 41: 207–210

LANDOLFI R., MOWER R.L., STEINER M. *Biochem Pharmacol*, 1984, 33, 1525-1530.

LASRAM M. Discours d'ouverture du séminaire international sur le cèdre de l'Atlas, Ifrane (Maroc) du 7-11 juin 1993. *Ann. Rech. For. Maroc*, 27 (special), 1994, XXXV-XXXVI.

LAYDYARTS P.M., WHELAN A., FANGER M.W. *Essentiel en immunologie*. Edition Berti. 2000, 107, 139-145.

LE FLOC 'H, E. Contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne. - *Publ. Sci. tunisiennes*. Programme «Flore et végétation tunisiennes». Imprimerie Officielle de la République Tunisienne, 1983, 402 p.

LENFELD J MOTL O TRKA A. Anti-inflammatory activity of extracts from *Conyza canadensis*. *PHARMAZIE*, 1986 Apr; 41(4):268-9

LEUTREUCHE BELAROUCI N. Le reboisement en Algérie et leur perspective d'avenir. Tome 1 et 2, 1991.

LFAZAIRY, A.A.M. Antimicrobial activity of certain essential oils against hindgut symbionts of the drywood termite *Kaloterms flavicollis* Fabr. And prevalent fungi on termite-infested wood. *J. Appl. Entomol*, 2004, 128, 554–560.

LOUKIS A, E. TSITSA-TZARDI, M. KOULADI & YUEMEI MA. Composition of the Essential Oil of *Cupressus sempervirens* L. Cones from Greece, *Journal of Essential Oil Research*, 1991, 3:5, 363-364

MACHEIX J J., FLEURIET A. ET JAY-ALLEMAND C. Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Ed Presses polytechnologiques et universitaires romandes. 2005, p4-5.

MALE D, ROITT Y, BROSTOFF J, ROTH D B. Mécanisme de l'immunité innée. In: *Immunologie*. Eds, Masson (France), 2007, p: 155.

MANIMARAN SI, B.S. ASHOK KUMAR, SALEMULLA KHAN, DURGESH PATEL AND B.SURESH. Anti-inflammatory activity of cone volatile oil of *Cupressus funebris* endl. *Ancient Science of Life*, 2005, Vol XXV.

MARCELLO I., PAOLO. R, CLAUDINE A. Les espèces de Cyprès. CYPMED. INTERREG III B. MEDOCC. Corte, 2004, 100 p.

MARTIN S, PADILLA E, OCETE MA, GALVEZ J, JIMÉNEZ J, ZARZUELO A. Anti-inflammatory activity of the essential oil of *Bupleurum fruticosens*. *Planta Med*, 1993, 59:533–6.

MARTIN S, PADILLA E, OCETE MA, GALVEZ J, JIMENEZ J, ZARZUELO A. Anti-inflammatory activity of the essential oil of *Bupleurum fruticosens*. *Planta Med*. 1993, 59:533–6.

MARTINS. D.F., ALINE A. EMER , A.P.BATISTI , NATHALIA DONATELLO , MARIANA G.CARLESSO , LEIDIANE MAZZARDO-MARTINS , DALILA VENZKE , GUSTAVO A.MICKE , MOACIR G. PIZZOLATTI , A.P.PIOVEZAN , A.R.S.DOS SANTOS. *Journal of Ethnopharmacology* 2015,175, 30–38.

MAXWELL-HUDSON C. *Le bien-être par les huiles essentielles*, Ed. Hachette, 1995.

MAZARI KHADIDJA, NASSIMA BENDIMERAD, CHAHRAZED BEKHECHI AND XAVIER FERNANDEZ. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils isolated from Algerian *Juniperus phoenicea* L. and *Cupressus sempervirens* L. *Journal of Medicinal Plants Research* 4, no. 10, 2010, 959-964.

MEDEIROS, R.; PASSOS, G.F.; VÍTOR, C.E.; KOEPP, J.; MAZZUCO, T.L.; PIANOWSKI, L.F.; CAMPOS, M.M.; CALIXTO, J.B. Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. *Brit. J. Pharmacol.* 2007, 151, 618-627

MEDZHITOV R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008, 454, 428-435.

MENICHINI, F.; CONFORTI, F.; RIGANO, D.; FORMISANO, C.; PIOZZI, F.; SENATORE, F. Phytochemical composition, anti-inflammatory and antitumour activities of four *Teucrium* essential oils from Greece. *Food Chem.* 2009, 11, 670-686.

## Références bibliographiques

M'HIRIT O. Le cèdre de l'Atlas (*Cedrus atlantica* Manetti) présentation générale et état des connaissances a travers le réseau *Silva mediterranea* "Le cèdre". *Ann. Rech. For. Maroc*, T (27), 1994, Pp : 3-21.

MIARA M.D., AIT HAMOU M, HADJADJ AOUL S. Phytothérapie et taxonomie des plantes médicinales spontanées dans la région de Tiaret (Algérie). *Phytothérapie*, 2013,11, (4) ,206-218.

MIGUEL, M.G. Antioxidant activity of medicinal and aromatic plants. *Flavour Fragr. J.* 2010b, 25, 291-312.

MIGUEL.MARIA GRAÇA. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Essential Oils: A Short Review, *Molecules* 2010a, 15, 9252-9287; doi:10.3390/molecules15129252.

MONICA, R.L., A. SAAB, R. TUNDIS, A. GIANCARLO, I. LAMPRONTI, F. MENICHINI, R. GAMBARI, J. CINATL AND H. WILHELM DOERR. Phytochemical analysis and in vitro evaluation of the biological activity against herpes simplex virus type 1 (HSV-1) of *Cedrus libani* A. *Rich Phytomed.*, , 2008,15: 79–83

MORENO. M. Report to RIFM, 1974, 23 August.

MOULIN M. *Pharmacologie*. Paris : Masson, 1998.

MÜLLER. J.&. OELKERS.E. Petit lexique de la parfumerie: de A comme "Absolue" à V comme "Volatilité", In le livre H & R du parfum, H &R edition, Glöss Verlag Hamburg, 1993, pp. 66-74.

MUSTER D. *Médicaments de l'inflammation*. Edition Elsevier. 2005, p 21-29.

NATHAN C. Points of control in inflammation.*Nature*, 2002, 420, 846-852.

NEFFATI M., GHRABI- GAMMAR Z., AKRIMI N. ET HENCHI B. Les plantes endémiques de la Tunisie. *Flora Mediterranea*, 1999, 9 : 163 –174.

NEVES, A.; ROSA, S.; GONÇALVES, J.; RUFINO, A.; JUDAS, F.; SALGUEIRO, L.; LOPES, M.C.; CAVALEIRO, C.; MENDES, A.F. Screening of five essential oils for identification of potential inhibitors of IL-1- induced NF-κB activation and NO production in human chondrocytes: characterization of the inhibitory activity of α-pinene. *Planta Med.* 2010, 76, 303-308.

*Références bibliographiques*

NICOLAS JEAN-FRANÇOIS, FLORENCE COUSIN AND JEAN THIVOLET. Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. John Libbey Eurotext, 2001, 55-58.

NICOLASJEAN-FRANÇOIS. Polycopié IMMUNOLOGIE MEDICALE DC1 – UFR Lyon-Sud.2008, 62p.

PAENA, A.T.; MARZOCCO, S.; POPOLO, A.; PINTO, A. (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation. Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. Life Sci. 2006, 78, 719-723.

PANETSOS K. P., CHRISTOU A., SCALTSOYIANNES A. First analysis on allozyme variation in Cedar species (*Cedrus* sp.).Silvae Genet, 1992, 41(6): 339-342

PARIS M.ET HURABIELLE M. Abrégé de matière médicale (pharmacognosie) Tome. Ed. Masson. 1981, p.339

PASSOS, G.F.; FERNANDES, E.S.; DA CUNHA, F.M.; FERREIRA, J.; PIANOWSKI, L.F.; CAMPOS, M.M.; CALIXTO, J.B. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. J. Ethnopharmacol. 2007, 110, 323-333.

PELLERIN.P. Supercritical fluid extraction of natural raw materials for the flavor and perfume industry. Perfum flavor. 1991. 16,4, 37-39.

PATEL S A, HEINRICH A C, REDDY Y B, RAMESHWAR B. Inflammatory mediators: Parallels between cancer biology and stem cell therapy. Journal of Inflammation Research 2. 2009, p13–19

PERROT E. ET PARIS R. Les plantes medicinales, Presses universitaires de France Paris. C.P.La nouvelle republique. 1971.

PIBIRI M. C. Assainissement microbiologique de l'air et des systèmes de ventilation au moyen d'huiles essentielles. Thèse Doctorat, EPFL Lausanne, 2006, p.161.

PIERRE LEANDRI C. Etude chimiotaxonomique du genre *Cupressus*. Tesi di dottorato in chimica.Univ. Nice Sophia-Antipolis, 2000, pp. 1- 5.

*Références bibliographiques*

POINT VETERINAIRE Dictionnaire Médicament Vétérinaire, 13eme edn, Maisons Alfort : Ed. Point Vétérinaire, 2005; 1765 p.

PROUST.B. Petite geometrie des parfums. 2006. Editions du seuil Paris.1 vol, 126p.

QUEZEL .P ET SANTA .S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions méridionales désertiques .C.N.R.S.Paris,1962.

QUEZEL P. Cèdres et cédraies du pourtour méditerranéen : signification bioclimatique et phytogéographique. Forêt méditerranéenne, t.XIX, n°3, 1998, 243-255.

QUEZEL, P. Les forêts du pourtour méditerranéen. Forêts et maquis méditerranéens. Ecologie, conservation et aménagement. Note technique du M.A.B.n°2, UNESCO, 1976p.14-32.

QUINTANS JSS, MENEZES PP, SANTOS MRV, BONJARDIM LR, ALMEIDA JRGS, GELAIN DP. Improvement of p-cymene antinociceptive and anti-inflammatory effects by inclusion in b-cyclodextrin.Phytomedicine. 2013;20:436–40.

QUINTANS-JUNIOR LJ, GUIMARÃES AG, SANTANA MT, ARA\_UJO BES, MOREIRA FV, BONJARDIM LR. Citral reduces nociceptive and inflammatory response in rodents. Braz J Pharmacogn. 2011;21:497–502.

QUINTANS-JUNIOR L, DA ROCHA RF, CAREGNATO FF, MOREIRA JC, DA SILVA FA, ARAUJO AA Antinociceptive action and redox properties of citronellal, an essential oil present in lemongrass. J Med Food. 2011;14:630–9.

RANKIN JA.Biological mediators of acute inflammation.AACN Clin Issues, 15, 3 -17.  
Rousselet M C, Vignaud, J M, Hofman P, Chatelet F P. Inflammation et pathologie inflammatoire AFECAP, 2005, 1-57.

RAVAT F, PAYRE J, PESLAGES P, FONTAINE M, SENS N. La brulure : une pathologie inflammatoire. Edition Elsevier. 2011, p 64-65.

RAWAT P, KHAN MF, KUMAR M, TAMARKAR AM, SRIVASTAVA AK, ARYA KR, MAURYA R. Constituents from fruits of Cupressus sempervirens. Fitoterapia, 2010, 81:162-166

RAYNAUD,J. Prescription et conseil en phytothérapie. Ed Lavoisier, 2007,72p.

*Références bibliographiques*

REGNAULT J. P. Immunologie générale. 5ème Edition Décarie. 1992, 278-296.

REVILLARD, J. P. IMMUNOLOGIE. Boeck Supérieur. Belgique, 2001, 595 pages.

RIOU-NIVERT P. Fiche extraite de la Flore forestière française T III région méditerranéenne. Forêt- entreprise, 2007, n°174, 14-16.

RIOU-NIVERT P. Les résineux, connaissance et reconnaissance, tome1, 2eme édition, 2001, 256p.

ROBBINS, S. L., V. KUMAR. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2010, Saunders/Elsevier.

ROBERT. G. Les sens du parfum: un demi siècle de parfumerie ou l'ode au nez legendaries et à leurs accord sublimes. Paris : Osman Eyrolles santé et société, 2000, 224p.

ROCHE E. Palynologie de la région méditerranéenne. Université de Liège. Notes de cours, inédit, 2006.

ROITT IM, BROSTOFF J, HOMME DK. .Immunologie, 3e éd belge, Gower médicale © Elsevier, 2002, 496p.

ROUSSELET M C, VIGNAUD, J M, HOFMAN P, CHATELET F P. Inflammation et pathologie inflammatoire AFECAP, 2007,1-57.

RUSSO-MARIE F., PELTIER A. ET POLLA B. L'inflammation. Editions John Libbey Euro text.1998, 565p.

SAAB .F, Y.HARB , W. A. KOENIG. Essential oil components in heart wood of Cedrus libani and Cedrus atlantica from Lebanon A. M. MINERVA BIOTEC, 2005,17:159-61

SALLE. J. L. Les huiles essentielles, Synthèse d'aromathérapie, Ed. Frison-Roche, 1991.

SANGWAN, N.S.; FAROOQUI, A.H.A.; SHABIH, F.; SANGWAN, R.S. Regulation of essential oil production in plants. Plant Growth Regul. 2001, 34, 3-21.

SATO T. Unique biosynthesis of sesquiterpenes (C15 terpenes). Biosci Biotechnol Biochem. 2013;77:1155–9.

*Références bibliographiques*

SATRANI B, ABERCHANE M, FARAH A, CHAOUCH A, TALBI M. Composition chimique et activité antimicrobienne des huiles essentielles extraites par hydrodistillation fractionnée du bois de *Cedrus atlantica* Manetti. *Acta Botanica Gallica*. 2006.153: 97–104.

SCHAFFNER.W. Les plantes médicinales et leurs propriétés, Ed. Delachaux Niestlé, 1993.

SFORCIN, J.M.; AMARAL, J.T.; FERNANDES, A., JR.; SOUSA, J.P.B.; BASTOS, J.K. LEMONGRASS.Effects on IL-1 $\beta$  and IL-6 production by macrophages. *Nat. Prod. Res.* 2009, 23, 1151-1159.

SHINDE U.A., PHADKE, A.S. NAIR, A.M. MUNGANTIWAR A.A., DIKSHIT V.J., SARAF M.N. Preliminary studies on the immunomodulatory activity of *Cedrus deodara* wood oil. *Fitoterapia*, 1998, 70 ,333.339.

SILBEMAGI S, LANG F. Atlas de poche de physiopathologie 1ere Éd France, Flammarion Médecine-Sciences, 2000, p. 48.

SILVA-FILHO JC, OLIVEIRA NNPM, ARCANJO DDR, QUINTANS-J\_UNIOR LJ, CAVALCANTI SCH, SANTOS MRV. Investigation of mechanisms involved in (-)-borneol-induced vasorelaxant response on rat thoracic aorta. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;110:171–7.

SLIMANIS., DERRIDJ A.,GUTTIEREZ E.. Ecological response of *Cedrus atlantica* to climate variability in the Massif of Guetiane (Algeria). *Forest Systems* ,23(3), 2014, 448-460.

STEINHUBL S R. Platelets as Mediators of Inflammation.*Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2007, 21,115-121.

STEWART, P.J. *Cupressus dupreziana*, threatened conifer of the Sahara. *Biological Conservation*, 1969, 2: 10-12.

SUGITA, K., OUCHI, J., OKAJIMA, T., WATANABE, H. Topical nonsteroidal anti-inflammatory agents containing essential oils and body-warming substances. *Jpn. Kokai Tokyo*, 2004, JP 2004175723 A220040624.

TAHA LS, IBRAHIM SMM, FARAHAT MM. *Am-Eurasian J Agric Environ Sci* 2007;2:282.

## Références bibliographiques

TEKE GERALD NGO, KEMADJOU NANA ELISÉE, KUIATE JULES ROGER. Chemical composition, antimicrobial properties and toxicity evaluation of the essential oil of *Cupressus lusitanica* Mill. leaves from Cameroon. *BMC Complementary and Alternative Medicine* , 2013, 13:130.

THABREW, M.I., DHARMASIRI, M.G., SENARATNE, L. Anti-inflammatory and analgesic activity in the polyherbal formulation Maharasnadhi Quathar. *J. Ethnopharmacol.* 2003, 85, 261–267.

THE YOON, W.J.; KIM, S.S.; OH, T.H.; LEE, N.H.; HYUN, C.G. *Torreya nucifera* essential oil inhibits skin pathogen growth and lipopolysaccharide-induced inflammatory effects. *Int. J. Pharmacol.* 2009, 5, 37-43.

THOMAS, P. *Cedrus atlantica*. The IUCN Red List of Threatened Species 2013: e.T42303A2970716. Numéris & sur: <http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.20131.RLTS.T42303A2970716>.

TOROGLU, S. In vitro antimicrobial activity and antagonistic effect of essential oils from plant species. *Journal of Environmental Biology*, 2007, 28, 551-559

TOTH J. Le cèdre : 2. La graine : dissémination, extraction, qualité, germination, conservation. *La Forêt Privée*, 1980, 131: 78-84.

TOTH J. Le cèdre : utilisation et qualité technologique. *La forêt prévue* n° 194, pp : 57 – 60. intérêt paysage : cédraies touristiques la prévue n° 195, 1990, pp : 50 – 57.

TOTH J. Le cèdre de France. Etude approfondie de l'espèce. Paris, L'Harmattan. Biologie, Ecologie, Agronomie, 2005, 207 p.

TOTH J. Plus que centenaire et plein d'avenir : le cèdre en France, 1970, *Rev. For. Fr.*, vol 22, n° 3. Pp : 355-364

ULUSAL B. G., S. ARIKAN, C. DURUSOY, *Phytother. Res.*, 2007, 21, 1007.

URBACH, F. SC FORBES, P. D. Report to RIFM, 1974.

USHER GA. *Dictionary of Plants Used by Man*. London: Constable and Company, 1974. pp. 152–158

VANE J. ET BOTTING R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Faseb J.*, 1987, 1: 89-96.

VIDAKOVIC, M..CONIFERS.Morphology and Variation.Graficki zavod Hrvatske. Zagreb, Croatia. 754 pp. (1st edition published in 1982 in Croatia; revised and expanded edition published in 1991 in English), 1991.

VIDAL. Le dictionnaire du Vidal, 82 edn, Issy les moulinaux : Ed du Vidal, 2008; 2750 p

WADSWORTH, T.L.; KOOP, D.R. Effects of Ginkgo biloba extracts and quercetin on lipopolysaccharide-induced release of nitric oxide. Chem. Biol. Interact. 2001, 137, 43-58.

WEI, A.; SHIBAMOTO, T. Antioxidant/lipoxygenase inhibitory activities and chemical compositions of selected essential oils.J. Agr. Food Chem. 2010, 58, 7218-7225.

WEILL B, BATTEUX F, DHAINAUT J. Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), 2003, p: 12-23.

WENQTANG.G; SHUFEN.L. RUIXIANG.Y;SHAKUN.T; CAN.Q. Comparaison of essential oils of clove buds extracted with supercritical carbon dioxide and other three traditional extraction methods. 2007.Food chem.. 1001, 1558-1564.

YANG, E.-J.; KIM, S.-S.; OH, T.-H.; BAIK, J.S.; LEE, N.H.; HYUN, C.-G.Essential oil of citrus fruit waste attenuates LPS-induced nitric oxide production and inhibits the growth of skin pathogens. Int. J. Agr. Biol. 2009, 11, 791-794.

YOON, W.-J.; KIM, S.-S.; OH, T.-H.; LEE, N.H.; HYUN, C.-G.Abies koreana essential oil inhibits drug-resistant skin pathogen growth and LPS-induced inflammatory effects of murine macrophage. Lipids 2009, 44, 471-476.

YOON, W.J.; MOON, J.Y.; SONG, G.; LEE, Y.K.; HAN, M.S.; LEE, J.S.; IHM, B.S.; LEE, W.J.; LEE, N.H.; HYUN, C.G. Artemisia fukudo essential oil attenuates LPS-induced inflammation by suppressing NF- $\kappa$ B and MAPK activation in RAW264.7 macrophages. Food Chem. Toxicol. 2010, 48, 1222-1229.

YOSHIMURA, A. Signal transduction of inflammatory cytokines and tumor development. Cancer Sci. 2006, 97, 439-447

YUSUF Y. Catechins in foods, Trends Food Science Technology .2006,17: 64-71.

ZERBATO M. Intéret du dosage par micro méthode de la protéine C réactive au cabinet de pédiatrie. Thèse de doctorat, université de Nancy, France. 2010, p73

*Références bibliographiques*

ZHOU JY, TANG FD, MAO GG, BIAN RL. Effect of alpha-pinene on nuclear translocation of NF-kappa B in THP-1 cells. *Acta Pharmacol Sin*, 2004;25:480–4

ZOUAGHI NAFILA, CHERIFA BELLEL, CARLOS CAVALEIRO, BOUBEKEUR NADJEMI AND MOHAMED YOUSFI. Identification of volatile compounds, antimicrobial properties and antioxidant activity from leaves, cones and stems of *Cupressus sempervirens* from Algeria. *African Journal of Microbiology Research* 9, no. 2, 2015, 83-90.

# **ANNEXES**

**Annexe1 : Instruments, consommables et réactifs**

<b>Appareillage et matériel</b>	<b>Réactifs</b>
Balance analytique de précision Balance pour animaux Conteneurs pour pièces chirurgicales ou anatomiques Sonde de gavage pour souris Becher Seringues à insuline Seringues 5 ml Seringues 2.5 ml Aiguilles Ciseaux Bistouri Gants chirurgicaux Coton et compresses Pied à coulisse digital Cassette d'inclusion Cloche à éther Trousse chirurgicale de base Embouts jaunes Micropipettes Lame microtome Lames et lamelles Marteau Clevenger Ballons Eprouvettes graduées Entonnoirs en verre Microscope optique Cassettes anneaux et moules d'inclusion Cages transparentes Appareil photos numérique	Ether Formol Huiles essentielles de <i>Cedrus atlantica</i> Manetti et de <i>Cupressus sempervirens</i> Carragénine 1% Eau physiologique 0.9% Diclofénac (50mg/ kg) Huile neutre Eosine Ethanol Toluène Paraffine Hématoxyline Résine EU KITT

## Résumé

*Cedrus atlantica* Manetti est largement utilisé en médecine traditionnelle séculaire Auressienne, dans le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoire tout comme *Cupressus sempervirens*. Très peu d'études ont été menées sur ces plantes, et aucune n'a concerné l'étude des propriétés anti-inflammatoires de leurs huiles essentielles.

Cette étude a eu pour objectif l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires des huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica*, récoltés dans la région de Chréa, aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg de poids corporel, sur le modèle de l'œdème aigu de la patte de souris induit par la carragénine. Préalablement, leur toxicité orale a été étudiée à la dose de 2 g/kg de poids corporel. Les résultats de notre étude ont montré que nos huiles essentielles ne présentaient aucune toxicité à cette dose. L'étude de l'activité anti-inflammatoire a révélé que les différentes doses des huiles essentielles de *Cupressus sempervirens* et de *Cedrus atlantica*, ont inhibé l'œdème inflammatoire d'une façon significative ( $p < 0.05$ ) par rapport au témoin, et que cette activité inhibitrice était similaire à celle présentée par le groupe traité avec le Diclofénac (50 mg/kg) et ceci à partir de la 3<sup>e</sup> heure avec un effet maximal à la 6<sup>e</sup> heure.

**Mots clés:** Anti-inflammatoire ; Carragénine ; *Cupressus sempervirens* ; *Cedrus atlantica* ; Huiles essentielles  
Toxicité aigue.

## Abstract

*Cedrus atlantica* is widely used in traditional Auressian traditional medicine, in the treatment of several pathologies including diseases with an inflammatory component as well as *Cupressus sempervirens*. Very few studies have been carried out on these plants, and none has concerned the study of the anti-inflammatory properties of their essential oils.

The objective of this study was to evaluate the anti-inflammatory properties of *Cupressus sempervirens* and *Cedrus atlantica* essential oils harvested in the Chréa region at doses of 50, 100 and 200 mg / kg body weight on the model Of the acute edema of the carrageenan-induced mouse paw. Previously, their oral toxicity was studied at the dose of 2 g / kg of body weight. The results of our study showed that our essential oils showed no toxicity at this dose. The study of the anti-inflammatory activity revealed that the different doses of the essential oils of *Cupressus sempervirens* and *Cedrus atlantica* inhibited the inflammatory edema significantly ( $p < 0.05$ ) compared to the control and that This inhibitory activity was similar to that presented by the group treated with Diclofenac (50 mg / kg) and this from the 3rd hour with a maximum effect at the 6th hour.

**Keywords:** Anti-inflammatory; Carrageenan; *Cupressus sempervirens*; *Cedrus atlantica*; Essential oils; Acute toxicity.

## ملخص

يستخدم الأرز الأطلسي على نطاق واسع في الطب التقليدي الأوراسي، في علاج العديد من الأمراض بما في ذلك الأمراض الالتهابية كما هو الحال لي السرو المتوسط. وقد أجريت دراسات قليلة جدا على هذه النباتات، وليست متعلقة بدراسة خصائص مضادة للالتهابات من زيوتها الأساسية.

وتهدف هذه الدراسة إلى تقييم خصائص مضادة للالتهابات من الزيوت الأساسية للسرو المتوسط و الأرز الأطلسي التي حصدت في منطقة الشريعة، في جرعة من 50 و 100 و 200 ملغم / كجم من وزن الجسم على نموذج الوزم الحاد الذي سببته مادة الكاراجينين على طرف فأر التجارب. سابقا، تم دراسة سميتهاعن طريق الفم بجرعة 2 جرام / كجم من وزن الجسم. وقد أظهرت نتائج هذه الدراسة أن الزيوت الأساسية لدينا لم تظهر أي سمية عند هذه الجرعة. كشفت دراسة النشاط المضاد للالتهابات أن الجرعات المختلفة من الزيوت الأساسية من السرو المتوسط و الأرز الأطلسي ، تثبيط في الوزمة التهابية معنويا ( $P < 0.05$ ) مقارنة مع الشاهد ، وكان هذا النشاط مماثل لذلك الذي قدمته المجموعة التي عولجت بمادة ديكلوفيناك (50 ملغ / كلغ) وهذا ابتداء من الساعة الثالثة بتأثير أقصى في الساعة السادسة.

**الكلمات المفتاحية:** المضادة للالتهابات، سرو المتوسط، أرز أطلسي، الكاراجينين، الزيوت العطرية، السمية الحادة.