



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



Université Larbi Tébessi-Tébessa

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

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.

Filière : Sciences Biologiques.

Option : Biochimie Appliquée.

Thème :

*Evaluation du potentiel biologique d'une plante
médicinale de la famille des Lamiacées chez un modèle
biologique (Souris)*

Présenté par :

*BELGHIT Aya
BOUMAGOUDA May
TORCHANE Nour EL Houda*

Devant le jury :

Mme. BELGUENDOZ Karima	MAA U. de Tébessa	Présidente
Dr. ZEGHIB Assia	MCA U. de Tébessa	Promotrice
Dr. BENLAKEHAL Ammar	MAA U. de Tébessa	Examineur

Date de soutenance : 09/06/2022



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi-Tébessa



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

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.

Filière : Sciences Biologiques.

Option : Biochimie Appliquée.

Thème :

*Evaluation du potentiel biologique d'une plante
médicinale de la famille des Lamiacées chez un modèle
biologique (Souris)*

Présenté par :

*BELGHIT Aya
BOUMAGOUDA May
TORCHANE Nour EL Houda*

Devant le jury :

Mme. BELGUENDOZ Karima	MAA U. de Tébessa	Présidente
Dr. ZEGHIB Assia	MCA U. de Tébessa	Promotrice
Dr. BENLAKEHAL Ammar	MAA U. de Tébessa	Examineur

Date de soutenance : 09/06/2022

Note :

Mention

ملخص

يعتبر الزعتر من النباتات الطبية والعطرية التي تنتمي إلى عائلة Lamiacées . يستخدم في الطب التقليدي لفوائده العلاجية التي يشتهر بها, وكذلك لغناه بالفلافونيدات.

كجزء من تامين هذا النبات, تم اختبار المستخلص الميثانولي لنشاطه البيولوجي على الفئران. أظهر اختبار السمية أن المستخلص ليس له أي قدرة سمية.

تم تنفيذ طريقتين لتقييم النشاط المضاد للالتهابات للمستخلص الميثانولي : اختبار النشاط المضاد للالتهابات بواسطة الكاراجينين و الايكزيلان. وفقاً للنتائج التي تم الحصول عليها, أظهر المستخلص نشاطاً مضاداً للالتهابات.

تم تحديد فعالية المسكنات بثلاث طرق: النشاط المسكن الناجم عن حمض الأسيتيك باستخدام الصفيحة الساخنة وتقنية غمس الذيل,

تشير النتائج التي تم الحصول عليها, إلى أن المستخلص له نشاط مسكن مركزي ومحيطي.

الكلمات المفتاحية: Lamiaceae , زعتر, السمية, نشاط مضاد للالتهابات, نشاط مسكن.

Abstract

The *Thymus*, medicinal and aromatic plant that belongs to the Lamiaceae family, is used and recognized for its therapeutic virtues in traditional medicine and for its richness in flavonoids.

Within the framework of the valorization of this plant, a methanolic extract was tested for its biological activity on mice. The toxicity test showed that the extract has no toxicity capacity.

Two methods of evaluation of the anti-inflammatory activity of the methanolic extract were carried out: Test of the anti-inflammatory activity by carrageenan and by Xylen. According to the results obtained, the extract showed an anti-inflammatory activity.

Analgesic activity was determined by three methods: Acetic acid induced analgesic activity, using hot plate and tail immersion technique. The results obtained suggest that the extract has analgesic activity with central and peripheral action.

Key words: Lamiaceae, *Thymus*, toxicity, anti-inflammatory activity, analgesic activity.

Résumé

Le *Thymus*, plante médicinale et aromatique qui appartient à la famille des Lamiaceae, est utilisée et reconnue pour ses vertus thérapeutiques en médecine traditionnelle et pour sa richesse en flavonoïdes.

Dans le cadre de la valorisation de cette plante, un extrait méthanolique a été testé pour son activité biologique sur les souris. Le test de toxicité a montré que l'extrait ne possède aucune capacité de toxicité.

Deux méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique ont été réalisées : Test de l'activité anti-inflammatoire par (carragénine) et par (Xylène). Selon les résultats obtenus, l'extrait a montré une activité anti-inflammatoire.

L'activité analgésique a été déterminée selon trois méthodes : Activité analgésique induite par l'acide acétique, en utilisant la plaque chauffante et la technique d'immersion de la queue. Les résultats obtenus suggèrent que l'extrait possède une activité analgésique à action centrale et périphérique.

Mots clés : Lamiaceae, *Thymus*, toxicité, activité anti-inflammatoire, activité analgésique.

Remerciements

Nous remercions en premier lieu Dieu le tout Puissant qui par sa grâce, sa bienveillance et sa bénédiction ont permis la réalisation du présent mémoire.

Nous tenons tout d'abord à remercier **Dr. ZEGHIB Assia** notre encadrante, pour tout le temps qu'elle a consacré malgré toutes ses occupations, pour sa sympathie, ses conseils, pour tout le mal qu'elle s'est donnée afin de mener à terme les travaux pour aboutir à ces présents résultats, pour nous avoir fait confiance tout au long de ce parcours et nous avoir soutenu dans les démarches que nous avons entreprises. Veuillez trouver ici le témoignage de nos plus profonds respects et de nos remerciements les plus chaleureux.

Nos remerciements vont aussi aux membres de jury :

Mme BELGUENDOZ Karima, qui a fait l'honneur de présider le Jury de ce mémoire malgré ses nombreuses occupations, merci pour la contribution que vous nous avez apportée afin de mener à bien ce travail. Veuillez agréer, Madame, l'expression de notre profonde reconnaissance.

Dr. BENLAKEHAL Ammar, merci d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail malgré vos lourdes responsabilités. Vos conseils et vos remarques seront considérés comme un enseignement et une aide pour nos futures investigations. Croyez à notre sincère gratitude.

Nous remercions également :

Nos familles, pour leurs soutiens moraux, matériels, financiers, pour leurs bénédictions et prières. Longue vie à vous !

Tous les enseignants qui nous ont formés pendant ces cinq ans d'études à la Faculté des Sciences.

Tous les collègues du groupe '**Zeghib Family**', pour l'esprit de solidarité et du partage lors de nos travaux de recherche.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin, à l'accomplissement de ce travail.

Dédicaces

C'est avec l'aide et la grâce d'Allah que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :

A mes chers parents qui ont toujours été là pour moi, je les remercie pour leurs sacrifices, leurs amours, leurs tendresses, leurs soutiens et leurs prières tout au long de ce travail et je souhaite qu'ils vivent longtemps à mes côtés et qu'ils seront toujours heureux, qu'Allah les protège.

A mes deux chers frères Mohamed Islem et Rahim.

A mes chères amies qui m'avaient toujours soutenu.

BELGHIT Aya

Dédicaces

Avec ma gratitude, je dédie ce travail à :

Mes très chers parents, qui ont consacré leur vie pour bâtir la mienne, qui ont toujours été là pour mes joies ainsi que pour mes peines. C'est avec émotion que je leurs exprime toute mon affection, mon admiration et mon profond respect. J'espère que par ce modeste travail, je vous rends un peu de ce sentiment de fierté que j'éprouve d'être votre fille.

A ma chère maman **Saliha** qui n'a jamais cessé de ménager ses efforts pour que j'atteigne ce niveau. Ni sacrifices, ni privations ne l'ont empêché d'accomplir son devoir de mère et père soucieuse de l'avenir de ses enfants.

A mon cher papa **Kaddour** j'aimerais que tu puisses partager ce moment avec moi, tu étais et tu seras toujours pour moi mon premier héros.

A mes très chères sœurs **Bouthaina, Loubna, Chaima et Nihad** que j'aime énormément et qui m'ont toujours protégé et chouchouté.

A mon très cher frère **Ahmad Yacine**, ma force et mon bras droit.

Et une spéciale dédicace à mes chéries, à mes chères meilleures amies **Iman, Iman2, Raouia et Asma** qu'Allah les

garde en bonne santé et leur offre un bonheur éternel.

A mes trinômes **Nour et Aya** en souvenirs de très bons moments passés ensemble. Je suis très heureuse d'avoir partagé cette expérience avec vous.

MAY

Dédicaces

Louange à Dieu le tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

Je dédie ce travail :

A la mémoire de mon cher oncle **Fathi Torchane**, que Dieu garde son âme dans son vaste paradis.

A ma très **chère mère**.

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, tes sacrifices innombrables et ton dévouement firent pour moi un encouragement, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je t'aime maman et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A mon cher frère **Djalel Eddine**.

A tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Je te dis merci et je te souhaite bonheur, réussite et prospérité.

A toute ma **famille maternelle**.

C'est avec plein d'amour et de fierté que je vous dédie ce travail, vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, vos prières et votre amour inconditionnel. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Merci pour tout et que Dieu le tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mon trinôme **May** et **Aya**, pour leur soutien et leur patience.

NOUR EL HOUDA

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Les souris mâles.	07
02	Détermination des poids des souris.	08
03	Marquage des souris au niveau de la queue.	08
04	Les 5 Lots du test.	09
05	La réalisation de petites coupes des différents organes.	10
06	La préparation des blocs de paraffine.	11
07	Confection des coupes histologiques.	11
08	Le ruban mis sur une lame en verre recouverte avec de l'eau gélatinée.	12
09	Des coupes histologiques colorées.	12
10	Administration d'une solution par gavage.	15
11	La zone œdémateuse après traitement avec du Xylène.	15
12	La dislocation cervicale (rupture de la nuque).	15
13	L'injection de la carragénine au niveau de la patte droite de chaque souris.	16
14	Observation microscopique des organes des souris traitées. (1-foie, 2-Poumon, 3-Intestin, 4-Rein).	21
15	Observation microscopique des organes des souris T+. (5-Foie, 6-Poumon, 7-Intestin, 8-Rein).	22
16	Le développement du diamètre des pattes des souris injectées par la carragénine par rapport au temps.	23
17	L'effet anti inflammatoire de l'extrait d'une plante du genre <i>Thymus</i> sur le poids des oreilles des souris injectées par le xylène.	24
18	Nombre des contorsions abdominales des souris causées par l'injection de l'acide acétique.	25
19	Temps en secondes du saut de l'animal avant et après le traitement.	26
20	Temps en secondes du moment de la rétraction de la queue de l'animal avant et après le traitement.	27

Abréviations et symboles

T- : Témoin négatif.

T+ : Témoin positif.

D 1 : Dose 1.

D 2 : Dose 2.

D 3 : Dose 3.

HE : Hématoxyline / Eosine

PI : Pourcentage d'inhibition.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

ANOVA : Analyse de variance.

% : Pourcentage.

Table des matières

Abstract	
Résumé	
Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	
Abréviations et symboles	
Table des matières	
Titre	Page
INTRODUCTION	01
PARTIE EXPERIMENTALE	03
I. MATEREIL ET METHODES	04
I.1. Matériel biologique de l'étude	05
I.1.1. Matériel végétal	05
I.1.1.1. La famille des <i>Lamiacées</i>	05
I.1.1.2. Le genre <i>Thymus</i>	06
I.1.1.3. Extrait d'étude	07
I.1.2. Matériel animal	07
I.2. Méthodes	08
I.2.1. Etude de la toxicité de l'extrait du <i>Thymus</i>	09
I.2.1.1. La toxicité	09
I.2.1.2. La toxicité aigüe et la toxicité chronique	09
I.2.1.3. Test de toxicité	09
I.2.1.4. Examen histologique	10
I.2.2. Etude de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait du <i>Thymus</i>	13
I.2.2.1. L'inflammation	13
I.2.2.2. Types de l'inflammation	13

I.2.2.3. Thérapeutiques de l'inflammation (Les anti-inflammatoires)	13
I.2.2.3.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	13
I.2.2.3.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	14
I.2.2.3.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale	14
I.2.2.3.4. Anti-inflammatoires d'origine animale	14
I.2.2.4. Objectif des tests anti-inflammatoires	14
I.2.2.5. Test de l'activité anti-inflammatoire induite par le xylène	15
I.2.2.6. Test de l'activité anti-inflammatoire induite par la carragénine	16
I.2.3. Etude de l'activité analgésique de l'extrait du <i>Thymus</i>	17
I.2.3.1. La douleur	17
I.2.3.2. Les analgésiques chimiques	17
I.2.3.3. Objectif des tests analgésiques	17
I.2.3.4. Activité analgésique périphérique : Test de Writhing	17
I.2.3.5. Activité analgésique centrale	18
I.2.3.5.1. Test d'immersion de la queue	18
I.2.3.5.2. Test de la plaque chauffante	18
I.2.4. Analyse statistique	18
II. RESULTATS	19
II.1. Test de toxicité	20
II.1.1. Observation du comportement et de la mortalité (14 jours)	20
II.1.2. Poids des souris (14 jours)	20
II.1.3. Poids relatif des organes après sacrifice	20
II.1.4. Examen histologique	20
II.2. Tests d'activité anti-inflammatoire	22
II.2.1. Activité anti-inflammatoire induite par la carragénine	22
II.2.2. Activité anti inflammatoire induite par le xylène	24
II.3. Tests d'activité analgésique	25

II.3.1. Activité analgésique induite par l'acide acétique	25
II.3.2. Activité analgésique en utilisant la plaque chauffante	25
II.3.3. Activité analgésique en utilisant la technique d'immersion de la queue	26
III. DISCUSSION	28
III.1. Test de toxicité	29
III.1.1. Observation du comportement et mortalité (14 jours)	29
III.1.2. Effet sur le poids corporel des souris	29
III.1.3. Effet de l'extrait sur le poids relatif des organes	29
III.1.4. Examen histologique	29
III.2. Activité anti-inflammatoire	30
III.2.1. Test de l'activité anti inflammatoire induite par la carragénine	30
III.2.2. Test de l'activité anti inflammatoire induite par le xylène	30
III.3. Activité analgésique	31
III.3.1. Activité analgésique induite par l'acide acétique	31
III.3.2. Activité analgésique (La plaque chauffante + la technique d'immersion de la queue)	32
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	35

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'utilisation des plantes médicinales par l'Homme est une pratique antique, dans nos jours la majorité des habitants du globe terrestre utilisent de très nombreuses plantes, compte tenu de leurs propriétés aromatiques, comme source d'assaisonnement ou comme remède en médecine traditionnelle. Cependant, cette utilisation ne se base sur aucun critère scientifique, elle tient compte simplement des observations au cours des siècles [1-2].

On estime que deux tiers des médicaments actuels ont une origine naturelle obtenus par hémisynthèse, à partir d'un pharmacophore ou par modification d'un produit naturel, composés issus des biotechnologies, vaccins, composés d'origine végétale, microbiologique ou animale. Seul un tiers des médicaments commercialisés possède donc une origine purement synthétique [2].

Les extraits bruts des plantes ont beaucoup d'intérêt comme source potentielle de molécules naturelles bioactives. Ils font l'objet d'étude pour leur éventuelle utilisation comme alternative pour le traitement des maladies infectieuses et pour la protection des aliments contre l'oxydation et comme des anti-inflammatoires et des anti-analgésiques.

Dans le cadre de la valorisation de la flore algérienne nous nous sommes intéressés aux espèces de la famille des Lamiacées. La plante sur laquelle ont porté nos études est une espèce de genre *Thymus*. Notre choix pour cette espèce est justifié par le fait que celle-ci est endémique et riche en huiles essentielles. Plusieurs extraits et composés phénoliques, notamment les flavonoïdes, sont connus pour leurs différentes activités biologiques [3].

Ce travail vise à étudier la toxicité, l'activité anti-inflammatoire et analgésique de l'extrait brut de notre espèce choisie.

Notre travail réalisé consiste en une étude expérimentale dans laquelle nous présentons les méthodes et les techniques utilisées ainsi que les résultats obtenus tout en les discutant. Nous terminons par conclusion et perspectives.

PARTIE EXPERIMENTALE

MATERIEL & METHODES

I. MATEREIL ET METHODES

I.1. Matériel biologique de l'étude

1.1.1. Matériel végétal

1.1.1.1. La famille des *Lamiacées*

La famille des Lamiaceae ou Labiaceae (Labiées, Lamiacées) provient du mot latin labié qui décrit la similarité entre la forme des fleurs et celles des deux lèvres [4]. Elle est l'une des importantes familles des plantes dicotylédones, rencontrée sous tous les climats, à toutes les latitudes [5] ; elle regroupe sept sous-familles « Ajugoideae, Lamioideae, Nepetoideae, Prostantheroideae, Scutellarioideae, Symphorematoideae et Viticoideae », comprenant environ 6000 espèces et près de 236 genres (*Mentha spicata*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Origanum vulgare*, *Thymus vulgaris*) [6], cosmopolites, très répandues autour de la méditerranée et en Asie centrale. En Algérie, on trouve 28 genres et 146 espèces des Lamiacées [7].

Les Lamiacées sont des arbustes, sous arbrisseaux, ou plantes herbacées, rarement arbre ou liane avec une tige carrée, des feuilles opposées décussées, des fleurs généralement bilabiées, un style gynobasique et la présence très fréquente de poils glanduleux et des glandes sous-épidermique sécrétrices des huiles essentielles émettant une odeur aromatique rendant leur identification aisée et les caractérisent [5].

Généralement, les produits naturels de ces plantes peuvent être classés en deux catégories, les métabolites primaires et les métabolites secondaires : les métabolites primaires ont un rôle dans le métabolisme et le développement végétal (les protéines, les acides nucléiques, les acides/esters gras) [6] et les métabolites secondaires sont des résultants des réactions chimiques ultérieures, qui participent spécifiquement dans les relations avec les stress biotiques, abiotiques, microorganismes pathogènes...etc. Parmi ces métabolites : les flavonoïdes, les alcaloïdes, les terpènes, les tannins, les saponosides et les coumarines [7].

La famille des Lamiacées produit un grand nombre de composés qui ont des intérêts multiples. Mis à profit dans l'industrie, elle est utilisée comme source mondiale des huiles essentielles, d'épices, des arômes alimentaires et des extraits qui ont un pouvoir antimicrobien, antifongique, anti-inflammatoire et antioxydant, ce qui explique son importance dans la médecine traditionnelle et moderne (plantes médicinales) [8].

I.1.1.2. Le genre *Thymus*

Le nom *Thym* provient du latin *Thymus* du grec *thyo* qui signifie « parfum » et qui décrit un groupe de plantes aromatiques très polymorphes et hybrides [9]. Le *thym* est un sous-arbuste vivace et odorant à tiges ascendantes carrées, très ramifiées, des petites feuilles persistantes opposées, linéaires à elliptiques, presque sessiles, ont des marges réfléchies avec une couleur verte à grise et des fleurs rose pâle ou blanche [10]. Il est réparti avec presque une gamme de 220 genres et 4000 espèces dans le monde [11].

En Algérie, plusieurs espèces du *Thym* sont réparties sur tout le littoral et dans les régions internes, comme le *Thymus algériensis* qui est très commun dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois, oranais et le *Thymus numidicus* qui est assez rare dans le sous-secteur de l'atlas tellien [12].

Le caractère chimique du *Thym* est représenté par de très nombreux métabolites secondaires, tels que les acides phénoliques, les flavonoïdes (lutéoline, hespéridine...), les polyphénols [13]. Le *Thym* est une plante qui possède un large spectre d'utilisation, des extraits de *Thym* ont été utilisés en médecine traditionnelle (phytothérapie) pour le traitement de plusieurs maladies respiratoires comme l'asthme et la bronchite, les huiles essentielles possèdent plusieurs activités (antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antioxydantes) ; il est utilisé en alimentation comme épices, infusion ou des tisanes et prévient la perte de cheveux et les poussées d'acné [14].

I.1.1.3. Extrait d'étude

L'extrait de plante du genre *Thymus*, nous a été fourni prêt à l'emploi par notre promotrice **Dr. ZEGHIB Assia**.

I.1.2. Matériel animal

Les expériences ont été réalisées sur des souris albinos mâles de type NMRI (**Figure 01**), fournies par l'Institut Pasteur d'Alger (Kouba). Elles ont été réparties en des groupes dans des cages spéciales et nettoyées chaque trois jours.

Le modèle NMRI (souche) a été développé à partir d'une colonie originelle de SWISS non consanguine de 9 souris provenant de Lausanne par C. LYNCH en 1926. En 1937, elle a été transmise à S.M. POILEY, et maintenue en consanguinité jusqu'à la génération F51 (nommée NIH/PI) et en 1955, la souche a ensuite été transférée au 'Naval Medical Research Institute' puis au 'Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten' et finalement au Central Institute for 'Laboratory Breeding' de Hannovre en 1958 [15].

Les souris NMRI ont été croisées au hasard, elles possèdent un système immunitaire peu sollicité. Elles sont très sensibles à toute contamination et sont considérées comme un outil de choix dans l'élaboration des plans de contrôles utilisant des animaux sentinelles. La durée de vie des mâles est courte (430 jours) mais longue chez les femelles (750 jours) [15]. La souris NMRI est largement utilisée comme animal expérimental dans de nombreux domaines de la biologie générale ainsi qu'en pharmacologie et en toxicologie (maladies infectieuses, maladies métaboliques...) [15].



Figure 01 : Les souris mâles.

I.2. Méthodes

Le poids corporel de chaque souris a été pris pendant la période d'acclimatation, avant le traitement, un jour avant le sacrifice et finalement le jour du sacrifice (**Figure 02**).

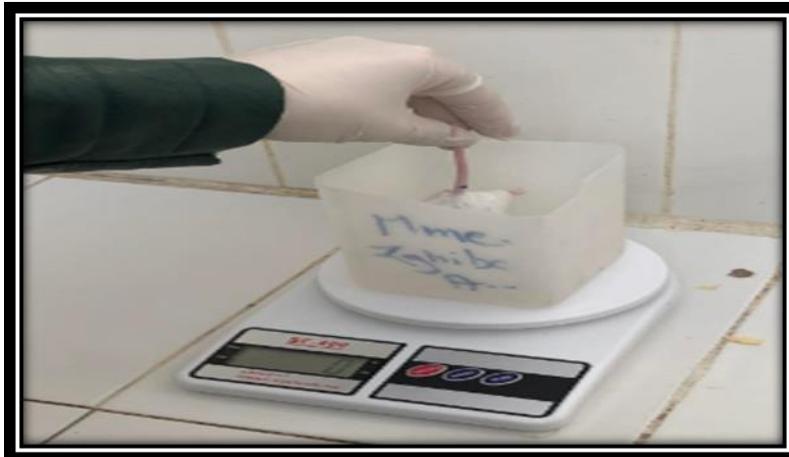


Figure 02 : Détermination des poids des souris

Chaque souris a été marquée au niveau de sa queue (**Figure 03**) et tous les animaux ont été mis à jeun pendant la nuit avant l'administration des doses de l'extrait d'étude.



Figure 03 : Marquage des souris au niveau de la queue

I.2.1. Etude de la toxicité de l'extrait du *Thymus*

I.2.1.1. La toxicité

La toxicité est l'ensemble des effets indésirables qui affectent le fonctionnement et la morphologie d'un organisme dans le cas de contact ou de l'ingestion des substances soit à doses uniques relativement élevées ou à faibles doses répétées sur une longue durée [17-18].

I.2.1.2. La toxicité aiguë et la toxicité chronique

La toxicité aiguë se produit par une exposition de courte durée (moins de 24h) à une dose forte, généralement unique. Alors que la toxicité chronique est due à l'exposition prolongée et répétée à de nombreux produits chimiques qui produisent des effets tardifs à cause de l'accumulation de produit dans les tissus ou à cause d'autres mécanismes [15].

I.2.1.3. Test de toxicité

1. Objectif

Cette étude a été réalisée dans le but d'obtenir des informations primaires sur la sécurité de l'extrait du *Thymus* et évaluer sa toxicité à trois doses croissantes chez un modèle biologique (souris).

2. Animaux expérimentaux

Les souris, ont été utilisées après une acclimatation et répartis dans cinq cages (**Figure 04**).



Figure 04 : Les 5 Lots du test.

3. Groupement et dosage

Chaque animal a reçu une fois une dose orale à l'aide d'une sonde attachée à une seringue de 1 ml.

I.2.1.4. Examen histologique

Les organes prélevés (poumons, foie, rein droite, rein gauche, intestin) ont été pesés et conservés dans le formol, puis ils sont coupés pour la réalisation des coupes histologiques (**Figure 05**). Cette étape a pour but de conserver et de fixer les organes dans un état proche à leurs états vivants.

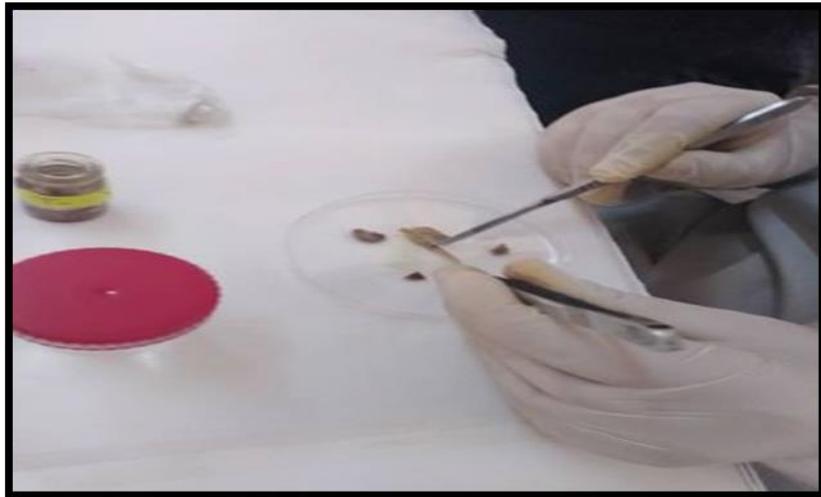


Figure 05 : La réalisation de petites coupes des différents organes

1. Déshydratation et imprégnation

Ces étapes sont réalisées par le passage des organes à des degrés croissants d'alcool.

2. Inclusion et mise en bloc

L'inclusion consiste à rigidifier l'échantillon avec un milieu d'inclusion de paraffine (**Figure 06**).



Figure 06 : La préparation des blocs de paraffine

3. La coupe

Les échantillons inclus en paraffine sont coupés de façon transversale avec un microtome, en fines tranches. Les coupes obtenues sont déposées sur des lames en verre (**Figures 07 et 08**).



Figure 07 : Confection des coupes histologiques



Figure 08 : Le ruban mis sur une lame en verre recouverte avec de l'eau gélatinée.

4. Déparaffinage et réhydratation

La paraffine doit être éliminée à l'aide d'une plaque chauffante et la réhydratation permet l'élimination de la paraffine intracellulaire, en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degrés décroissants, puis dans l'eau distillée.

5. Coloration (HE)

Les lames ont été colorées avec HE (**Figure 09**).



Figure 09 : Des coupes histologiques colorées

6. Montage

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique.

I.2.2. Etude de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait du *Thymus*

I.2.2.1. L'inflammation

L'inflammation est une réaction défensive du corps provoquée par de multiples stimuli comme les micro-organismes, un agent physique ou un agent chimique [19]. Cette réaction est nécessaire pour l'élimination des pathogènes et à la restauration de l'homéostasie pour assurer la réparation des tissus lésés [20]. Ce phénomène est caractérisé par plusieurs signaux cardinaux : rougeur, gonflement, chaleur et douleur et elle peut se développer également en certaines maladies comme la maladie d'Alzheimer, l'arthrose, l'obésité et le cancer [21].

I.2.2.2. Types de l'inflammation

L'inflammation peut être classée comme aiguë ou chronique selon les agressions que les tissus peuvent subir. L'inflammation aiguë comporte une phase vasculaire et autre dite cellulaire, cette inflammation peut durer de quelques heures à quelques jours et elle est assurée par certains types cellulaires comme les macrophages, les histiocytes, les mastocytes et les cellules dendritiques [22]. Dans l'inflammation chronique, le processus inflammatoire persiste pour une longue durée (plusieurs semaines ou plusieurs mois) et il est accompagné par la fibrose et la formation de granulome [23]. Les signes de début de ces deux types d'inflammation sont identiques, mais dans l'inflammation chronique les destructions tissulaires sont plus graves et ont des conséquences fonctionnelles profondes. Elle laisse des séquelles anatomiques et fonctionnelles [23].

I.2.2.3. Thérapeutiques de l'inflammation (Les anti-inflammatoires)

Les anti-inflammatoires sont des médicaments symptomatiques, indiqués dans les cas où l'inflammation devient gênante à cause des douleurs ou d'autres signes qu'elle provoque [24].

I.2.2.3.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Une large famille des médicaments sont des stéroïdes analogues de synthèse de la cortisone, une hormone sécrétée par les glandes surrénales. Ils contribuent à la régulation du métabolisme, à la résistance au stress et à la diminution de la réaction inflammatoire (capables d'inhiber toutes les phases de la réaction inflammatoire) par des mécanismes d'action originaux qui sont essentiellement génomiques (transcriptionnels) caractérisés par l'activation ou l'inhibition de nombreux gènes ciblent [25].

I.2.2.3.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques. Actuellement, il y a plus de 50 différents AINS qui sont sur le marché mondial. Le mécanisme d'action des AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines, importants médiateurs de l'inflammation [26].

I.2.2.3.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale

Les plantes médicinales jouent un rôle important dans la médecine traditionnelle, alors que dans nos jours plusieurs études approfondies sont effectuées autour du monde pour identifier ces espèces végétales. Les composés phytochimiques des plantes présentent un large spectre des activités anti-inflammatoires. La préparation des médicaments chimiques à base de plantes est réalisée à partir d'une plante ou partie de plante appelée « drogue végétale » ou à partir d'une préparation à base de plantes tel un extrait végétal et comprennent, donc, un mélange de nombreux produits chimiques [27].

I.2.2.3.4. Anti-inflammatoires d'origine animale

Il existe toujours des remèdes d'origine animale au niveau de la médecine traditionnelle, mais ils sont beaucoup moins nombreux par rapport à ceux d'origine végétale [28], (Lactoferrine, le lait des chamelles possède des activités antibactériennes, antivirales et anti-inflammatoires...) [29].

I.2.2.4. Objectif des tests anti-inflammatoires

Ces tests ont pour objectif d'étudier l'activité anti-inflammatoire d'une plante du genre *Thymus* chez les souris et son efficacité à l'égard d'un médicament non stéroïdien (AINS), le Diclofénac.

I.2.2.5. Test de l'activité anti-inflammatoire induite par le xylène

1. Animaux expérimentaux

Les souris ont été réparties par sept cages-test.

2. Groupement et dosage

- Les souris ont reçu une seule dose par un gavage oral à l'aide d'une sonde attachée à une seringue de 1 mL (**Figure 10**).
- Application du xylène au niveau de l'oreille droite de chaque souris des lots.

MATERIEL & METHODES

- L'observation d'un gonflement et d'une rougeur des oreilles traitées avec du xylène. Le volume des oreilles de chaque souris a été mesuré après le traitement (**Figures 11, 12**).



Figure 10 : Administration d'une solution par gavage.



Figure 11 : La zone œdémateuse après traitement avec du Xylène.



Figure 12 : La dislocation cervicale (rupture de la nuque).

I.2.2.6. Test de l'activité anti-inflammatoire induite par le carragénine

1. La carragénine

La carragénine, mot irlandais signifiant mousse d'Irlande, désigne l'extrait mucopolysaccharide d'une espèce d'algue rouge *Chondrus crispus* découvert par le pharmacien britannique Stanford en 1862 [30].

Du point de vue structurel, les carraghénanes constituent un groupe complexe de polysaccharides composés de monomères répétitifs liés au galactose et sont de trois types principaux : lambda, kappa et iota. La forme lambda ne gélifie pas fortement à température ambiante et est injectable pour induire une réponse inflammatoire [30].

L'inflammation induite par la carragénine, décrite à l'origine par Winter, est aiguë, non immune, bien étudiée et hautement reproductible [30].

2. Animaux expérimentaux

Six lots de souris ont été utilisés pour le test.

3. Groupement et dosage

L'induction de l'inflammation dans cette étude expérimentale a été réalisée après le gavage oral, par l'injection de carragénine au niveau des pattes droites des souris. Les signes cardinaux de l'inflammation (œdème, hyperalgésie et érythème) se développent immédiatement après l'injection (Figures 13).



Figure 13 : L'injection de la carragénine au niveau de la patte droite de chaque souris.

I.2.3. Etude de l'activité analgésique de l'extrait du *Thymus*

I.2.3.1. La douleur

La douleur est une manifestation totalement subjective et sa définition est, de ce fait, difficile. L'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) a proposé en 1979 la définition suivante : « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes impliquant une telle lésion » [31].

I.2.3.2. Les analgésiques chimiques

Les analgésiques sont des médicaments qui servent à diminuer ou à supprimer les sensations de la douleur. Ils agissent soit au niveau de la lésion en diminuant la sensibilité aux stimuli nociceptifs (analgésiques périphériques), soit au niveau du système nerveux central (SNC) : moelle épinière et cerveau (analgésiques centraux) [32].

I.2.3.3. Objectif des tests analgésiques

L'objectif de ces tests est d'évaluer les effets analgésiques de l'extrait du *Thymus* chez les souris et son efficacité à l'égard des médicaments non stéroïdiens (AINS), le Diclofénac et l'Aspirine.

L'évaluation de l'activité analgésique a pris en compte deux composantes : l'activité analgésique périphérique et l'activité analgésique centrale. Trois tests ont été réalisés pour cette activité : test de l'acide acétique, test de la plaque chauffante et test de l'immersion de la queue.

Groupements et dosages

Les souris ont été réparties en sept lots pour recevoir les différentes doses et le médicament.

I.2.3.4. Activité analgésique périphérique : Test du Writhing

Cette méthode consiste à provoquer, chez la souris, un syndrome douloureux et compter le nombre de contorsions abdominales et mouvements d'étirement induites par l'injection de l'acide acétique [19].

I.2.3.5. Activité analgésique centrale

I.2.3.5.1. Test d'immersion de la queue

Cette méthode consiste à tremper la queue de la souris dans de l'eau chaude et à étudier le réflexe de rétraction de la queue de l'animal, avant et après l'administration de l'extrait d'étude et des médicaments [34].

I.2.3.5.2. Test de la plaque chauffante

Les produits sont administrés comme décrit pour l'effet antipyrétique, après l'administration des différents produits, un animal naïf est placé sur la plaque chauffante [35].

I.2.4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel Graph Prism 8.0.1, en utilisant le test **One Way ANOVA** suivi par multiples comparaisons Dunnet/Tukey tests pour comparer entre les valeurs des groupes traités et les témoins. Les résultats obtenus à partir des expériences réalisées ont été exprimés en Moyenne \pm Ecart type. Les différences ont été considérées significatives si $p < 0,05$ (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) et ils ont été considérées non significatives si $p \geq 0,05$ (pas de différence significative), (non significatif 'NS').

RESULTATS

II. RESULTATS

II.1. Test de toxicité

II.1.1. Observation du comportement et de la mortalité (14 jours)

Aucun changement comportemental n'a été observé pendant 14 jours au niveau des 5 lots (Témoin -, Témoin+, Doses 1, 2 et 3).

II.1.2. Poids des souris (14 jours)

Pendant toute la durée des 14 jours, tous les animaux traités avec les trois doses (D1, D2, D3) ont présenté des pondérations presque identiques à ceux des groupes témoins (T- et T +) et aucune différence entre les moyennes des poids des souris des trois doses n'a été signalée.

II.1.3. Poids relatif des organes après sacrifice

Les résultats montrent que les moyennes des poids relatifs des organes de témoin +, des souris traitées avec D1, D2 et les organes (cœur, reins) des souris de la troisième dose étaient sensiblement les mêmes que celles des souris de témoin -.

Les moyennes des poids relatifs des organes (foie, poumons, cerveau, rate) prélevés à la fin du traitement des souris de la troisième dose et la moyenne de la rate de témoin+ et celle des animaux traités avec les doses 1 et 2 ont varié par rapport au témoin -.

Les résultats ont montré qu'il n'y a pas de différence entre les moyennes des poids relatifs des organes des souris traitées avec la première et la deuxième dose, et celles des résultats des organes (rein, cœur) des souris traitées avec la troisième dose.

II.1.4. Examen histologique

Les coupes histologiques (**Figure 14**) des souris traitées avec la dose 1 de l'extrait du *Thymus* n'ont présenté aucune particularité et l'aspect physiologique des tissus a été maintenu, mais une altération a été enregistrée au niveau des reins (inflammation) et des intestins (vasodilatation) des souris du témoin + (**Figure 15**) par rapport aux ceux du témoin - .

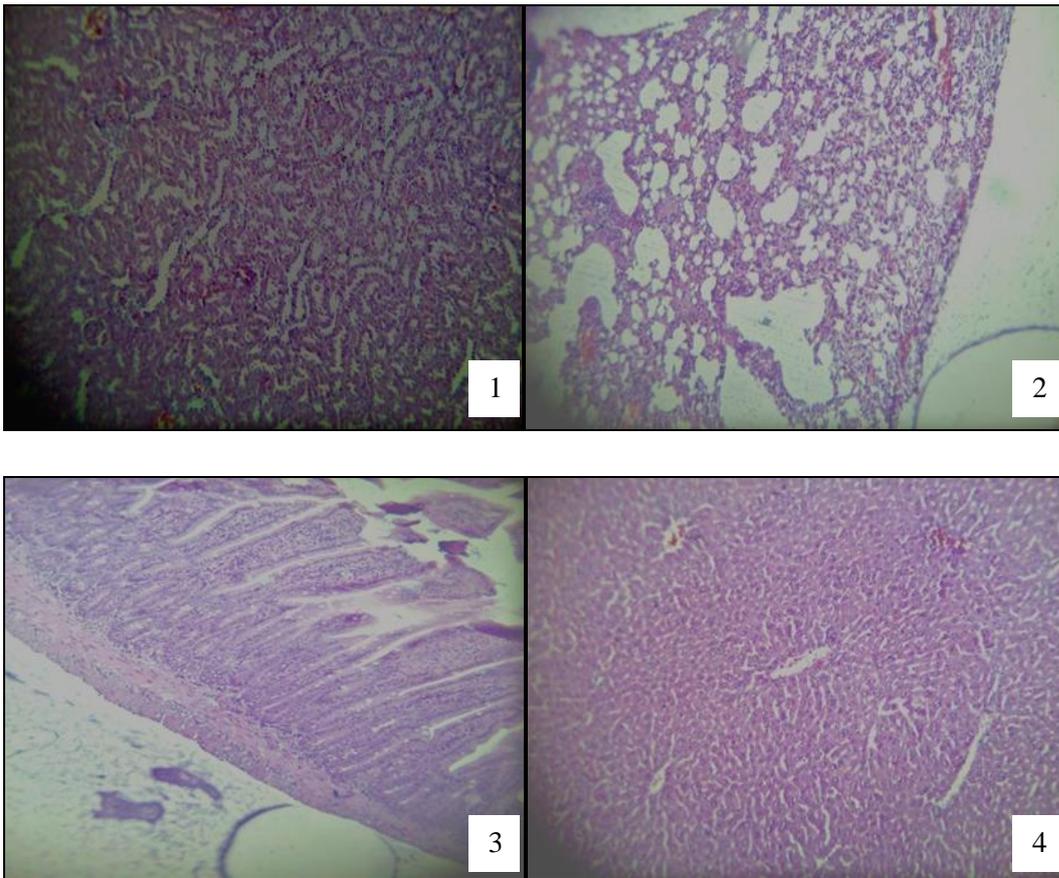


Figure 14 : Observation microscopique des organes des souris traitées.
(1-foie, 2-Poumon, 3-Intestin, 4-Rein).

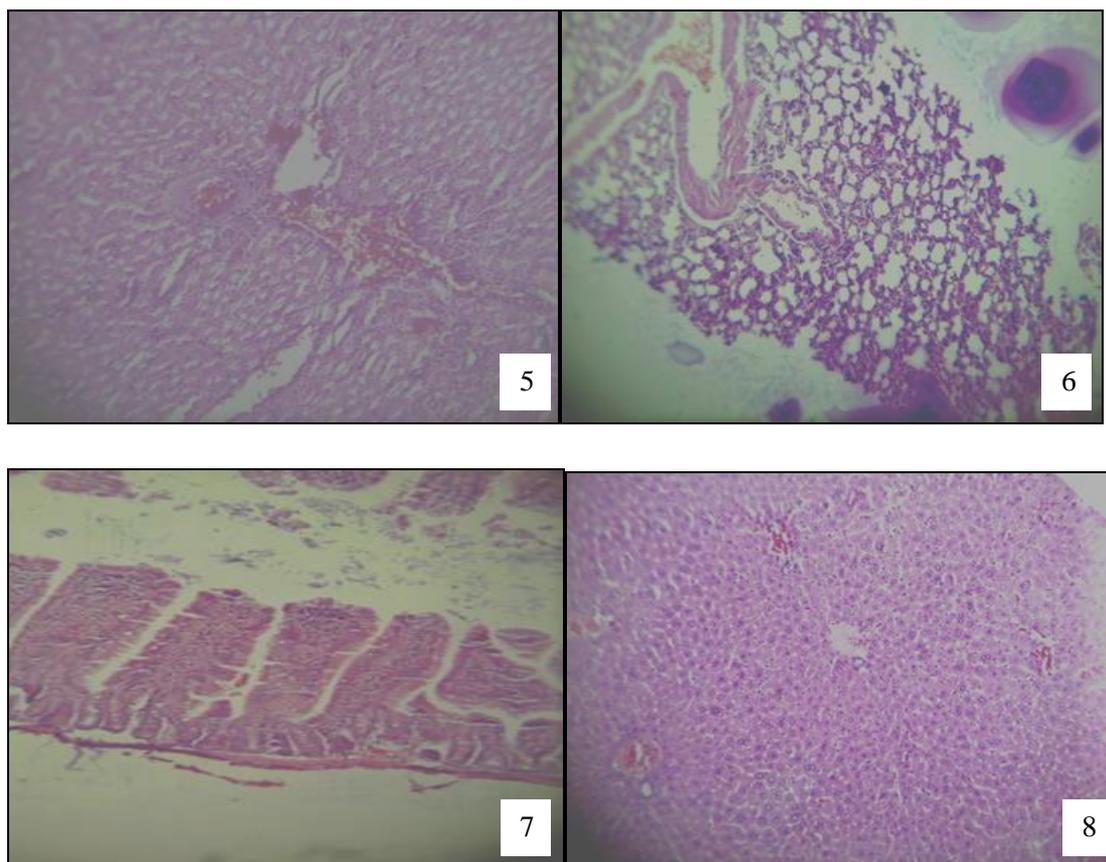


Figure 15 : Observation microscopique des organes des souris T+.
(5-Foie, 6-Poumon, 7-Intestin, 8-Rein).

II.2. Tests d'activité anti-inflammatoire

II.2.1. Activité anti-inflammatoire induite par la carragénine

L'œdème de la patte des souris induit par l'injection de la carragénine comme molécule pro-inflammatoire est un modèle largement utilisé dans l'inflammation aigüe pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de nouvelles substances [36].

Le volume d'augmentation de l'œdème et le pourcentage d'inhibition de l'œdème sont les indicateurs de l'activité anti-inflammatoire.

Les souris du groupe témoin négatifs, qui ne recevaient que l'eau distillée par voie orale et injectées par la solution de carragénine sous l'aponévrose plantaire, développent après 4h un œdème maximal. Pour les souris témoins positifs, qui ont reçu la solution véhicule et sont injectées par la carragénine, l'augmentation de l'œdème était après 4h (**Figure 16**).

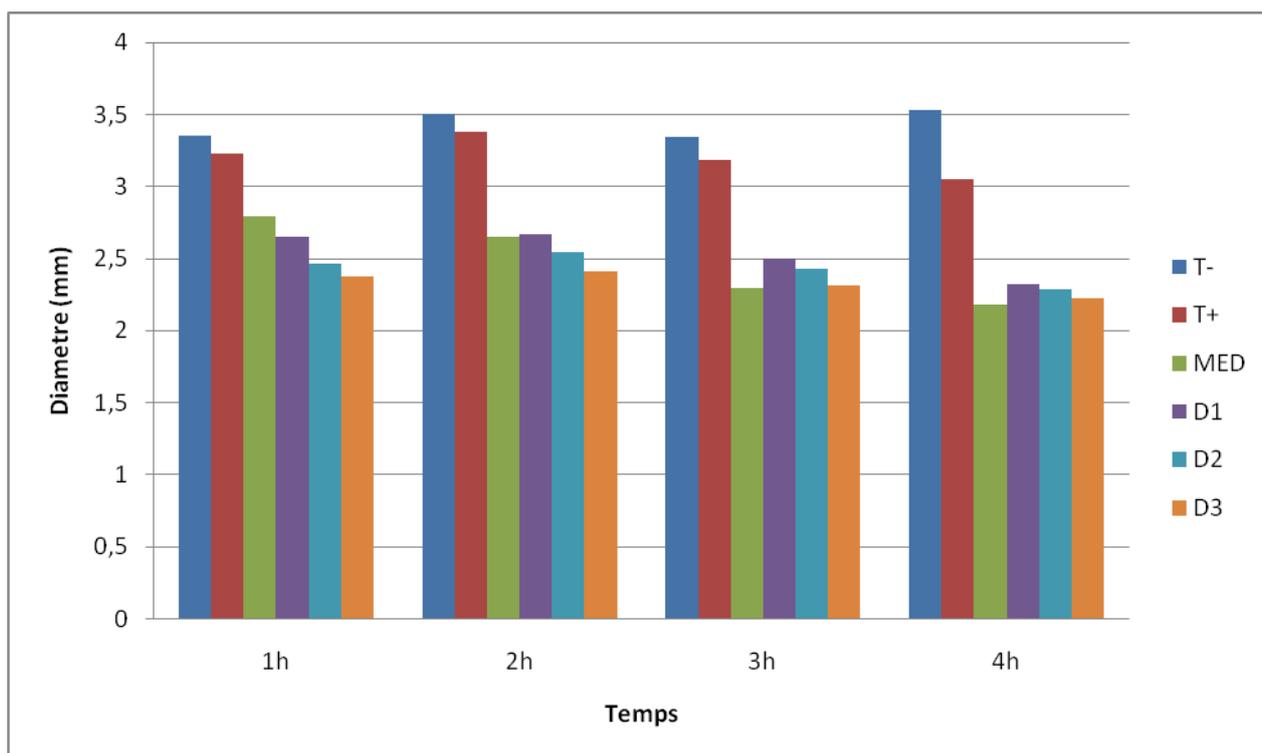


Figure 16 : Le développement du diamètre des pattes des souris injectées par la carragénine par rapport au temps.

Les lots traités par les trois doses de l'extrait de *Thymus* ont montré une inhibition de l'œdème lors de la troisième heure après l'injection de la carragénine jusqu'à la quatrième heure.

Pour le lot T-, les résultats représentent la réponse immunitaire naturelle du corps de l'animal lors d'une inflammation cutanée. Les résultats du lot T+ ont indiqué aucune différence significative avec les valeurs enregistrées de T-, donc nous pouvons déduire que la solution véhicule n'a aucun effet sur l'activité anti-inflammatoire induite par la carragénine.

Les résultats ont montré qu'il y a une différence significative entre les doses et les deux témoins ($p < 0,05$), ça veut dire que l'extrait a un effet anti-inflammatoire. Par contre, aucune différence entre les trois doses et le médicament référence n'a été signalée. L'extrait pourrait inhiber l'augmentation de l'œdème due à la réponse inflammatoire aiguë induite par la carragénine avec la réduction du degré de gonflement des pattes de souris.

II.2.2. Activité anti inflammatoire induite par le xylène

La mesure du volume d'œdème est un excellent outil pour la quantification de l'inflammation cutanée, induite par les agents phlogistiques comme le diméthyle benzène, dit le xylène [37].

Les souris du groupe témoin négatif (T-) ont développé un œdème maximal caractérisé par une augmentation du poids de l'oreille injectée par le xylène. L'administration de la solution véhicule par voie orale chez les souris du lot témoin positif (T+) a induit une augmentation de poids de l'oreille (**Figure17**).

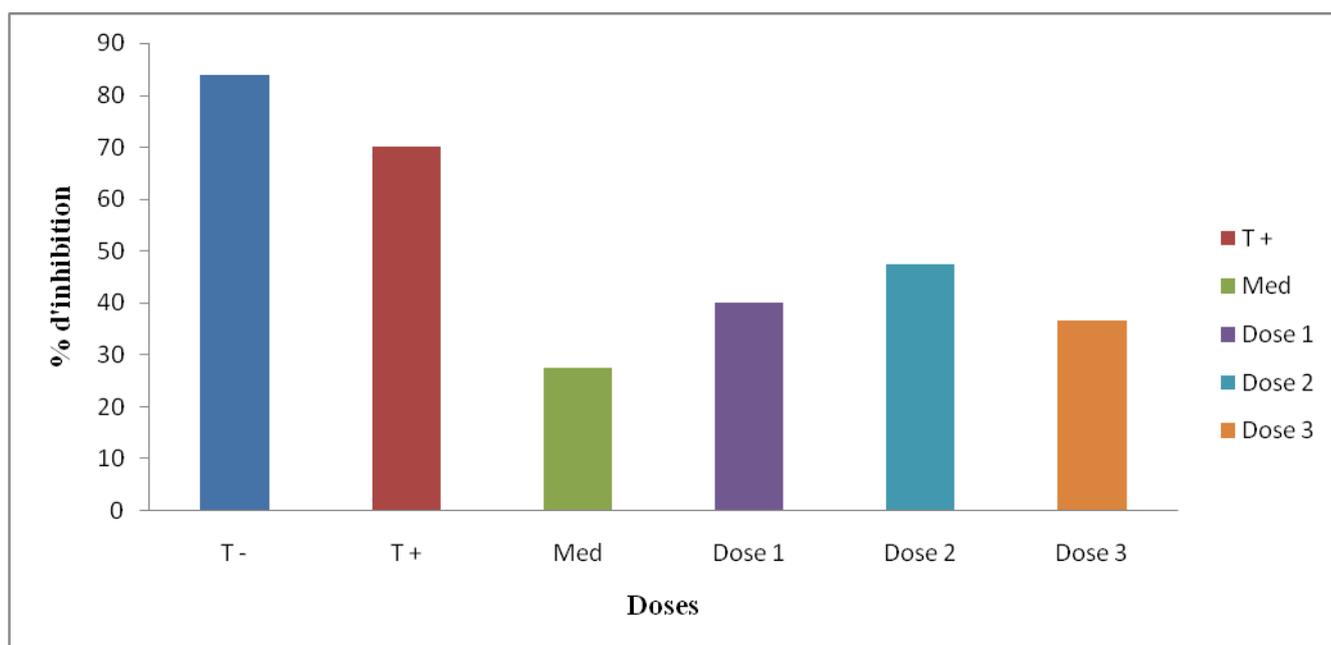


Figure 17 : L'effet anti inflammatoire de l'extrait d'une plante du genre *Thymus* sur le poids des oreilles des souris injectées par le xylène.

A la lumière de ces résultats obtenus, nous observons qu'il y a une différence significative entre les deux témoins et les trois doses. Par contre, les trois doses ont montré des valeurs proches à celle obtenue avec le médicament référence. Cela veut dire que l'extrait arrête à différents degrés le processus inflammatoire provoqué par l'injection du xylène, plus les doses augmentent plus l'inflammation est réduite.

Ceci suggère que l'extrait posséderait des composés qui agiraient selon le même mécanisme que le médicament, donc l'extrait a un effet inhibiteur de l'inflammation.

II.3. Tests d'activité analgésique

II.3.1. Activité analgésique induite par l'acide acétique

Les résultats ont montré une variation des contorsions abdominales chez les souris traitées par le *Thymus* avec les trois doses par rapport aux témoins (**Figure 18**).

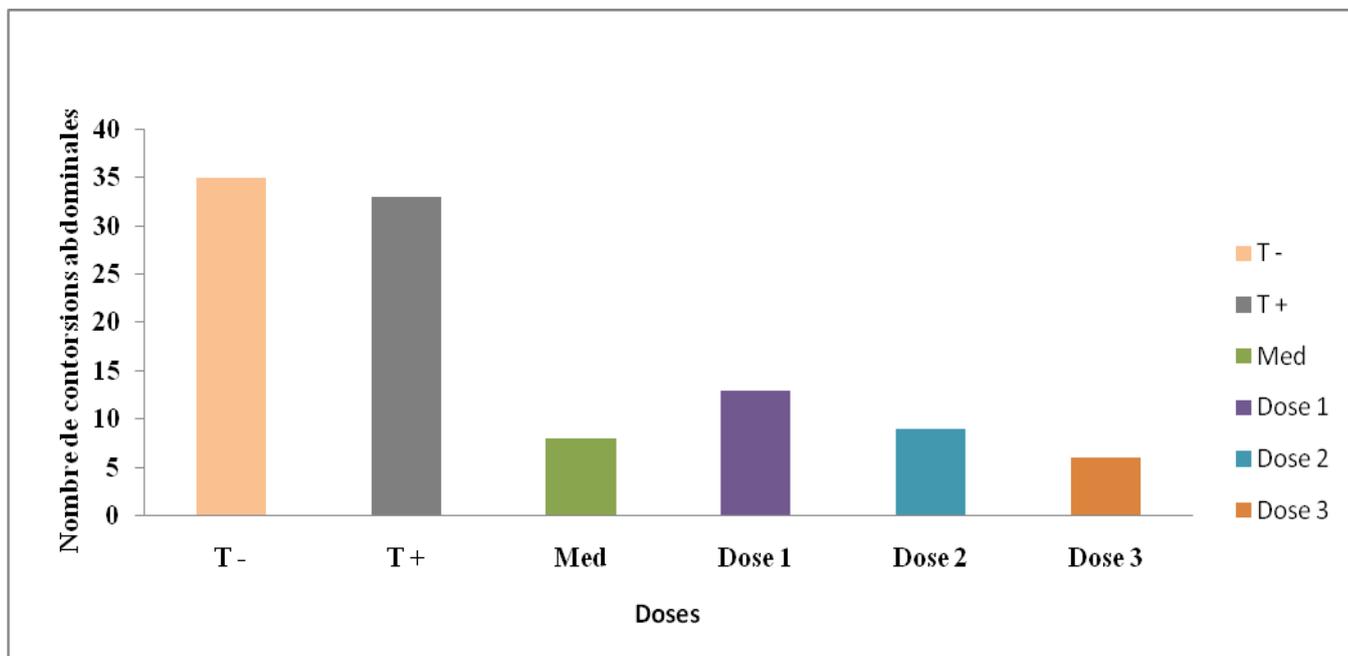


Figure 18 : Nombre des contorsions abdominales des souris causées par l'injection de l'acide acétique.

Nous observons une protection des animaux contre les contorsions provoquées par l'acide acétique et cette protection est très significative comparativement au lot témoin. Tous ces effets qui ont été observés, sont presque semblables et comparables à l'effet de médicament.

II.3.2. Activité analgésique en utilisant la plaque chauffante

Chez les lots témoins, le temps de latence des souris reste constant du début jusqu'à la fin de l'expérience. Tandis que, pour les souris traitées avec l'extrait, le temps de latence de réaction face à la douleur provoquée par la plaque chauffante augmente en fonction de la dose de l'extrait administré par rapport à celui des animaux témoins ($p < 0,05$) (**Figure 19**).

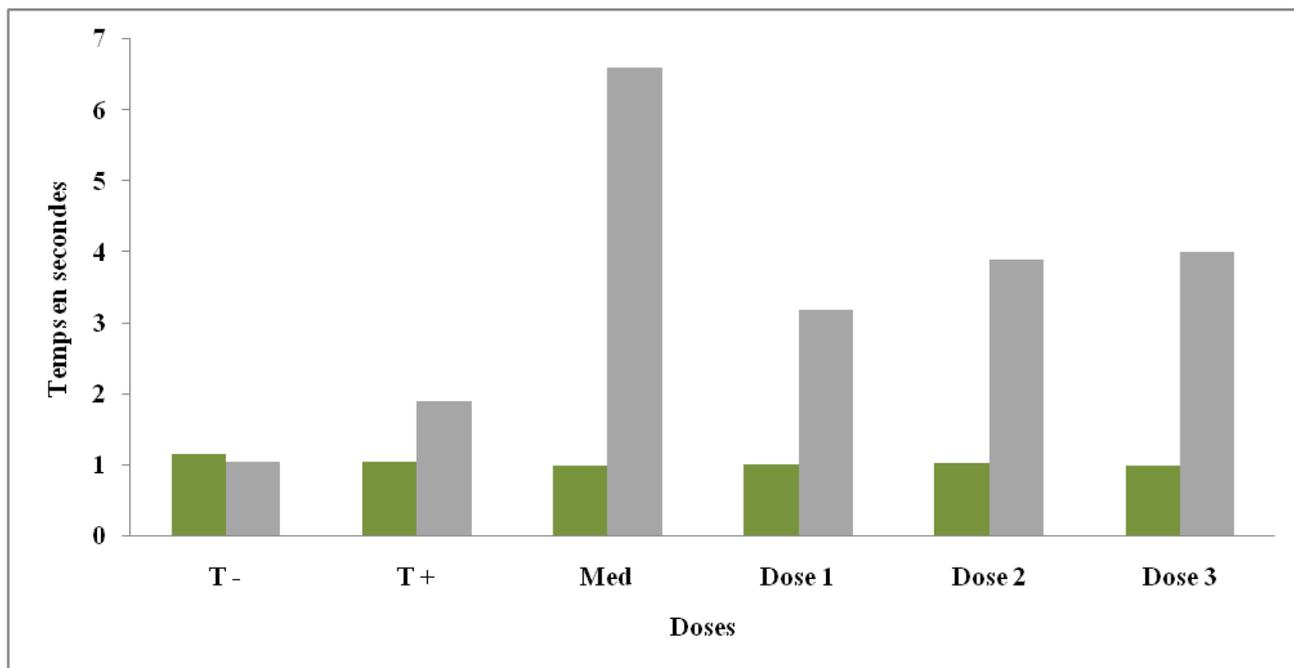


Figure 19 : Temps en secondes du saut de l'animal avant et après le traitement.

Le temps de latence des souris, en présence de médicament (Diclofenac) est le plus élevé par rapport aux doses. L'augmentation du temps de latence de réaction des souris traitées avec l'extrait par rapport aux souris témoins signifie que l'extrait possède une activité analgésique.

II.3.3. Activité analgésique en utilisant la technique d'immersion de la queue

L'immersion de la queue des souris dans l'eau chaude provoque le retrait de la queue. L'administration orale de l'extrait augmente le temps de latence du retrait de la queue de l'eau chaude par rapport aux souris témoins ($p < 0,05$). Cette augmentation varie en fonction de la dose de l'extrait administré (**Figure 20**).

Le temps de latence de retrait de la queue de l'eau chaude pour les animaux témoins qui ont reçu de l'eau distillée ne varie pas durant les essais d'immersion. L'augmentation du temps de latence de réaction des souris traitées avec l'extrait par rapport aux souris témoins signifie que l'extrait possède une activité analgésique. Les résultats montrent que le médicament 2 est plus efficace que le médicament 1 en face aux douleurs centrales.

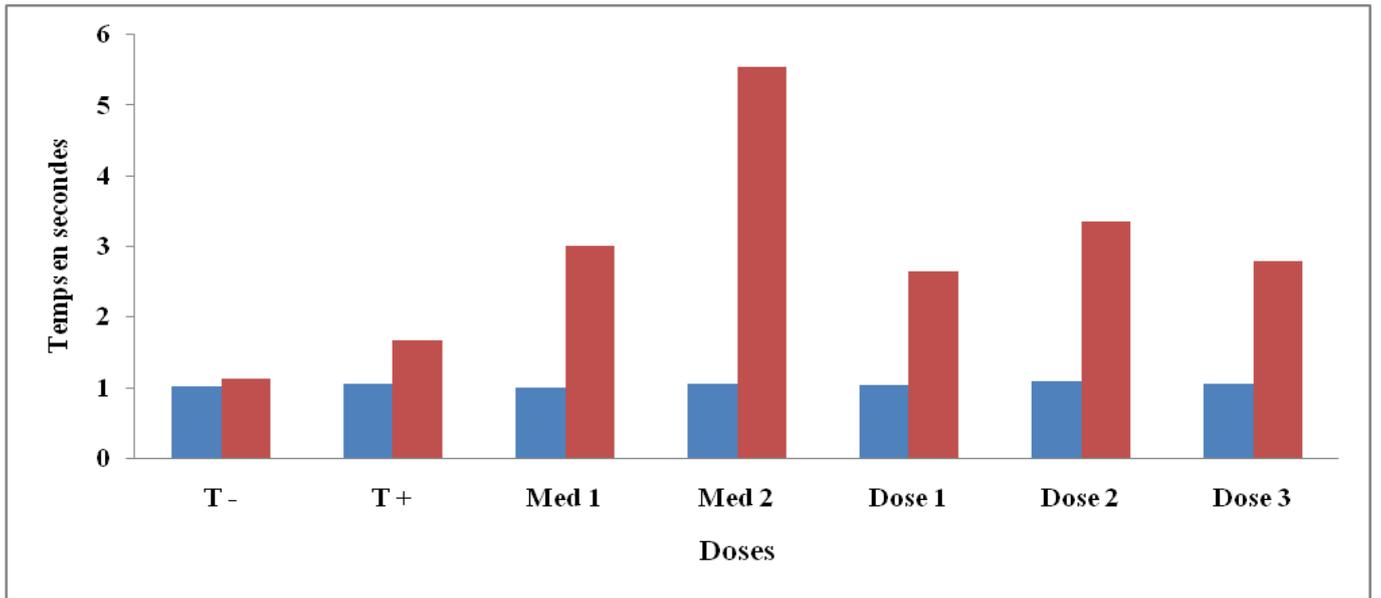


Figure 20 : Temps en secondes du moment de la rétraction de la queue de l'animal avant et après le traitement.

DISCUSSION

III. DISCUSSION

III.1. Test de toxicité

III.1.1. Observation du comportement et mortalité (14 jours)

Aucune mortalité, ni changement du comportement général des souris n'ont été signalés pendant la période du test. L'extrait de la plante du genre *Thymus* a été donc tolérable et n'a montré aucun effet toxique chez les souris traitées avec les doses 1,2 [38], ce qui soutient de plus l'hypothèse de la faible toxicité de l'extrait testé.

III.1.2. Effet sur le poids corporel des souris

Le changement du poids est utilisé comme un indicateur général des effets indésirables des extraits testés, c'est-à-dire le bien-être des animaux dépend des variations du poids corporel [39]. Les animaux qui survivent ne peuvent pas perdre plus de 10% du poids corporel initial [40]. La perte de poids est corrélée à l'état physiologique de l'animal (tels que le métabolisme) et peut être expliquée par l'effet anorexique [41].

Après 14 jours de traitement, le poids corporel des souris traitées avec les trois doses et le témoin +, n'ont pas montré une différence significative avec celui des souris du lot témoin - ($P \geq 0,05$). Ceci indique que l'apport quotidien d'extrait de *Thymus* n'a pas empêché la prise de poids, la stabilité de l'appétit et la croissance saine des souris pendant la période du test.

III.1.3. Effet de l'extrait sur le poids relatif des organes

L'effet toxique des remèdes à base de plantes est plus susceptible d'être ressenti par des organes importants tels que la rate, le cœur, le foie et les reins en raison du rôle vital qu'ils jouent dans le corps. Le foie étant l'organe principal de la biotransformation des xénobiotiques, tandis que le rein est l'organe excréteur des xénobiotiques [39].

Les résultats ont montré qu'il n'y a pas de différence significative ($P \geq 0,05$) entre les poids relatifs des organes (foie, poumons, reins, cœur, cerveau) du témoin + et des souris traitées avec les doses 1,2 et ceux des animaux du témoin - .

III.1.4. Examen histologique

L'absence des signes inflammatoires au niveau des organes de la dose 1, d'après les résultats de l'étude microscopique, indique que cette dose d'extrait n'a aucun effet toxique chez les souris traitées. Ce qui affirme l'hypothèse de la faible toxicité de l'extrait du *Thymus* et la possibilité d'utilisation de cette plante à des fins thérapeutiques.

Des études menées en 2006 [43] montrent que l'administration de l'extrait de Thym (*Thymus vulgaris* L) en macération par voie orale à la dose de 1mL/35g, n'a aucun effet sur le cerveau, poumons, cœur, tube digestif et phanères des rats traités, seulement au niveau de tube digestif durant les premières heures où il a provoqué une diarrhée, alors que nos résultats démontrent l'atotoxicité du Thym sur les intestins et les autres organes.

Des résultats obtenus après évaluation des effets toxiques d'une plante médicinale du genre *Thymus* chez un modèle biologique [44], indique que l'extrait de *Thym* ne possède aucun effet toxique sur les souris males de l'espèce *Mus musculus*. D'autres études présentées en 2021 [45], sur la toxicité aiguë des extraits éthanoliques et méthanoliques de *Thymus leptobotrys* Murb, montrent que les extraits sont non toxiques par voie orale, avec une DL₅₀ supérieure à 5000 mg / kg de poids corporel. Tous ces résultats sont en accord avec les nôtres obtenus à partir des tests sur l'extrait de *Thym*.

III.2. Activité anti-inflammatoire

III.2.1. Test de l'activité anti inflammatoire induite par la carragénine

L'injection de la carragénine provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques qui sont responsables du processus inflammatoire [46]. Peu d'études ont concerné l'activité anti-inflammatoire des plantes du genre *Thymus*, donc nous avons comparé nos résultats avec des travaux antérieurs réalisés sur d'autres espèces de la même famille.

Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés en 2019 [47], montrant que les extraits bruts des feuilles des deux plantes *Marrubium vulgare* L et *Salvia verbenaca* L possèdent une activité anti-inflammatoire remarquable.

À la lumière de ces résultats, nous suggérons l'utilisation de cette plante ou de ses composants dans la prévention de plusieurs pathologies notamment les maladies inflammatoires.

III.2.2. Test de l'activité anti inflammatoire induite par le xylène

Aucune étude n'a concerné l'activité anti-inflammatoire de la plante du genre *Thymus* et même pas d'autres espèces de la famille des Lamiacées.

L'inflammation aiguë se caractérise par des symptômes locaux classiques, tels que la chaleur, la rougeur, la douleur et l'œdème ou la tuméfaction.

Le mécanisme moléculaire et cellulaire par lequel le xylène induit l'inflammation met en jeu les neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine qui, suite à une stimulation, libèrent un nombre de

médiateurs qui peuvent initier la réaction inflammatoire, c'est ce qu'on appelle l'inflammation neurogénique [49]. Il est également admis que les neurones sensoriels contiennent des cyclooxygénases capables de synthétiser les prostaglandines pro-inflammatoires [50].

Les principaux initiateurs de l'inflammation neurogénique, la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine, provoquent une vasodilatation et une exsudation plasmatique en agissant sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins et les cellules endothéliales [49].

L'œdème formé comprime les terminaisons nerveuses et agit sur le centre hypothalamique, ce qui se traduit souvent par une sensation des douleurs [51].

Nos résultats montrent que l'extrait ou ses composés phénoliques arrête la libération de ces médiateurs (initiateurs de l'inflammation), ce qui provoque la diminution du taux de l'inflammation et, par conséquent, la réduction du poids de l'œdème. Nous pouvons conclure que l'extrait peut soulager l'inflammation.

III.3. Activité analgésique

III.3.1. Activité analgésique induite par l'acide acétique

L'injection de l'acide acétique provoque des crampes abdominales. Ces crampes sont dues à la production des prostaglandines, synthétisés à partir de l'acide arachidonique par l'enzyme cyclooxygénase ou « COX » [52]. Les analgésiques périphériques comme l'acide acétylsalicylique (ASA), inhibent la cyclooxygénase [53]. Ce test permet d'évaluer l'activité d'une plante comme étant un analgésique. Il est utilisé par plusieurs chercheurs pour étudier l'activité analgésique des plantes comme : *Phyllanthus lawi*, *Adhatoda vasica*.

Les résultats du test de contorsion ont montré une inhibition de la douleur, induite par l'acide acétique après l'administration des doses (D1, D2, D3). Ceci suggère que l'extrait posséderait des composés qui agiraient selon le même mécanisme que le médicament, donc l'extrait a un effet inhibiteur de la douleur. **Bounihi (2016)** a montré que les extraits aqueux de *Melissa officinalis* et de *Mentha rotundifolia* (Lamiacées) ont une puissante activité analgésique contre l'effet de l'acide acétique sur les souris, exposées à différentes doses d'extraits. Les résultats de **Rouibi et al (2012)** indiquent que *Melissa officinalis* (Lamiacées) a un pouvoir inhibiteur de la douleur de $85,39 \pm 4,29\%$ pour la concentration de (200 mg/Kg) d'extrait administré par les souris.

III.3.2. Activité analgésique (La plaque chauffante + la technique d'immersion de la queue)

La chaleur stimule de manière sélective les thermorécepteurs et les nocicepteurs cutanés spécifiques [55]. Le test utilisant la plaque chauffante et l'immersion de la queue de l'animal font intervenir une réponse comportementale réflexe d'origine spinale [55]. Ce réflexe est dû à la stimulation des interneurons spinaux pendant la transmission de l'influx nerveux nociceptif au niveau de la moelle épinière [55].

L'extrait retarde la réaction des animaux face aux stimuli thermiques. Son action est inférieure à celle de l'Aspirine (Med2) (pour le test d'immersion de la queue) et le médicament utilisé dans le test de la plaque chauffante, elle est supérieure à celui du médicament du Diclofenac (Med1) (pour le test d'immersion de la queue).

Mahmoudi et ses collaborateurs (2008) ont montré que l'extrait de *Thymus pubescens* (Lamiaceae) à 400mg/Kg a augmenté de manière plus significative le seuil de douleur. En revanche, l'étude de **Mino et ses collaborateurs (2002)** ont montré que l'extrait aqueux de *Balbisia calycina* (Vivianiaceae) à la dose 400mg/Kg n'a pas modifié le temps de latence comparé avec la plante utilisée dans notre expérimentation.

Ces résultats suggèrent que l'extrait d'étude possède une activité analgésique à action centrale faible en augmentant le seuil de perception de la douleur.

CONCLUSION & PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'utilisation des plantes ou leurs composés naturels est devenu un axe de recherche important non seulement dans la médecine et la pharmacologie, mais aussi dans les industries agro-alimentaires et cosmétiques.

Ce travail a eu pour objectif l'évaluation de l'activité biologique *in vivo* d'un extrait d'une plante genre *Thymus*.

L'administration orale de l'extrait du *Thymus* s'est avérée non toxique. Les trois doses de l'extrait ont un effet anti-inflammatoire en réduisant l'œdème de l'oreille provoquée par le xylène et l'effet du carragénine au niveau des pattes des souris. Les trois doses de l'extrait sont douées d'un effet analgésique en inhibant la douleur provoquée par l'acide acétique et par la chaleur.

Les résultats présentés dans notre travail peuvent contribuer à la connaissance des potentiels thérapeutiques de cette plante et semblent justifier leurs utilisations dans la médecine populaire. Les résultats démontrent également les potentiels de l'extrait du *Thymus* en tant que sources de composés anti-inflammatoires et antalgiques naturels.

Une poursuite de ce travail à l'avenir est souhaitable pour identifier les composants responsables des effets bioactifs de l'extrait ainsi que leurs mécanismes d'action.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Majinda R.R.T., Abegaz B.M., Bezabih M. et autres (2001) Resent résultats from naturel product research at the university of Botswana, Pure. Appl. Chem. 73 (7): 1197-1208.
- 2-Mau J-L. Huang P-n. Huang S-J. and C-C. (2004) Antioxydant properties of methanolic extracts from two kinds of Antrodia camphorata mycelia. Food Chemistry. 86: 25-31.
- 3-Sohal R. S., Mockett R. J., Orr W. C. (2002) Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis, Free Rad. Biol. Med. 33 (5): 575.
- 4- Turcati, L. (2014). Les plantes en famille. Natureparif. Paris, p.36.
- 5-Boulade, C. (2018). Lamiaceae : caractéristiques et intérêts thérapeutiques à l'officine. Thés de docteur en pharmacie. Univ Toulouse poule sapotier, p.30.
- 6-Carovic-stanko, K., Petek, M., Gradisa, M., Pintar, J., Besdekovic, D., Herak custic, M., Satovic, Z. Celestin, K. (2016). La cellule bactérienne morphologies et structures bactériennes. Ue8-de l'agent infectieux à l'hôte, p.5.
- 7-Quezel, P., Santa, S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Ed, Centre national-paris, p.781.
- 8-Kabouche, A. (2005). Etude phytochimique de plantes médicinales appartenant à la famille des lamiaceae, université de Constantine, p.18.
- 9-Kishor, D. (2016). Secondary Metabolites & Plant Defense Life Sciences Seoul National University, p.24.
- 10-Morales, R. (2002). The history, botany and taxonomy of the genus Thymus. Dans E. Stahl Biskup & F. Saez (dirs.), Thyme: the genus Thymus (pp. 1-43). Francis & Taylor, London.
- 11-Messaoudi, M., Benreguieg, M., Merah, M., & Messaoudi, Z. A. (2019). Antibacterial effects of Thymus algeriensis extracts on some pathogenic bacteria. Acta Scientiarum. Biological Sciences, 41, e48548-e48548.
- 12-Khelifi, Z., Medjani, F. (2018). Evaluation des activités biologiques des extraits d'une plante Algérienne appartenant au genre Thymus. Mémoire de master. Université-Frères Mentouri. Constantine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 13-Stahl-Biskup, E., & Venskutonis, R. P. (2012). Thyme. In Handbook of herbs and spices (pp. 499-525). Woodhead Publishing.
- 14-Dauqan, EM & Abdullah, A. (2017). Medicinal and functional values of thyme (*Thymus vulgaris* L.) herb. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 5(2), 17-22.
- 15- Janvier Labs. Souris NMRI [En ligne]. France : [Le 10 mai 2022]. Disponible sur : https://janvier-labs.com/fiche_produit/nmri-souris/
- 16-Hodgson E, 2004. A textbook of modern toxicology. 3th edition. USA : Wiley Interscience. Pp. 525-541.
- 17-Lapointe, G. (2004). Notions de toxicologie. Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail du Québec. 67p.
- 18-Bianchi M E (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need toknow about danger. *J LeukocBiol*, 81, 1-5
- 19-Barton G M (2008) A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest*, 118, 413-420.
- 20-NoursharghSussan, Fritz Krombach, and ElisabettaDejana (2006). The role of JAM-A andPECAM-1 in modulating leukocyte infiltration in inflamed and ischemic tissues. *Journal ofLeukocyteBiology*, 80, 714-718.
- 21-Nicolas Jean-François, Florence Cousin and Jean Thivolet (2001). Immunologie clinique etallergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. John LibbeyEurotext, 2001, 55-58.
- 22-Blain, Jouzeau, Netter and Jeandel (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurssélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *RevMéd Interne*, 21, 978-88.
- 23-Carole D, Hubert G. (1998). Santé animale : bovins, ovins,caprins . Educagri Edition, France: 220.
- 24-NoursharghSussan, Fritz Krombach, and ElisabettaDejana (2006). The role of JAM-A andPECAM-1 in modulating leukocyte infiltration in inflamed and ischemic tissues. *Journal ofLeukocyteBiology*, 80, 714-718.
- 25--Muster D. (2005). Médicaments de l'inflammation Anti-inflammatory drugs. *EMCStomatologie*. 1(1): 21–29.
- 26-Barnes Peter J (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*, 94, 557-572.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 27-Han T, Li H L, Zhang QY, Han P, Zheng H C, Rahman K and Qin L P (2007). Bioactivity-Guided Fractionation For Anti-Inflammatory And Analgesic Properties And Constituents Of Xanthium Strumarium L. *Phytomedicine*, 14, 825–829
- 89-Favier, A. (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la Compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*, p108-115.
- 28-Tchiboza S, Motte-Florac E. (2004). Animaux médicinaux du Benin : des drogues anciennes toujours actuelles. *Bulletin de liaison de l'Association des Amis du Musée de la Pharmacie*. (29) :40-47.
- 29-Faye B. (2009). L'élevage des grands camélidés : vers un changement de paradigme. *Renc Rech, Ruminants*. (16) 345-348.
- 30-Christopher J Morris. Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse (en ligne) .2003 (consulté le 29/05/2022).
- 31-Ahmad S.R., (1993). Screening of some Turkish medicinal plants for their analgesic Activity. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. ; 6(2) : 29-36.
- 32-Kouakou S., Kouakou G., Laba I. D., & Brou J. (2010). Evaluation de l'activité analgésique de l'extrait aqueux des feuilles de *Mitracarpus scaber* Zucc (Rubiaceae), une plante médicinale de Côte d'Ivoire. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*.; 4(2) :1-6
- 33-Erdem Yesilada, Esra Kupeli. *Berberis crataegina* DC. Root exhibits potent antiinflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats. Elsevier Masson France, *Journal of Ethnopharmacology* 79: 237–248, 2002
- 34-Kumar B. A., Lakshman K., Jayaveera K. N., Murgan C. V., Kumar P.A., Kumar R. V., & Sridhar S. M. (2010). Pain management in mice using methanol extracts of three plants belongs to family Amaranthaceae. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*.; 3(7): 527- 530.
- 35-Jihong Cui, Wen Hu, Zhanjun Cai, Yingxue Liu, Siyuan Li, Wucheng Tao, Hui Xiang. New medicinal properties of mangostins: Analgesic activity and pharmacological characterization of active ingredients from the fruit hull of *Garcinia mangostana* L. Elsevier Masson France, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 95: 166–172, 2010
- 36-Winter, C. A., Risley, E. A., & Nuss, G. W. (1962). Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, 111(3), 544-547.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 37-In Hazhazi N, Lebdou I. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo des plantes médicinales (*Ruta tuberculata* Forssk. et *Pergularia tomentosa* L.) (Mémoire). Biskra, université Mohamed Khider de Biskra. 2019.
- 38-Park et al., 2019. In : ATHAMENA, S. Etude de l'activité biologique de *Juniperus thurifera* et *Fraxinus xanthoxyloides*. [Thèse]. Batna, Université Mustapha Ben Boulaid-Batna 2 ; 2020.
- 39- J.O. Unuofin, G.A. Otunola, A.J. Afolayan, Evaluation of acute and subacute toxicity of whole-plant aqueous extract of *Vernonia mespilifolia* Less. in Wistar rats, *Journal of Integrative Medicine* (2018).
- 40- Feres et al., 2006. In : ATHAMENA, S. Etude de l'activité biologique de *Juniperus thurifera* et *Fraxinus xanthoxyloides*. [Thèse]. Batna, Université Mustapha Ben Boulaid-Batna 2 ; 2020.
- 41- Panunto et al., 2011. In : ATHAMENA, S. Etude de l'activité biologique de *Juniperus thurifera* et *Fraxinus xanthoxyloides*. [Thèse]. Batna, Université Mustapha Ben Boulaid-Batna 2 ; 2020.
- 42-Panunto et al., 2011. In : ATHAMENA, S. Etude de l'activité biologique de *Juniperus thurifera* et *Fraxinus xanthoxyloides*. [Thèse]. Batna, Université Mustapha Ben Boulaid-Batna 2 ; 2020.
- 43- OCDE, 2013. In : ATHAMENA, S. Etude de l'activité biologique de *Juniperus thurifera* et *Fraxinus xanthoxyloides*. [Thèse]. Batna, Université Mustapha Ben Boulaid-Batna 2 ; 2020.
- 44- BEDOUHENE, W., BOUYEMBOUL, F., CHOUIAL, A. Evaluation de la toxicité d'extraits de quelques plantes de la région de Jijel. [Mémoire]. Jijel, Université de Abed Essedik Ben Yahia ; 2006.
- 45- OUBIHI, A. Valorisation de deux plantes *Thymus leptobotrys* Murb et *Laurus nobilis* L. : composition chimique et activités antimicrobienne, antioxydante, toxicologique et anti-inflammatoire. [Thèse]. Maroc, Université Ibn Tofail centre d'études doctorales kenitra ; 2021.
- 46- Loe, G. E., Ngaba, G. P., Kamdom, M., Mpondo, E. M., & Dibong, S. D. (2018). Evaluation des activités anti-inflammatoire et antiradicalaire de l'extrait au vin de palme des feuilles de *Phragmanthera capitata* (Sprengel) S. Balle (Loranthaceae) récoltées sur *Psidium guajava* au Cameroun. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 12(1), 233-24
- 47- Medjrab, S., Moures W. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits de *Marrubium vulgare* et *Salvia verbenaca* de la région de Jijel in vivo et in vitro (Mémoire). Jijel, université Mohammed Sedik Benyahia ; 2019.
- 48- (Naz, A., & Saeed, M. (2018). In Vivo Biological Investigation of Methanolic Extract of *Thymus linearis* imedpub Journals In Vivo Biological Investigation of Methanolic Extract of *Thymus linearis* Whole Plant Abstract. July 2019.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 49- Rotelli A E, Guardia T, Juárez A O, de la Rocha N E, Pelzer L E (2003). Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research*, 48, 601-606.
- 50-Etameloe G., Ngaba G. P., Kamdom M., Mpondo E., Dibong G.P.S.D. 2018. Evaluation des activités anti-inflammatoire et antiradicalaire de l'extrait au vin de palme des feuilles de *Phragmanthera capitata* (Sprengel) S. Balle (Loranthaceae) récoltées sur Psidium guajava au Cameroun . *Int. J. Biol. Chem. Sci* 12:233-243.
- 51- Richardson J D, Vasko M R (2002). Cellular Mechanisms of Neurogenic Etameloe G., Ngaba G. P., Kamdom M., Mpondo E., Dibong G.P.S.D. 2018. Evaluation des activités anti-inflammatoire et antiradicalaire de l'extrait au vin de palme des feuilles de *Phragmanthera capitata* (Sprengel) S. Balle (Loranthaceae) récoltées sur Psidium guajava au Cameroun . *Int. J. Biol. Chem. Sci* 12:233-243. *Inflammation. Perspectives in Pharmacology*, 302, 839–845.
- 52-REMY C. et coll., 2006; HEMAYET H.A., et coll., 2012. A review on analgesic from natural sources. *Int J Pharm Biol Arch*, ;2(1) : 95-100
- 53-VANE J.R., 1971 ; SAWYNOK J., 2003 Vivre avec des douleurs, neuropathiques. Editions Scientifiques L&C. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* ;4(2): 8
- 54-LE BARS et coll. 2011 Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aigue Inflammatoire. *In Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. ;21(4) :315-335.