



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 de 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 :

*Etude de l'effet anti-inflammatoire d'une plante
médicinale du genre *Thymus* chez un modèle biologique*

Présenté par :

Mlle. BENDJAZIA Rania

Mlle. SAIDI Nour elhouda

Devant le jury :

<i>Mme. BELGUENDOZ Karima</i>	<i>MAA</i>	<i>U. de Tébessa</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme. SENOUSSI Asma</i>	<i>MAA</i>	<i>U. de Tébessa</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Dr. ZEGHIB Assia</i>	<i>MCA</i>	<i>U. de Tébessa</i>	<i>Promotrice</i>

Date de soutenance :

08/06/2021

Note :

Mention :



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 de 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 :

*Etude de l'effet anti-inflammatoire d'une plante
médicinale du genre Thymus chez un modèle biologique*

Présenté par :

Mlle. BENDJAZIA Rania

Mlle. SAIDI Nour elhouda

Devant le jury :

<i>Mme. BELGUENDOZ Karima</i>	<i>MAA</i>	<i>U. de Tébessa</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme. SENOUSSE Asma</i>	<i>MAA</i>	<i>U. de Tébessa</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Dr. ZEGHIB Assia</i>	<i>MCA</i>	<i>U. de Tébessa</i>	<i>Promotrice</i>

Date de soutenance :

08/06/2021

Note :

Mention :



ملخص

منذ وقت طويل تشكل النباتات المصدر الرئيسي لعلاج مختلف الأمراض بما في ذلك الأمراض الالتهابية.

Thymus هو نبات عطري وطبي ينتمي إلى عائلة *Lamiaceae* المستخدمة منذ العصور القديمة في الطب التقليدي لفضائلها العلاجية والوقائية بفضل عدد متنوع من المركبات الكيميائية النباتية. والهدف من دراستنا الببليوغرافية هو دراسة التأثير المضاد للالتهاب لأنواع *Thymus*

أبحاثنا الببليوغرافية تظهر ما يلي.

- يمكن استخدام ثلاث طرق لتقييم النشاط المضاد للالتهاب *in vivo*: تحريض وذمة القدم بواسطة carragénine ، تحريض وذمة الأذن بواسطة xylène ، تحريض وذمة الأذن بواسطة زيت croton.
- أظهرت ثلاثة أنواع من جنس *Thymus* نشاطاً فعالاً نسبياً ضد الالتهاب: *Thymus linearis* ، *Thymus pubescens* و *Thymus willdenowii*.

الكلمات المفتاحية: *Thymus*, المواد الكيميائية النباتية, النشاط مضاد للالتهاب.

Abstract

For a long time, plants have been the main source of cure for various diseases including inflammatory diseases. *Thymus* is an aromatic and medicinal plant belonging to the Lamiaceae family used since antiquity in traditional medicine for its therapeutic and preventive virtues due to a variety of phytochemical compounds. The objective of our bibliographic research is the study of the anti-inflammatory effect of species of the *Thymus* genus.

Our bibliographic research shows the following.

- Three methods can be used to assess in-vivo anti-inflammatory activity: Induction of leg edema by carrageenan, Induction of ear edema by xylene and Induction of ear edema induced by croton oil.
- Three species of the *Thymus* genus showed relatively effective anti-inflammatory activity: *Thymus linearis*, *Thymus pubescens* and *Thymus willdenowii*.

Key words: *Thymus*, phytochemical compounds, anti-inflammatory activity.

Résumé

Depuis longtemps, les plantes constituent la source principale de remèdes pour soigner différentes maladies dont les maladies inflammatoires. Les espèces de *Thymus* sont des plantes aromatiques et médicinales appartenant à la famille des Lamiacées, utilisées depuis l'antiquité en médecine traditionnelle pour leurs vertus thérapeutiques et préventives, grâce à une variété de composés phytochimiques. L'objectif de notre recherche bibliographique est l'étude de l'effet anti-inflammatoire d'espèces du genre *Thymus*.

Notre recherche bibliographique montre ce qui suit.

- Trois méthodes peuvent être utilisées pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire in-vivo : Induction de l'œdème de la patte par la carragénine, Induction de l'œdème de l'oreille par le xylène et Induction de l'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton.
- Trois espèces du genre *Thymus* ont montré une activité anti-inflammatoire relativement efficace : *Thymus linearis*, *Thymus pubescens* et *Thymus willdenowii*.

Mots clés : *Thymus*, composés phytochimiques, activité anti-inflammatoire.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail:

A très mes chers parents :

L'homme de ma vie, mon père «*Saïdi Messaoud*», ma *fierté, ma gloire*, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, *mon tout*.

La lumière de mes yeux, ma mère «*Abdelkrim Nadjwa*», ma joie, la source de mes efforts, ma vie et mon bonheur.

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de vos efforts, qui est rien devant ce que vous avez fait pour nous. Que *DIEU* vous Garde pour nous.

A mes très chers frères : «Mouhamed», «Djhed» et «Amir abd el moumen»

A mes chères sœurs : «Asma», «Salsabil» et «Nardjess»

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

(Fauzi, Farida, Hassan...)

A ma chère amie et mon binôme «*Rania*», qui m'a donné beaucoup d'énergie, à son père «*Sami Bendjazia*» et toute sa famille.

A tous mes collègues, mes amies et mes camarades ainsi qu'à tous les étudiants de ma promotion.

Et enfin, à tous ceux que j'aime

SAYDI NOUR ELKHONDA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail:

A mon très cher père : Sami BENDJAZIA.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension et ton soutien tout au long de ma vie. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal.

A ma très chère mère : Fouzia KADARI.

Aucune dédicace, très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi. Tes sacrifices innombrables et ton dévouement furent pour moi un encouragement. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Puisse Dieu, tout puissant te comble de santé, de bonheur et te procure une longue vie.

A ma sœur Oumaima

Je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études, je t'estime beaucoup et je t'aime beaucoup.

A mon frère Ahmed

Ton amour et ton affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance.

A toute ma famille et à mon oncle Nacer BOUNAB.

A ma très chère amie et sœur ***Meriam SOLTANI***, symbole de tendresse et de fidélité. ***Ames proches tinhinene IZERGHOUF, Basma FAREH.*** A ma sœur ***Zaineb BOUKHCHAM*** et tous mes camarades qui nous ont accordé leur soutien dans les instants les plus difficiles.

A mon binôme et ma chère amie ***SAIDI Nour elhouda***, à son père ***SAIDI Messaoud*** et toute sa famille. A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.

RANA BENDJAZIA.

Remerciements

Nous remercions Dieu le tout puissant et le Miséricordieux de nous avoir donné la santé, la patience et la volonté d'entamer et de terminer ce modeste travail.

Nous tenons à présenter nos remerciements à notre promotrice Mme le *Dr. Zeghib Assia*, pour la qualité de son encadrement exceptionnel.

Nous adressons nos sincères remerciements pour Monsieur *Houam AbdErrahim*, pour sa grande disponibilité, son aide, son soutien moral et ses encouragements.

Nous remercions infiniment *Mme. Belquendouz Karima*, pour avoir accepté de présider le jury de notre mémoire de Master et *Mme Senoussi Asma*, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail en acceptant de l'examiner.

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont également à nos chers collègues.

Enfin, nous tenons à exprimer vivement nos remerciements avec une profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, car un projet ne peut pas être le fruit d'une seule personne.

PNNs : Les polynucléaires neutrophiles.

IgE : immunoglobuline E.

IL-1: Interleukine 1.

TNF α : Tumor Necrosis Factor.

PAF : Platelet Activating Factor.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

COX : la cyclo-oxygénase.

Gr : Récepteur–glucocorticoïde.

N°	Titre	Pages
1	Etapes de l'inflammation aigue	04
2	Formation d'exsudat.	05
3	Diapédèse leucocytaire.	06
4	Phase cellulaire.	07
5	Phase de résolution.	07
6	Evolution de l'inflammation aiguë en chronique.	08
7	Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.	15
8	Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.	16
9	Distribution du genre <i>Thymus</i> dans le monde.	22
10	Schéma récapitulatif de la préparation d'extrait méthanolique.	28
11	Schéma récapitulatif de la préparation d'extrait aqueux.	29

N°	Titre	Pages
1	Étiologies de l'inflammation.	03
2	Quelques exemples des médiateurs intervenant dans la réaction inflammatoire.	10
3	Exemples de maladies liées à l'inflammation.	12
4	Quelques espèces de <i>Thymus</i> douées d'activités anti-inflammatoires.	17
5	Localisation de quelques espèces de <i>Thymus</i> en Algérie	22
6	Composition phytochimique et propriétés fonctionnelles des principaux composants dans le genre <i>Thymus</i>	24
7	Récapitulatif de l'activité anti-inflammatoire de <i>Thymus linearis</i> .	31
8	Récapitulatif de l'activité anti-inflammatoire de <i>Thymus pubescens</i> .	31
9	Récapitulatif de l'activité anti-inflammatoire de <i>Thymus willdenowii</i> .	32

ملخص

Abstract

Résumé

Dédicaces

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Table des matières

Introduction	01
Chapitre 1 : Inflammation.....	02
I.Définition	03
II. Signes cliniques de l'inflammation	03
III.Etiologies de l'inflammation.....	03
IV.Types d'inflammation	04
IV.1.Inflammation aigue	04
IV.1.1.Phase vasculaire (Réaction vasculo-exsudative).....	04
IV.1.2.Phase cellulaire (amplification).....	06
IV.1.3.Phase de résolution (réparation).....	07
IV.2.Inflammation chronique.....	08
V. Acteurs de l'inflammation.....	08
V.1.Cellules impliquées dans l'inflammation	09
V.2.Médiateurs de l'inflammation	10
VI.Implication pathologique de l' inflammation.....	12
Chapitre 2 : Classes thérapeutiques anti-inflammatoires	13
I. Anti-inflammatoires	14
I.1. Anti-inflammatoires synthétiques	14
I.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	14
I.1.2. Anti-inflammatoire stéroïdiens	15
I.2. Anti-inflammatoires d'origine végétale	16

Chapitre 3 : Genre <i>Thymus</i>	18
I-Généralités sur les plantes médicinales	19
II. Généralités sur la famille des Lamiacées.....	19
III. Genre <i>Thymus</i>	19
III.1. Historique et étymologie	20
III.2. Description botanique.....	20
III.3. Place dans la systématique	21
III.4. Localisation géographique	21
III.4.1. Distribution dans le monde	21
III.4.2. Distribution en Algérie.....	22
III.5. Propriétés et activités biologiques du genre <i>Thymus</i>	23
III.6. Composés bioactifs du genre <i>Thymus</i>	24
III.7. Utilisations du genre <i>Thymus</i> en médecine traditionnelle.....	25
Chapitre 4 : Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo.....	27
I. Méthodes d'extraction.....	28
I.1. Préparation de l'extrait méthanolique.....	28
I.2. Préparation de l'extrait aqueux	29
II. Différentes méthodes utilisées pour provoquer l'inflammation	29
II.1. Induction de l'œdème de la patte par la carragénine	29
II.2. Induction de l'œdème de l'oreille par le xylène	30
II.3. Induction de l'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton.....	30
III. Effet anti-inflammatoire de quelques plantes du genre <i>Thymus</i> chez les souris	30
III.1. <i>Thymus linearis</i>	30
III.2. <i>Thymus pubescens</i>	31
III.3. <i>Thymus willdenowii</i>	32
Conclusion.....	34
Références bibliographiques	35



Introduction



L'inflammation est une réponse biologique complexe aux stimuli nuisibles. C'est aussi une tentative protectrice de l'organisme pour les éliminer et d'initier le processus de guérison. Parfois, l'inflammation peut être néfaste en raison de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies de régulation du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (**Etame Loe *et al.*, 2018**).

Aujourd'hui, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les glucocorticoïdes sont les principales options de traitement des troubles inflammatoires. Néanmoins, la prescription de ces agents anti-inflammatoires peut produire des effets secondaires qui peuvent limiter leur utilisation à long terme. Ainsi, il semble nécessaire de mettre au point un nouveau médicament anti-inflammatoire avec moins de complications que les AINS ou les glucocorticoïdes, en particulier d'origine naturelle (**Sadeghi *et al.*, 2014**).

En effet, les produits naturels ayant une activité anti-inflammatoire ont été longtemps utilisés comme un remède populaire pour les conditions inflammatoires telles que la fièvre, la douleur, la migraine et l'arthrite (**Yuan *et al.*, 2006**). Notre étude bibliographique a ciblé quelques espèces de plantes du genre *Thymus*. Les plantes aromatiques et médicinales du genre *Thymus* appartiennent à la famille des Lamiacées. Cette dernière est parmi les familles de plantes les plus exploitées en raison de leurs caractéristiques médicinales, culinaires et industrielles depuis l'antiquité (**Afonso *et al.*, 2020**).

Notre travail présenté est structuré en données bibliographiques réparties en quatre chapitres : inflammation, classes thérapeutiques anti-inflammatoires, genre *Thymus*, évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo.



Chapitre 1 :

Inflammation



I. Définition

L'inflammation est une réponse biologique du système immunitaire, qui peut être déclenchée par une variété de facteurs, y compris les pathogènes, les cellules endommagées et les composés toxiques (**Chen *et al.*, 2018**).

Elle se traduit par un ensemble de réactions cellulaires et moléculaires locales et périphériques, qui concernent la prévention puis la réparation pour restaurer la fonction tissulaire (**Michel, 2007**).

II. Signes cliniques de l'inflammation

L'inflammation se manifeste par la douleur, la rougeur, l'œdème, la chaleur et la perte de fonction des cellules (**Owolabi *et al.*, 2018**).

- Rougeur en raison de l'hyperémie ;
- Gonflement causé par l'augmentation de la perméabilité capillaire et une fuite de protéines dans l'espace interstitiel;
- Chaleur associée à l'augmentation du débit sanguin et l'activité métabolique des médiateurs cellulaires de l'inflammation;
- Perte de fonction des cellules (**Libby, 2008**);
- Douleur résulte de l'activation par des stimuli intenses ou nocifs de neurones sensitifs spécialisés (**Guillot *et al.*, 2011**).

III. Etiologies de l'inflammation

Les étiologies de l'inflammation concernent les facteurs infectieux ou non infectieux (**tableau 01**).

Tableau 01 : Étiologies de l'inflammation (**Chen *et al.*, 2018**).

Facteurs non infectieux				Facteurs infectieux
Physique	Produits chimiques	Biologique	Psychologique	
brûlures, blessures physiques, corps étrangers, traumatisme, radiation ionisante.	toxines, alcool, produits chimiques irritants (y compris fluorure, nickel ...etc).	cellules endommagées	Excitation	Bactéries virus et autres microorganismes.

IV. Types d'inflammation

Selon la durée et la cinétique, l'inflammation est classée en deux types : inflammation aiguë et chronique (Owolabi *et al.*, 2018).

IV.1. Inflammation aiguë

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, d'une durée relativement courte durable pour minutes, plusieurs heures, ou quelques jours. Elle est caractérisée principalement par les exsudations de protéines plasmatiques (œdème) et la migration de leucocytes (Fujiwara et Kobayashi, 2005). Une réponse inflammatoire aiguë réussie entraîne l'élimination de l'agent infectieux, suivie par la résolution de l'inflammation et la réparation des dommages tissulaires (Drayton *et al.*, 2006). L'inflammation aiguë se constitue en plusieurs étapes (figure01).

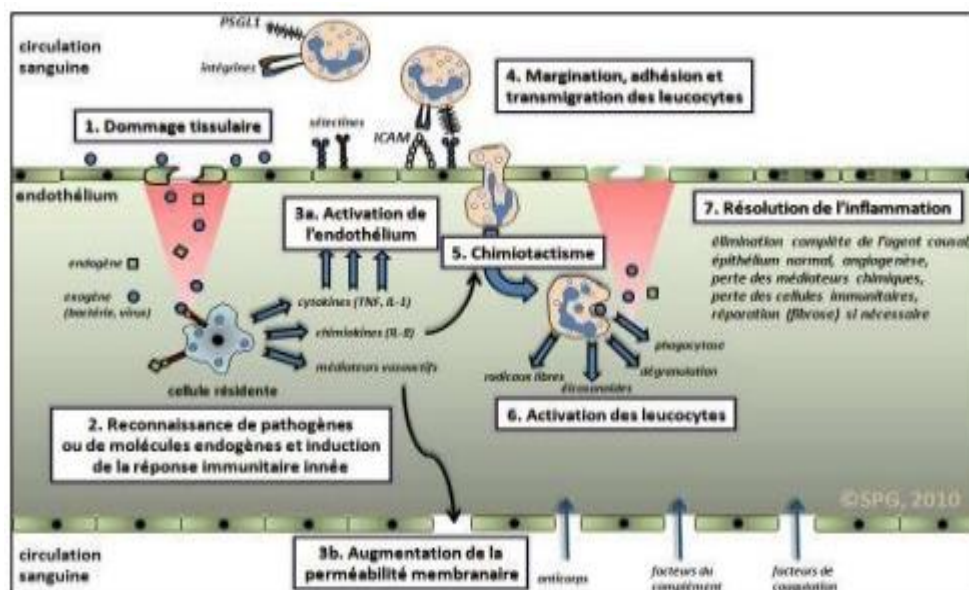


Figure 01 : Etapes de l'inflammation aiguë (Fnides *et al.*, 2018).

IV.1.1. Phase vasculaire (Réaction vasculo-exsudative)

Le déclenchement de cette phase se traduit par une tuméfaction locale, une rougeur, une tension douloureuse et une augmentation de la chaleur locale dont les trois phénomènes vont se succéder (Tourneau, 1995).

IV.1.1.1. Congestion active

Elle se définit par l'augmentation de la quantité de sang artériel arrivant dans le territoire de l'agression, suivie d'une augmentation du calibre des artérioles et veinules

(vasodilatation) et, enfin, un ralentissement du courant sanguin. Les principaux responsables de cette congestion active sont l'histamine et la sérotonine libérées par les mastocytes et les plaquettes, l'activation du système des kinines, les prostaglandines, enfin les fractions activées C3 et C5 du complément (Tourneau, 1995).

IV.1.1.2. Œdème inflammatoire

Le passage d'un exsudat riche en protéines des vaisseaux sanguins vers le tissu conjonctif interstitiel, est lié à l'augmentation de la pression hydrostatique, l'augmentation de la perméabilité capillaire due à l'élargissement des espaces intercellulaires par des cellules endothéliales (Tourneau, 1995). En tout, permettant d'apporter sur les sites inflammatoires les premiers médiateurs de défense (immunoglobulines, complément) (Binard et Saraux, 2006) (figure02).

L'œdème inflammatoire est riche en albumine, fibrinogène, facteurs de la coagulation enzymes diverses, immunoglobulines et se traduit cliniquement par un gonflement local (Tourneau, 1995).

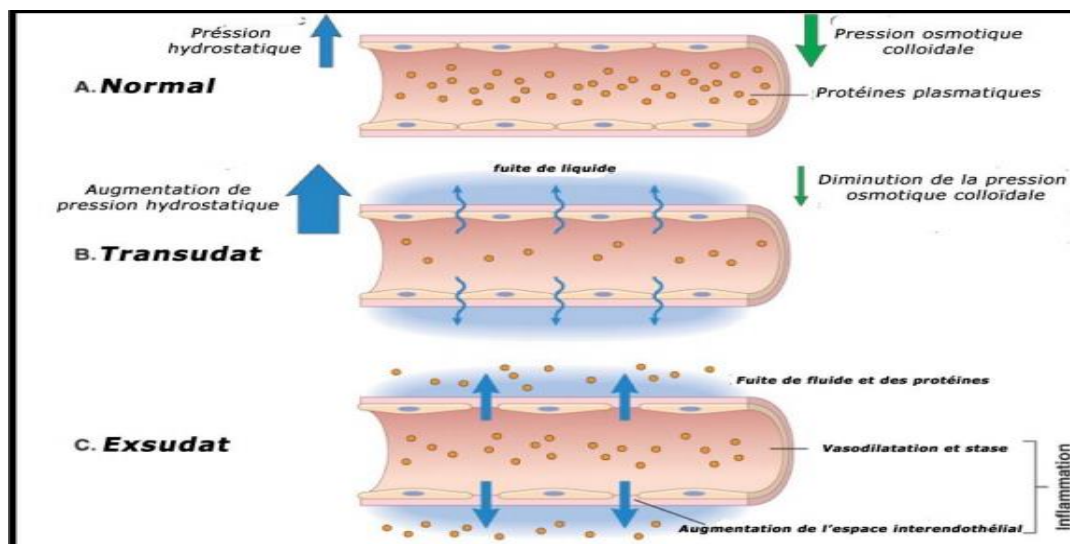


Figure 02 : Formation d'exsudat (Boulahfa *et al*, 2017).

IV.1.1.3. Diapédèse leucocytaire

La diapédèse est la migration des leucocytes en dehors du vaisseau sanguin et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Ce phénomène se décompose en plusieurs temps successifs.

- La margination des leucocytes, qui adhèrent aux cellules endothéliales grâce à l'interaction des molécules d'adhérence (sélectines, intégrines, les molécules de la

superfamille des immunoglobulines) présentées à la surface des leucocytes et sur l'endothélium;

- Migration des leucocytes vers les lieux de l'agression en raison de facteurs chimiotactiques (**figure03**).

Les leucocytes qui présentent ce phénomène sont d'abord des polynucléaires, surtout neutrophiles. La diapédèse des polynucléaires débute dans les premières heures du processus inflammatoire. Les monocytes prennent ensuite le relais et amorcent le passage à la phase cellulaire de l'inflammation (**Tourneau, 1995**).

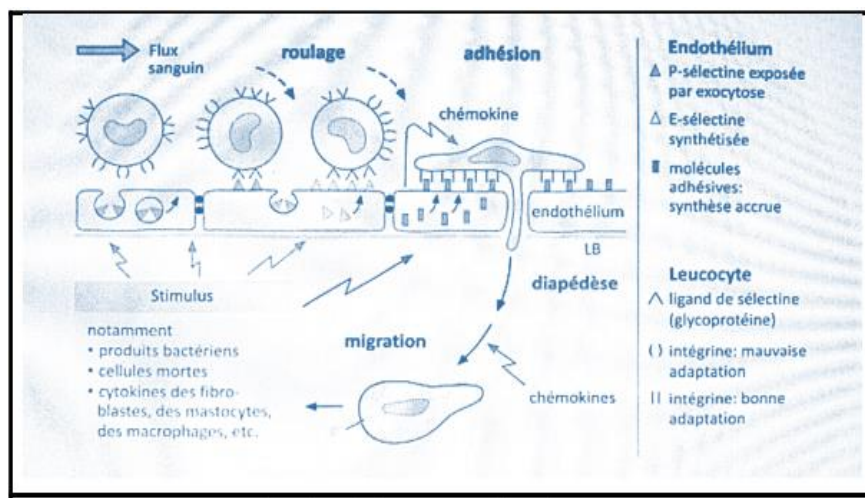


Figure 03 : Diapédèse leucocytaire (Mekenza et MedjmedJ, 2018).

IV.1.2.Phase cellulaire (amplification)

La phase cellulaire qui fait suite à la phase vasculaire (**Weill et al. 2003**), est caractérisée essentiellement par l'infiltration des cellules immunitaires (les monocytes, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes) (**Binard et Saraux, 2006**). Cette phase concerne le recrutement et la mobilisation de nombreuses cellules inflammatoires, qui va permettre l'élimination des microorganismes pathogènes et des tissus lésés (**Weill et al, 2003**) (**figure04**).

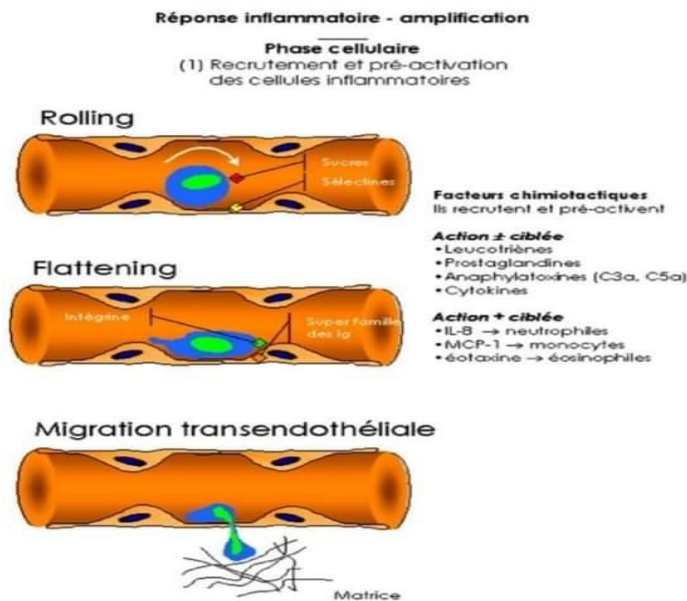


Figure 04 : Phase cellulaire (Ferhat et Mehyach, 2017).

IV.1.3.Phase de résolution (réparation)

La résolution de l'inflammation aiguë est un processus qui permet aux tissus enflammés de retourner à l'homéostasie (Spite et Serhan, 2010). En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires et tissulaires du foyer inflammatoire, sont phagocytés par les macrophages qui vont sécréter des médiateurs induisant, ainsi, la réparation tissulaire (figure05). Les cellules fibroblastes et endothéliales forment, alors, un tissu conjonctivo-vasculaire aboutissant à la cicatrisation (Weill *et al*, 2003).

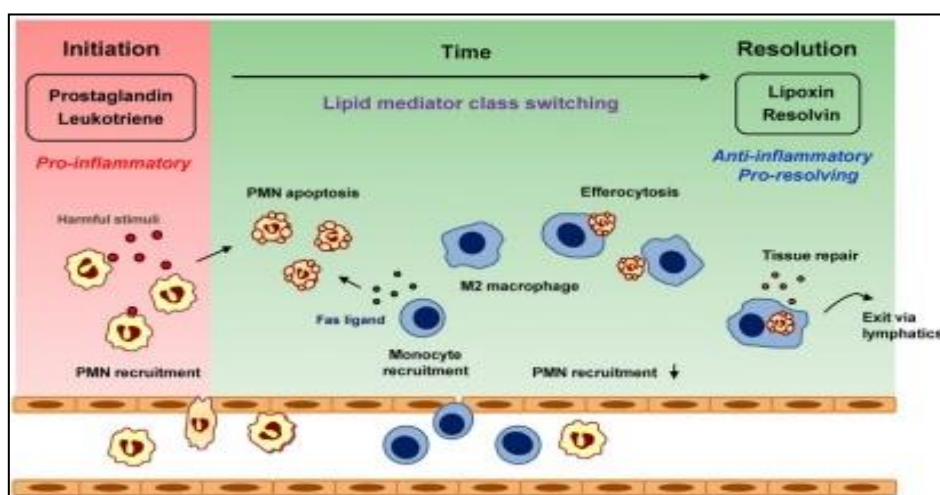


Figure 05 : Phase de résolution (Lee et Surh, 2012).

IV.2. Inflammation chronique

Si la réponse inflammatoire aiguë n'élimine pas l'agent pathogène, le processus inflammatoire peut devenir chronique (**Drayton *et al*, 2006**) (**figure06**).

L'inflammation chronique est une réaction prolongée, dysrégulée et inadaptée qui implique une inflammation active, la destruction des tissus et des tentatives de réparation des tissus (**Pullamsetti *et al*, 2011**). Elle est associée histologiquement à la présence des lymphocytes et des macrophages, la prolifération des vaisseaux sanguins, la fibrose et la nécrose tissulaire (**Fujiwara et Kobayashi, 2005**).

L'inflammation chronique peut survenir en raison de la persistance d'une infection ou d'un antigène, de lésions tissulaires récurrentes ou d'une défaillance des mécanismes anti-inflammatoires endogènes qui favorisent la résolution de l'inflammation (**Pullamsetti *et al*, 2010**). Dans de nombreux cas, la réponse inflammatoire chronique peut persister pendant de longues périodes (des mois à des années) (**Chen *et al*, 2018**).

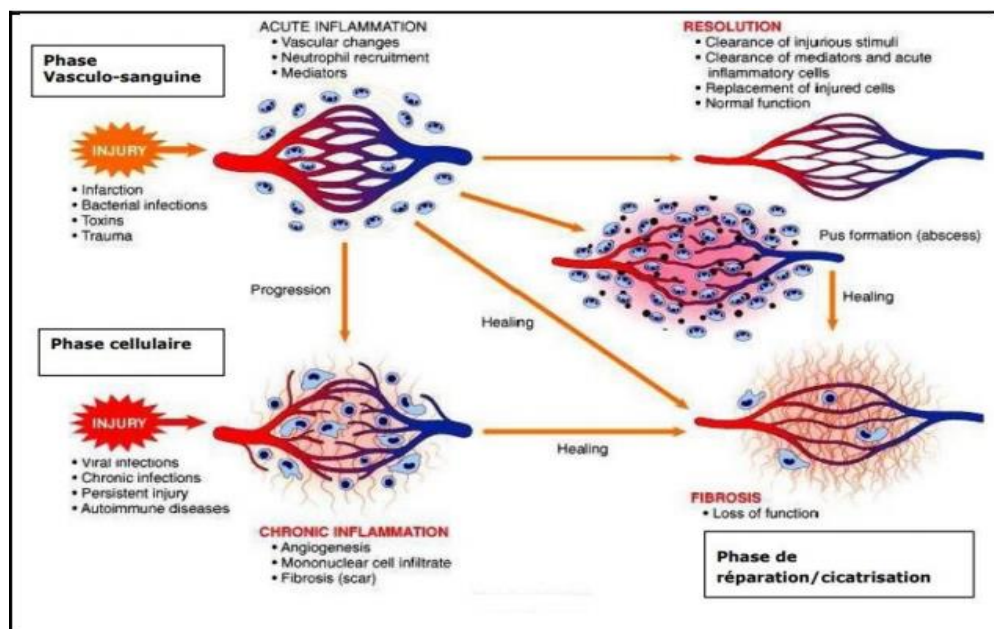


Figure 06 : Evolution de l'inflammation aiguë en chronique (**Mekenza et Medjmedj, 2018**).

V. Acteurs de l'inflammation

La réponse inflammatoire représente un processus biologique et biochimique complexe impliquant des cellules du système immunitaire et une pléthore de médiateurs biologiques (**Rankin, 2004**).

V.1. Cellules impliquées dans l'inflammation

Le déclenchement de diverses phases de l'inflammation implique la manifestation de multiples cellules qui vont collaborer entre eux grâce à la production des médiateurs pro inflammatoires libérés dans le sang ou dans le tissu conjonctif, qui se résume principalement comme suit (Tourneau, 1995).

➤ **Les cellules endothéliales du réseau de la microcirculation, en particulier de capillaires et veinules.**

➤ **Les cellules véhiculées par le sang :**

- **Polynucléaires neutrophiles (PNN) :** Les neutrophiles tissulaires sont activés par des agents chimio-attractifs au site de la lésion et ingèrent les bactéries par phagocytose (Rankin, 2004).

- **Monocytes / macrophages :** les monocytes différencient en macrophages une fois dans la circulation sanguine. Les monocytes sont activement phagocytaires, ils ingèrent et traitent les antigènes et participent à la présentation des antigènes aux lymphocytes B et T (Rankin, 2004).

- **Lymphocytes :** Les Deux principaux types de lymphocytes sont les cellules B et les cellules T :

Les cellules B ont les immunoglobulines à leur surface et, si elles sont stimulées par l'antigène, différencient en cellules plasmocytes. Ces dernières fabriquent des anticorps spécifiques à l'antigène.

Les cellules T participent l'immunité à médiation cellulaire (Rankin, 2004).

- **Polynucléaires basophiles :** Les basophiles sont morphologiquement semblables aux mastocytes. Ils peuvent se déplacer et ont, aussi, des propriétés phagocytaires. Elles migrent dans le tissu extravasculaire, elles sont stimulées par des complexes d'antigènes liés à l'immunoglobuline E (IgE) (Rankin, 2004).

- **Polynucléaires éosinophiles :** Ils interviennent, principalement, dans la cytotoxicité des parasites et dans les réactions allergiques, en éliminant des complexes antigènes-anticorps et en neutralisant l'histamine libérée par les basophiles (Binard et Saraux, 2006).

- **Plaquettes :** lorsqu'elles sont activées, ont une action pro-coagulante et libèrent des médiateurs pro-inflammatoires tels que le PAF et le thromboxane. Elles contribuent

aux phénomènes de réparation par sécrétion des facteurs de croissance qui ont un effet chimiotactique sur plusieurs types cellulaires (**Binard et Saraux, 2006**).

➤ **Les cellules du tissu conjonctif :**

- **Mastocytes :** libèrent une variété de médiateurs inflammatoires, y compris les cytokines, l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes (**Chen et al., 2018**).
- **Fibroblastes :** participent activement à la réparation tissulaire par la synthèse de nombreuses molécules (collagène, fibronectine, etc.) (**Binard et Saraux, 2006**).

V. 2.Médiateurs de l'inflammation

La réaction inflammatoire fait intervenir des médiateurs dérivés de protéines plasmatiques ou sécrétés par les cellules (**Pullamsetti et al., 2011**). Quelques exemples sont rapportés dans le **tableau 2**.

Tableau 02 : Quelques exemples des médiateurs intervenant dans la réaction inflammatoire.

Médiateur	Origine	Rôle
Bradykinine	Plasma	- augmente la perméabilité vasculaire responsable de la douleur. -agit avec le plasmine en activant la voie alterne de complément. -Vasodilatation (Weill et al, 2003).
(IL-1, TNF α)	Les monocytes les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les lymphocytes T et B, les fibroblastes (Binard et Saraux, 2006).	- la capacité à induire de nombreux médiateurs secondaires cytokiniques (Binard etSaraux, 2006). - responsables de nombreux effets systémiques : hypoglycémie (Rankin, 2004). -activation de nombreux types cellulaires. (Binard et Saraux, 2006).
Histamine	Les mastocytes.	- participe aux phénomènes de vasodilatation, neurotransmission. -augmentation de la perméabilité capillaire entraînant une réaction œdémateuse et une rougeur (Michel, 2007).

Sérotonine	Mastocytes, Plaquettes	-neurotransmission. -responsables de la perméabilité de l'endothélium. - la vasodilatation (Michel, 2007).
Prostaglandine	Polynucléaires neutrophiles, polynucléaires basophiles, macrophages, mastocytes (Binard et Saraux, 2006) .	-vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire (Binard et Saraux, 2006). -impliquée dans la régulation de nombreux événements physiologiques : croissance des cellules, tension artérielle, fonctions reproductrices (Michel, 2007).
Leucotriènes	Polynucléaires neutrophiles, polynucléaires basophiles, macrophages, mastocytes (Binard et Saraux, 2006) .	-vasodilatation et augmentation de la perméabilité. - attire et active les cellules inflammatoires (Michel, 2007).
PAF	Produit dans les membranes des plaquettes et des cellules endothéliales. (Binard et Saraux, 2006)	-activation des plaquettes, des polynucléaires et des macrophages. - activation des cellules endothéliales : effet facilitateur de l'adhérence leucocytaire et augmentation de la perméabilité vasculaire (Binard et Saraux, 2006).

VI.Implication pathologique de l' inflammation

L'inflammation est impliquée dans la pathogenèse de nombreux complexes maladies et désordres, y compris les maladies auto-immunes, maladies neurodégénératives, cancers et maladies cardiovasculaires (**Murakami & Hirano, 2012**). Quelques exemples sont rapportés dans le (**tableau 3**).

Tableau 03 : Exemples de maladies liées à l'inflammation (Nathan, 2002).

Désordres dans lesquelles le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation
Asthme Maladie d'Alzheimer Eczéma
Maladies d'origine infectieuse dans lesquelles l'inflammation contribue dans la pathologie
Hépatite C Pneumonie causée par le virus de la grippe Tuberculose
Maladies d'origines divers dans lesquelles la fibrose post-inflammatoire est la cause principale de la pathologie
Fibrose pulmonaire idiopathique Cirrhose hépatique post-virale ou alcoolique Fibrose pulmonaire



Chapitre 2 : Classes thérapeutiques

anti-inflammatoires



I. Anti-inflammatoires

I.1. Anti-inflammatoires synthétiques

I.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de l'automédication. Leurs propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques sont connues depuis plusieurs décennies et expliquent leur large utilisation à visée symptomatique (**Blain *et al.*, 2000**). Les AINS constituent un traitement de choix efficace dans de nombreuses pathologies inflammatoires aiguës ou chroniques (**Ulinski, 2004**).

➤ **Mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les AINS sont des acides faibles (**Ferran et Bousquet-mélou, 2015**). Leur action repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase, enzyme qui permet la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique. Cette caractéristique commune à tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines, importants médiateurs de l'inflammation (**Blain *et al.*, 2000**). Il existe deux isoformes principales de COX (COX-1 et COX-2) qui peuvent être inhibées par les AINS (**Ferran et Bousquet-mélou, 2015**). La COX-1 est constitutive, exprimée dans la plupart des tissus en tant qu'enzyme, la COX-2 est inductible par de multiples facteurs pro-inflammatoires (cytokines, interférons...) (**Wirth *et al.*, 2006**). Cependant, du fait de la forte similarité entre les deux isoformes, la plupart des molécules utilisées en médecine sont capables d'inhiber à la fois COX-1 et COX-2, avec une sélectivité pour l'une ou l'autre des isoformes qui peut varier selon les molécules et les espèces (**Ferran et Bousquet-mélou, 2015**) (**figure 07**).

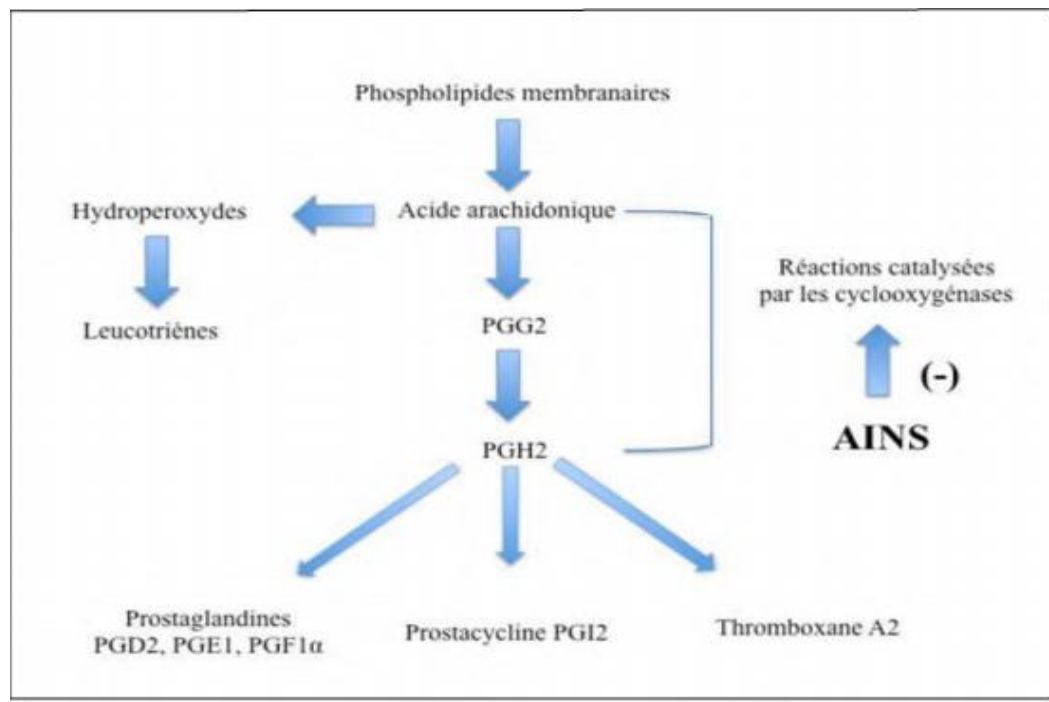


Figure 07 : Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Boulaifaet al, 2017).

I.1.2. Anti-inflammatoire stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens se caractérisent sur le plan chimique par leurs structures stéroïdiennes et sur le plan pharmacologique par des propriétés essentiellement anti-inflammatoires, d'où le nom qu'on leur donne : anti-inflammatoires stéroïdiens (Ben youssef et Hadiji, 2016).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou (gluco) corticoïdes sont des médicaments efficaces qui sont utilisés pour traiter diverses maladies inflammatoires et immunitaires (Hofbauer et Rauner, 2009). Ces médicaments sont des dérivés synthétiques des hormones (Le Jeune, 2012), soit d'origine naturelle (cortisone ou cortisol) sécrétées par les glandes surrénales, soit obtenues par semi-synthèse, voire par synthèse totale (Ben youssef et Hadiji, 2016).

➤ Mode d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes repose sur leur liaison avec leur récepteur (GR) (Dejean et Richard, 2013). La liaison R-corticoïde entraîne le changement de

conformation du récepteur, ainsi l'induction d'une translocation vers le noyau et une activation ou une inhibition de la transcription des gènes cibles et de la protéine d'intérêt (Jeunne, 2012). Dans le cadre de l'inflammation, les glucocorticoïdes inhibent la transcription des gènes des cytokines de l'inflammation et de COX2 (Le Jeunne, 2012), de la phospholipase A2 en bloquant à la fois la voie des prostaglandines et celles des leucotriènes (Dejean et Richard, 2013) (figure 08).

Ils sont capables de contrôler toutes les phases de la réaction inflammatoire (Muster, 2005) et de supprimer la production des médiateurs inflammatoires en altérant leur fonction (Le Jeunne, 2012).

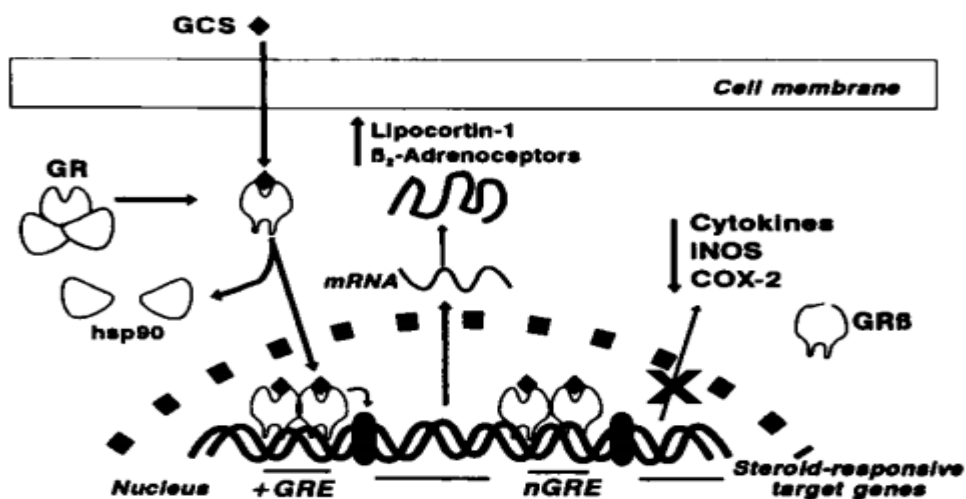


Figure 08 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Barnes, 1998).

I.2. Anti-inflammatoires d'origines végétales

Les maladies inflammatoires sont une cause majeure de morbidité dans le monde entier. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les stéroïdes sont les médicaments les plus couramment utilisés pour traiter l'inflammation. L'effet secondaire gastro-intestinal est un effet secondaire majeur associé aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens actuellement disponibles qui limite leur application. Cela peut contribuer au mouvement actuel, par une grande partie de la population mondiale, vers les remèdes à base de plantes pour le traitement des maladies inflammatoires (Hassan *et al*, 2012). Quelques espèces de *Thymus* douées d'activités anti-inflammatoires sont citées dans le (tableau 04).

Tableau 04 : Quelques espèces de *Thymus* douées d'activités anti-inflammatoires (**Li et al, 2019**).

Espèces	Partie utilisée	Utilisation médicinal
<i>T. vulgaris</i>	Pousses fleurissantes	Pour les traitements des rhumes et des infections de la poitrine, maux de gorge, inflammation de la peau, infections de la bouche, hypertension artérielle, nettoyer le sang, problèmes cardiaques, cystite.
<i>T. maroccanus</i>	Feuilles, parties fleuries	Traiter les troubles digestifs tels que la diarrhée, la fièvre, la toux, les blessures et de nombreuses infections.
<i>T. longicaulis</i>	Feuilles	Pour les traitements du rhume, de la toux, de la grippe, de la mauvaise digestion, des rhumatismes et de la faiblesse.
<i>T. daenensis</i>	parties aériennes	Carminatif, anti-inflammatoire et expectorant pour le traitement des rhumes.
<i>T. capitatus</i>	Feuilles	Expectorant, agents spasmolytiques, antiseptiques. Pour le traitement des ulcères, des dermatites et des douleurs rhumatismales.



Chapitre 3 :

Genre *Thymus*



I. Généralités sur les plantes médicinales

L'histoire des plantes médicinales remonte à l'origine de la civilisation humaine sur terre (Mukhtar *et al*, 2008). Cette histoire montre que ces plantes ont toujours occupé une place importante en médecine (Amarti *et al*, 2011). Aujourd'hui, elles sont devenues un patrimoine précieux pour survivre l'humanité (Etienne *et al*, 2021).

Les plantes médicinales sont les plantes qui, dans un ou plusieurs de ses organes, contiennent des substances qui peuvent être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs pour la synthèse des médicaments utiles (Sofowora *et al*, 2013). Ces plantes sont largement utilisées pour leurs activités antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires et insecticides.... etc (Messaran *et al.*, 2017).

II. Généralités sur la famille des Lamiacées

Lamiaceae (Labiatae) est considérée comme l'une des familles de plantes médicinales les plus importantes bien connue pour différentes utilisations pharmacologiques et thérapeutiques (Niazi *et al*, 2019), y compris le thym, la menthe, l'origan, le basilic, la sauge, la sarriette, le romarin...etc. La famille de Lamiaceae est la sixième plus grande famille de plantes, avec plus de 200 genres et plus de 7000 espèces (Bekut *et al*, 2017), elle a une distribution presque cosmopolite (Naghbi *et al*, 2005). Les plantes appartenant à cette famille ont une grande importance économique (Zinicovscaia *et al*, 2020). La majorité est considérée comme étant des plantes aromatiques utilisées en parfumerie, cosmétique, alimentation et pharmaceutique comme ingrédients actifs, arômes, herbes ou épices culinaires (Naghbi *et al*, 2005). Beaucoup de ces plantes sont cultivées comme plantes ornementales, leurs applications dans la médecine populaire et moderne est large, en raison de la production de divers métabolites comme les huiles essentielles, les tanins, les saponines et les acides organiques qui possèdent des activités antimicrobiennes, antifongiques, anti-inflammatoires et antioxydantes (Zinicovscaia *et al*, 2020).

III. Genre *Thymus*

Le genre *Thymus* est l'un des genres les plus importants de la famille des Lamiacées (Hamideh *et al*, 2014), à cause de son grand nombre d'espèces, ses utilisations commerciales

et ses caractéristiques médicinales (**Bartolucci et Walter, 2015**). Le genre *Thymus* comprend environ 250 taxons (214 espèces et 36 sous-espèces) à travers le monde, principalement trouvées en Afrique du Nord, en Europe et zone Asie tempérée. Ils sont traditionnellement utilisés comme additifs alimentaires et médicaments traditionnels (**Li et al, 2019**).

III.1. Historique et étymologie

Le genre *Thymus* a attiré les humains pendant des siècles (**Karaca et al., 2015**) pour ses propriétés aromatisantes, médicinales et comestibles (**Stahl-Biskup & Venskutonis, 2012**). La première preuve enregistrée a été trouvée dans l'œuvre de Dioscoride au premier siècle de notre ère (**Li et al, 2019**).

Le nom thym, a été donné pour la première fois à la plante par les Grecs comme un dérivé d'un mot qui signifiait « fumiger », soit parce qu'ils l'ont utilisé comme encens, pour son odeur balsamique, ou parce qu'il a été pris comme un type de toutes les herbes odorantes.

Néanmoins, une autre source cite son utilisation par les sumériens et les anciens Egyptiens qui l'appelaient Tham (**Daff, 2012**).

III.2. Description botanique

C'est une plante aromatique, vivace, boisée, très polymorphe de 10 à 40 cm de hauteur, aux nombreuses branches ligneuses, dressées, compactes et brunâtres ou blanc velouté (**Nieto, 2020**). Les feuilles de *Thymus* sont très petites, varient considérablement dans la forme, selon le cultivar, chaque espèce ayant un parfum légèrement différent (**Daff, 2012**). Les fleurs sont axillaires et regroupées à l'extrémité des branches, formant un type de nœud terminal (**Nieto, 2020**) ; le fruit est un tétraquénium et de couleur brune (**Goetz et Ghédira, 2012**).

Les plantes de *Thymus* sont héliophiles, poussent bien dans un climat tempéré à chaud, sec, ensoleillé (**Daff, 2012**) dans des sols bien drainés à secs (généralement ils poussent sur des roches, des pierres, ou de sable) (**Afonso et al, 2020**). Outre ces préférences écologiques, certaines espèces de *Thymus* sont facilement cultivés, en particulier dans les sols calcaires légers, argileux et ils peuvent être cultivés dans des sols lourds et humides, mais ils deviennent moins aromatiques (**Daff, 2012**).

III.3.Place dans la systématique

Selon (Dauqan & Abdullah, 2017) la plante d'étude appartient à :

Règne	Plantae
Sous- Règne	Tracheobionta
Superdivision	Spermatophyte
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae.
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées.
Genre	<i>Thymus</i>

III.4.Localisation géographique

III.4.1.Distribution dans le monde

Le *Thymus* est distribué dans les régions arides, tempérées et froides du vieux monde au nord de l'équateur et sur les côtes de Groenland (Giweli *et al.*, 2013), de la région Macaronesian (Îles Canaries, Madère et Açores), la partie du nord de l'Afrique (Maroc, Algérie, Tunisie et Libye), les montagnes d'Ethiopie et le sud-ouest des montagnes arabes, la péninsule du Sinaï, à travers les régions arides de l'Asie de l'Ouest jusqu'à l'Himalaya et atteignent les limites de la région tropicale jusqu'à l'est Asie et le Japon. Dans le nord, il se produit en Sibérie et en Europe du nord (Morales, 1997). Cependant, la région méditerranéenne peut être décrite comme le centre du genre, en particulier, la région méditerranéenne occidentale (Hamideh *et al.*, 2014)(figure 09).

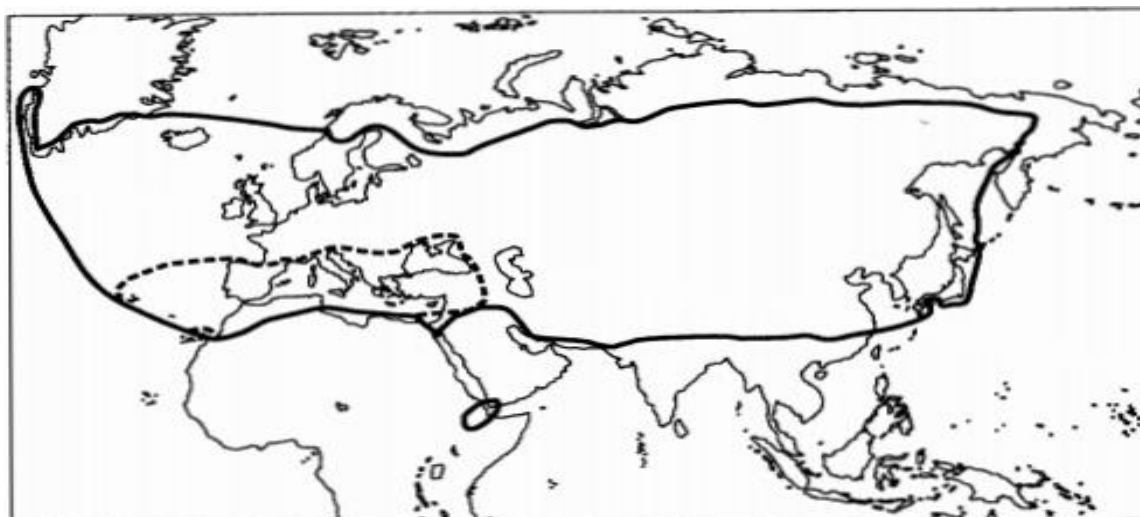


Figure 09 : Distribution du genre *Thymus* dans le monde (Stahl-Biskup et Sáez, 2002).

III.4.2. Distribution en Algérie

Pour la région algérienne, 12 espèces de *Thymus* colonisent le territoire du pays (Khadir *et al.*, 2013), parmi elle : *T.ciliatus* (Desf), *T.guyonii* (Noé), *T.lanceolatus* (Desf), *T.numidicus* (Poiret), *T.pallescens* (Noé) (Bekhechiet *al*, 2007). La répartition géographique de ces espèces est récapitulée dans le (tableau 05).

Tableau 05 : Localisation de quelques espèces du *Thymus* en Algérie.

Espèce	Localisation	Référence
<i>T. numidicus</i>	rencontré essentiellement à Constantine (nord-est Algérien) et en Kabylie (centre de l'Algérie).	(Benbelaïd <i>et al.</i> , 2013)
<i>T. lanceolatus</i>	rare qui pousse sauvage dans le nord-ouest de l'Algérie, précisément dans les montagnes de Tlemcen et Tiaret.	(Djeddi <i>et al.</i> , 2015)
<i>T. guyonii</i>	rare et endémique au niveau du nord du Sahara Algérien.	(Faiza <i>et al.</i> , 2018)
<i>T. ciliatus</i>	abondante dans le nord-est de l'Algérie.	(Heni <i>et al.</i> , 2015)
<i>T. pallescens</i>	rare et endémique au centre nord de l'Algérie.	(Hazzit et Baaliouamer, 2009)

III.5. Propriétés et activités biologiques du genre *Thymus*

Le genre *Thymus* est caractérisé par des propriétés médicinales qui le rendent parmi les genres les plus intéressants du point de vue de l'activité biologique (**Khadir et al, 2013**), dont les extraits et les composés dérivés des plantes de ce genre présentent un large spectre d'activités, y compris des effets cytotoxiques, antimicrobiens, antioxydants, anti-inflammatoires et d'autres (**Li et al, 2019**).

III.5.1. Activité antimicrobienne

Le genre *Thymus* a une forte activité antimicrobienne à large spectre contre de nombreux microorganismes (**Li et al, 2019**), grâce à une grande variété de substances naturelles (**Heni et al, 2015**).

III.5.2. Activité antioxydante

L'activité antioxydante des espèces de *Thymus* a été étroitement associée à leur richesse en composition phénolique spécifique (**Afonso et al, 2020**) et les huiles essentielles ont une excellente activité antioxydante (**Kuete, 2017**). Il a été prouvé que ces composés ont des effets bénéfiques sur le processus du stress oxydatif, en particulier, dans le foie et le cœur (**Kuete, 2017**).

III.5.3. Activité anti-inflammatoire

Les plantes du genre *Thymus* ont révélé une activité anti-inflammatoire (**Kuete, 2017**). Les extraits de plantes ou leurs composés bioactifs, ont une application thérapeutique potentielle dans le traitement de plusieurs maladies inflammatoires, grâce à des mécanismes distincts (**Afonso et al, 2020**).

III.5.4. Activité cytotoxique

Les plantes du genre *Thymus* ont pu montrer l'activité cytotoxique contre de nombreuses lignées de cellules cancéreuses (**Li et al, 2019**).

III.5.5. Autres activités

Les constituants chimiques ou les extraits des usines des espèces de *Thymus* ont également quelques autres activités y compris l'activité antispasmodique, un effet antihypertenseur et une forte activité antidiabétique. Le *Thymus* a également des activités anthelminthiques importantes (Li *et al*, 2019). Il a montré des effets réparateurs sur la mémoire et les huiles essentielles ont des effets insecticides (Kuete, 2017).

III.6. Composés bioactifs du genre *Thymus*

Le *Thymus* a été toujours considéré comme une plante médicinale tout au long de l'histoire, en raison des différentes substances chimiques complexes dont les huiles essentielles, flavonoïdes et composés phénoliques, produisant une action physiologique sur le corps humain (Tohidi *et al*, 2019). Les propriétés fonctionnelles des principaux composants du *Thymus* sont récapitulées dans le tableau 06.

Tableau 06 : Composition phytochimique et propriétés fonctionnelles des principaux composants dans le genre *Thymus* (Nieto, 2020).

Composition phytochimique de <i>Thymus</i>	Principaux composants	Propriétés fonctionnelles
Acides phénoliques	<ul style="list-style-type: none"> -Acide férulique -Acide syringique -Acide caféique -Acide rosmarinique 	<ul style="list-style-type: none"> -Polyphénols antioxydants. -Avantages pour la santé : -préventif -Effet contre la maladie d'Alzheimer, maladie anti-inflammatoire. -Propriétés antimutagènes.

Les flavonoïdes	<ul style="list-style-type: none"> -Flavonols, Flavone glycosides. -Flavones méthyliques, Flavonols. -Apigénine, lutéoline, hespéridine -Rutin, Quercetin, Hespéridine 	<ul style="list-style-type: none"> -Activité antioxydante. -Anti-inflammatoire.
Les huiles essentielles	<ul style="list-style-type: none"> -Limonene -Linalool -Carvacrol -Thymol 	<ul style="list-style-type: none"> -Antioxydant. -Antimicrobien. -Antitussif. -Expectorant. -Antispasmodique. -Antibactériens.

III.7.Utilisations du genre *Thymus* en medecine traditionnelle

Le genre *Thymus* est utilisé depuis longtemps en médecine traditionnelle pour traiter diverses maladies, sous forme de thé, pommade, teinture, sirop ou par inhalation de vapeur (**Javed *et al.*, 2013**). En effet, les feuilles et les parties aériennes à fleurs des espèces de *Thymus* ont été largement utilisées à cause de leurs propriétés toniques, antiseptiques, anti inflammatoires, antitussives et carminatives (**Bendif *et al.*, 2017**), pour traiter une série de problèmes respiratoires, y compris les rhumes, la grippe, la fièvre, le mal de gorge, la toux, la coqueluche, l'asthme, la pharyngite aiguë, la bronchite, le flegme excessif, les infections thoraciques, les troubles respiratoires, les maux de bouche (**Li *et al.*, 2019**) et d'autres maladies comme cystite, insomnie, indigestion (**Bendif *et al.*, 2017**). En outre, dans la médecine traditionnelle chinoise, les plantes du genre *Thymus* sont également utilisés pour traiter les vomissements, les maux d'estomac, la diarrhée, la réduction de l'appétit et la plénitude abdominale (**Li *et al.*, 2019**). En plus, les huiles essentielles de *Thymus* ont été utilisées dans la médecine traditionnelle comme astringent, cicatrisation des plaies, expectorant, antispasmodique et anthelminthique (**Khadir *et al.*, 2016**), pour le traitement

d'une série de maladies du système respiratoire et digestif, cardiovasculaires, rénales et les maladies liées à l'inflammation (**Li et al, 2019**).



Chapitre 4 :
Evaluation de l'activité anti-
inflammatoire in vivo



La réalisation des tests anti-inflammatoires est basée sur deux parties : la préparation des extraits de la plante et l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire à partir des protocoles destinées à tester l'effet de l'extrait de la plante sur des modèles animales (in vivo).

I. Méthodes d'extraction de la plante

Deux types de méthodes d'extraction :

- l'extraction par solvant organique (méthanol).
- l'extraction à l'eau (aqueuse).

I.1. Préparation d'extrait méthanolique

Des matières végétales séchées à l'air et pulvérisées (5,00 g) ont été extraites avec du méthanol (50 mL), à l'aide d'un bain à ultrasons pendant 15 min. L'extrait a été filtré puis concentré à sec sous pression réduite à 50 °C, à l'aide d'un évaporateur rotatif (Kindl *et al.*, 2019) (Figure 10).

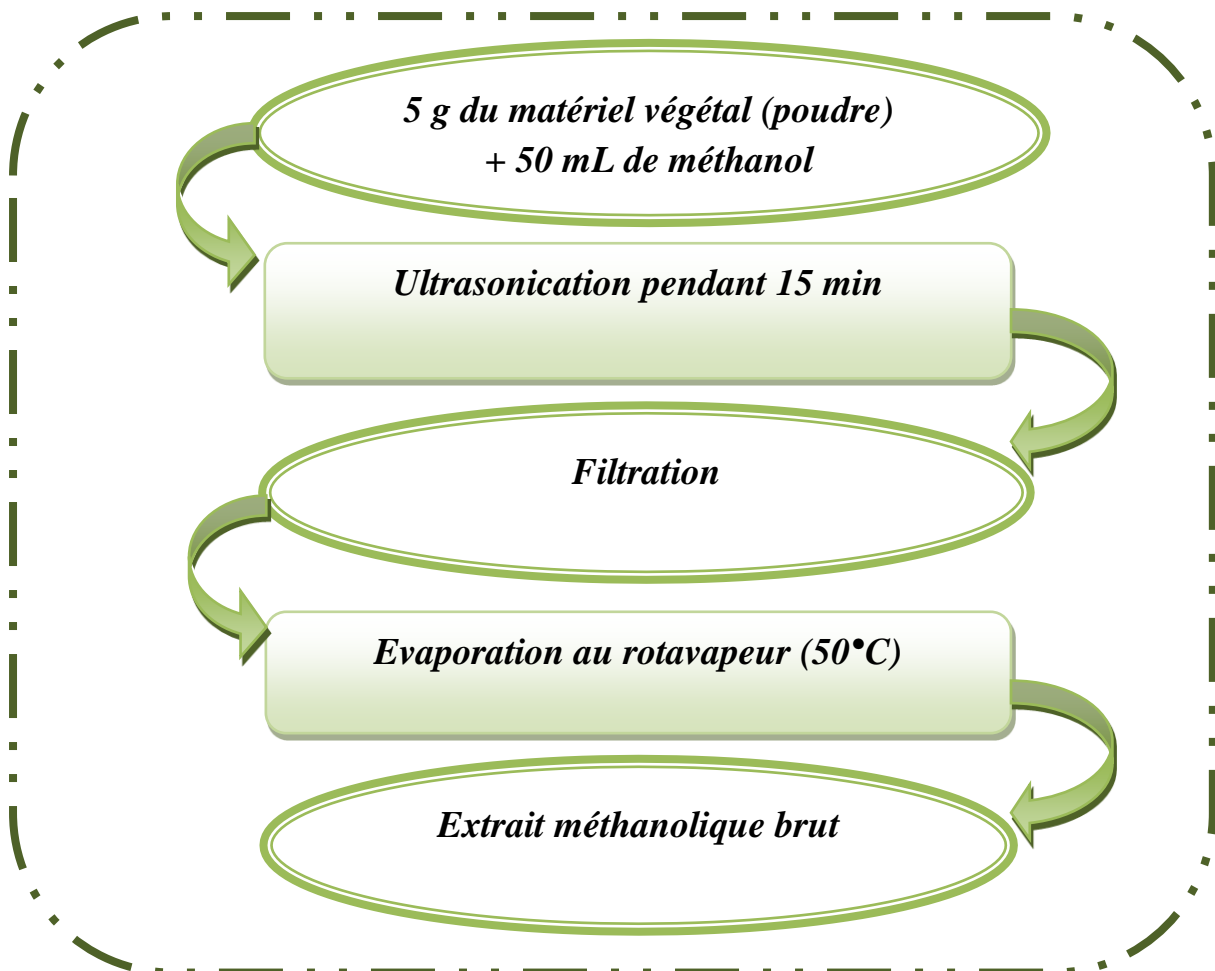


Figure 10 : Schéma récapitulatif de la préparation d'extrait méthanolique.

I.2.Préparation d'extrait aqueux

La poudre des feuilles de la plante (100 g) a été mélangée avec un(01) litre d'eau distillée et porté à ébullition, pendant 30 minutes, puis filtré après refroidissement. Le filtrat obtenu a été concentré à l'aide d'un rotavapor (température fixée à 90 °C). L'extrait pâteux obtenu a été séché à l'étuve pour obtenir un extrait sec. Ce dernier, après réduction, adonné une poudre d'extrait aqueux sec (Sene *et al.*, 2016) (Figure 11).

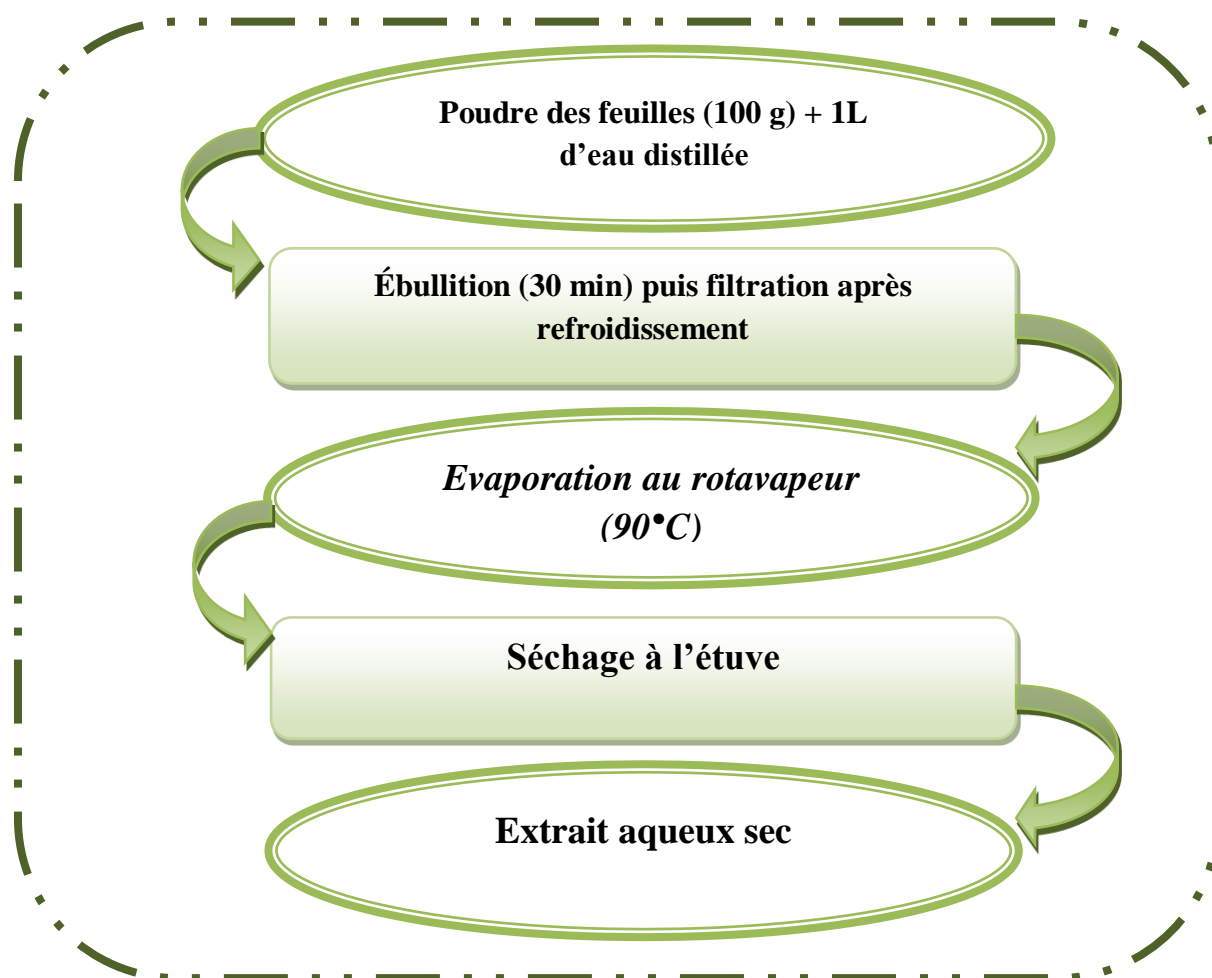


Figure 11 : Schéma récapitulatif de la préparation d'extrait aqueux.

II. Différentes méthodes utilisées pour provoquer l'inflammation

II.1.Induction de l'œdème de la patte par la carragénine

L'étude de l'activité anti-inflammatoire de la plante est réalisée par la mesure de l'épaisseur de l'œdème induit par la carragénine chez les différents groupes de souris (témoin,

essai et standard) en absence et en présence d'un traitement anti-inflammatoire selon la méthode décrite par **WINTER**. Cet agent pathogène induit sous le coussinet plantaire de la patte postérieure gauche de la souris, un œdème considéré comme un signe caractéristique de l'inflammation et un paramètre très important dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés (**Sene et al., 2017**).

II.2. Induction de l'œdème de l'oreille par le xylène

L'étude des effets anti-inflammatoires de la plante sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène a suivi la méthode expérimentale de Sadeghi et al, et Anyasor et Ijituji. L'œdème de l'oreille est induit par l'application topique de xylène sur la face interne de l'oreille droite de chaque souris. L'épaisseur de l'oreille est mesurée avant et après l'induction de l'inflammation par un pied à coulisse digital, ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire (**Singsai et al., 2020**).

II.3. Induction de l'œdème de l'oreille par l'huile de croton

L'effet anti-inflammatoire des extraits aqueux et méthanolique des feuilles de la plante a été évalué en utilisant l'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton selon la méthode de Manga. Afin de provoquer une inflammation cutanée, les souris reçoivent sur la face interne de l'oreille la solution d'huile de croton comme agent irritant. L'épaisseur de l'oreille est mesurée par un pied à coulisse digital avant le traitement et après l'induction de l'inflammation (**Karbab et al., 2020**).

III. Effet anti-inflammatoire de quelques plantes du genre *Thymus* chez les souris

III.1. *Thymus linearis*

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique brut de *T. linearis* a été évaluée par l'induction de l'œdème de patte en utilisant la carragénine. Après 30 min d'essai de doses 100, 200 et 300 mg/kg de l'extrait, 0,1 mL de carragénine a été injectée sous-plantaire de la patte arrière de souris. L'œdème induit par la carragénine a été mesurés après 0, 1, 2, 3, 4 et 5 h. La solution saline normale a été utilisée comme témoin négatif et le diclofénac sodique a été utilisé comme témoin positif à une dose de 10 mg/kg.

Les résultats ont montré que l'extrait méthanolique de *Thymus linearis* a exercé une activité anti-inflammatoire en induisant une inhibition de 60% de l'œdème après 4 h a une dose d'essai de 300 mg/kg (Naz & Saeed, 2018).

Tableau 7 : Récapitulatif de l'activité anti-inflammatoire de *Thymus linearis*.

Espèce	<i>Thymus linearis</i>
Extrait	Méthanolique
Test	Carragénine
Médicament Anti-inflammatoire 10 mg/kg	Diclofénac sodique
Dose effectrice mg/kg	300
% d'inhibition	60

III.2. *Thymus pubescens*

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de la plante a été déterminée par le test d'œdème induit par la carragénine dans les pattes arrière de souris. 50 microlitres de carragénine a été injectée dans le côté plantaire des deux pattes arrière des souris. L'extrait aux doses de 50, 100, 200 et 400 mg/kg, l'indométacine à la dose de 10 mg/kg étaient administrés par voie intrapéritonéale. 1 h avant le traitement inflammatoire. Le volume de la patte a été mesuré immédiatement après l'injection de l'agent phlogogène à l'aide d'un pléthysmomètre.

Les résultats montrent qu'une dose de 400 mg/kg d'extrait méthanolique des parties aériennes de *T. pubescens* a provoqué une inhibition de l'œdème de l'ordre de 66,9% après 3 h d'injection de carragénine (Mahmoudi *et al.*, 2008).

Tableau 8 : Récapitulatif de l'activité anti-inflammatoire de *Thymus pubescens*.

Espèce	<i>Thymus pubescens</i>
Extrait	Méthanolique
Test	Carragénine

Médicament Anti-inflammatoire	Indométacine 10(mg/kg)
Dose effectrice	400 (mg/kg)
% d'inhibition	66.9

III.3. *Thymus willdenowii*

L'activité anti-inflammatoire topique a été évaluée comme l'inhibition de l'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton chez les souris. L'inflammation cutanée a été induite sur la surface interne de l'oreille droite de souris par application de 80 µg d'huile de croton dissoute dans un véhicule approprié. Les souris témoins n'ont reçu que la solution irritante, tandis que les autres souris ont reçu à la fois l'irritant et l'extrait. 6 h plus tard, les souris ont été sacrifiées et un disque a été retiré de l'oreille traitée (droite) et les oreilles non traitées (gauche). La réponse œdémateuse a été mesurée comme la différence de poids entre les deux disques. L'activité anti-inflammatoire a été exprimée en pourcentage de réduction de l'œdème du nombre de souris traitées par rapport au groupe témoin souris. Comme référence, le médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) indométacine a été utilisé. L'extrait méthanolique a exercé une activité anti-inflammatoire en induisant une inhibition de l'œdème de 20% à une dose de 300 µg . cm⁻² (Ismaili et al., 2001) .

Tableau 9 : Récapitulatif de l'activité anti-inflammatoire de *Thymus willdenowii*.

Espèce	<i>Thymus willdenowii</i>
Extrait	Méthanolique
Test	Huile de croton
Médicament (mg/kg)	Indométacine
Dose (mg/kg)	300
% d'inhibition	20



Conclusion



En vue de l'importance thérapeutique et économique des plantes médicinales, cette étude bibliographique a été réalisée afin d'explorer l'activité anti-inflammatoire du genre *Thymus* à partir des travaux antérieurs. Ces derniers nous ont permis de constater que les plantes médicinales du genre *Thymus* ont montré une activité anti-inflammatoire relativement efficace.

A la lumière de cette recherche bibliographique, nous pouvons conclure le rôle protecteur que peuvent conférer, dans l'avenir, les espèces de *Thymus* dans la prévention et la limitation des maladies inflammatoires.



Références bibliographiques



- Afonso, A. F., Pereira, O. R., & Cardoso, S. M.** (2020). Health-Promoting Effects of *Thymus* Phenolic-Rich Extracts : Antioxidant, Anti-inflammatory and Antitumoral Properties. *Antioxidants*, 9(9), 814.
- Amarti, F., El Ajjouri, M., Ghanmi, M., Satrani, B., Aafi, A., Farah, A., Khia, A., Guedira, A., Rahouti, M., & Chaouch, A.** (2011). Composition chimique, activité antimicrobienne et antioxydante de l'huile essentielle de *Thymus zygis* du Maroc. *Phytothérapie*, 9(3), 149-157.
- Barnes, P. J.** (1998). Anti-inflammatory Actions of Glucocorticoids: Molecular Mechanisms. *Clinical Science*, 94(6), 557-572.
- Bartolucci, F., & Walter, J.** (2015). Typification of names in the genus *Thymus* (Lamiaceae). *Phytotaxa*, 221(2), 137.
- Bekhechi, C., Bekkara, F. A., Abdelouahid, D. E., Tomi, F., & Casanova, J.** (2007). Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil of *Thymus fontanesii* boiss. Et Reut. From Algeria. *Journal of Essential oil research*, 19(6), 594-596.
- Bekut, M., Brkić, S., Kladar, N., Dragović, G., Gavarić, N., & Božin, B.** (2018). Potential of selected Lamiaceae plants in anti(retro)viral therapy. *Pharmacological Research*, 133, 301-314.
- Benbelaïd, F., Khadir, A., Abdoune, M. A., & Bendahou, M.** (2013). Phytochemical screening and in vitro antimicrobial activity of *Thymus lanceolatus* Desf. From Algeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 3(6), 454-459.
- Bendif, H., Boudjeniba, M., Miara, M. D., Biqiku, L., Bramucci, M., Lupidi, G., Quassinti, L., Vitali, L. A., & Maggi, F.** (2017). Essential Oil of *Thymus munbyanus* subsp. *Coloratus* from Algeria : Chemotypification and in vitro Biological Activities. *Chemistry & Biodiversity*, 14(3), e1600299.
- Ben Youssef, S., Hadiji, R.** (2016). Les corticoïdes en médecine vétérinaire. *Ecole Nationale de Médecine Vétérinaire*, 2020 Sidi Thabet – Tunisie, vol 1-66.
- Binard, A., & Saraux, A.** (2006). Inflammation rhumatismale. *EMC - Appareil locomoteur*, 1(1), 1-20.

- Blain, H., Jouzeau, J. Y., Netter, P., & Jeandel, C.** (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *La Revue de Médecine Interne*, 21(11), 978-988.
- Boulahfa, R. Bourouba, A. Benzaïou, A.** (2017). Etude phytochimique et évaluation in vivo et in vitro de l'activité anti-inflammatoire de certains extraits de la plante médicinale *Inula viscosa*. Mémoire de master. Université 8 Mai 1945 Guelma, Algérie, vol 1-95.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L.** (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218.
- Daff.** (2012). Thyme production .Essential oil crops: Production Guidelines for *Thyme*, Compiled by directorate plant production in collaboration with members of SAEOPA and kar will consultancy, 25.
- Dauqan, E. M. A., & Abdullah, A.** (2017). Medicinal and Functional Values of *Thyme (Thymus vulgaris L.)* Herb. 5(02), 17–22.
- Dejean, C., & Richard, D.** (2013). Mécanismes d'action des glucocorticoïdes Mechanisms of action of glucocorticoïdes. *La Revue de medecine Interne*, 34(5), 264–268.
- Djeddi, S., Yannako poulou, E., & Papadopoulos, K.** (2015). Activités anti-radicalaires de l'huile essentielle et des extraits bruts de *Thymus numidicus* Poiret., Algérie. 8.
- Drayton, D. L., Liao, S., Mounzer, R. H., & Ruddle, N. H.** (2006). Lymphoid organ development : From ontogeny to neogenesis. *Nature Immunology*, 7(4), 344-353.
- Etame Loe, G., Ngaba, G. P., Kamdom, M., Mpondo Mpondo, E., & 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.
- Etienne, O. K., Dabé, D., Bosson, O., Marie, A., & Noël, Z. G.** (2021). Plantes médicinales utilisées dans le traitement des maladies microbiennes dans la région du hambol , nord de la Côte d ' Ivoire. 47(1), 8412–8425.

- Faiza, B., Cherifa, C., Mohamed, H., & Mohamed, N.** (2018). Composition chimique et activité antimicrobienne de l'huile essentielle extraite de *Thymus guyonii* de la région d'Aflou - Algérie chemical composition and microbial activity of essential oil extract from *thymus guyonii* de la région d'aflou algérie 3 . 8, 853–862.
- Ferhat, I. Mehyach, R.** (2017). Etude de l'activité anti-inflammatoire et antioxydant de *Artemisia campestris* L et *Spitzelia coronopifolia* Desf dans la région d'El-oued. Mémoire de master. Université EchahidHamma Lakhdar-El OUED, Algérie, vol 1-100.
- Ferran, A., & Bousquet-Mélou, A.** (2015). Pharmacologie des anti-inflammatoires disponibles pour les animaux de rente. 9.
- Fnides, K. Bensalem, I. Khirdin, S.** (2018). Etude de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut du *zingiber officinale* in vitro. Mémoire de master. Université 8 Mai 1945 Guelma, Algérie, vol 1-60.
- Fujiwara, N., & Kobayashi, K.** (2005). Macrophages in Inflammation. *Current Drug Target - Inflammation & Allergy*, 4(3), 281-286.
- Giweli, A., Džamić, A., Soković, M., Ristić, M., & Marin, P.** (2013). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil of *Thymus algeriensis* wild-growing in Libya. *Open Life Sciences*, 8(5), 504-511.
- Goetz, P., & Ghédira, K.** (2012). *Phytothérapie anti-infectieuse*. Springer.
- Guillot, X., Semerano, L., Decker, P., Falgarone, G., & Boissier, M.-C.** (2011). Douleur et immunité. *Revue du Rhumatisme*, 78(6), 503-511.
- Hamideh, J., Mohsen, S., Hejazi, H., Babayev, M. S.** (2014). Karyotypic Studies of three *Thymus* (Lamiaceae) species and populations in Iran Karyotypic Studies of three *Thymus* (Lamiaceae) species and populations in Iran.
- Hassan, H., Sule, M., Musa, A., Musa, K., Abubakar, M., & Hassan, A.** (2012). Anti-Inflammatory Activity of Crude Saponin Extracts from Five Nigerian Medicinal Plants. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 9(2), 250-255.

- Hazzit, M., & Baaliouamer, A.** (2009). Composition of the Essential Oils of the Leaves and Flowers of *Thymus pallescens* de Noé and *Origanum floribundum* Mun by From Algeria. *Journal of Essential Oil Research*, 21(3), 267-270.
- Heni, S., Bennadja, S., & Djahoudi, A.** (2015). Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Thymus ciliatus* growing wild in North Eastern Algeria. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 056-060.
- Hofbauer, L. C., & Rauner, M.** (2009). Minireview : Live and Let Die: Molecular Effects of Glucocorticoids on Bone Cells. *Molecular Endocrinology*, 23(10), 1525-1531.
- Ismaili, H., Tortora, S., Sosa, S., Iidirissi, A., Loggia, R. Della, Tubaro, A., & Aquino, R.** (2001). Topical anti-inflammatory activity of *Thymus wilddenowii*. 1645–1652.
- Javed, H., Erum, S., Tabassum, S., & Ameen, F.** (2013). An overview on medicinal importance of *Tymus Vulgaris* . *Journal of Asian Scientific Research*, 9.
- Karaca, M., ince, A. G., Aydin, A., Elmasulu, S. Y., & Turgut, K.** (2015). Microsatellites for genetic and taxonomic research on thyme (*Thymus L.*). *Turk J Biol*, 13.
- Karbab, A., Mokhnache, K., Ouhida, S., Charef, N., Djabi, F., Arrar, L., & Mubarak, M. S.** (2020). Anti-inflammatory, analgesic activity and toxicity of *Pituranthos scoparius* stem extract: An ethnopharmacological study in rat and mouse models. *Journal of Ethnopharmacology*, 258, 112936.
- Khadir, A., Bendah. Ou, M., Benbelaid, F., Abdoune, M. A., & Abdelouahid, D. E** (2013). Pouvoir antimicrobien de *Thymus lanceolatus* desf., récolté en Algérie. *Phytothérapie*, 11(6), 353-358.
- Khadir, A., Sobeh, M., Gad, H. A., Benbelaid, F., Bendahou, M., Peixoto, H., Sporer, F., Ashour, M. L., & Wink, M.** (2016). Chemical composition and biological activity of the essential oil from *Thymus lanceolatus*. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 71(5-6), 155-163.
- Kindl, M., Bucar, F., Jelić, D., Brajša, K., Blažeković, B., & Vladimir-Knežević, S.** (2019). Comparative study of polyphenolic composition and anti-inflammatory activity of *Thymus* species. *European Food Research and Technology*, 245(9), 1951-1962.
- Kuete, V.** (2017). *Thymous vulgaris*. In *Medicinal Spices and Vegetables from Africa* (Vol. 1, Issue 1). Elsevier Inc.

- Lee, H.-N., & Surh, Y.-J.** (2012). Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochemical Pharmacology*, 84(10), 1340-1350.
- Le Jeune, C.** (2012). Pharmacologie des glucocorticoïdes. *La Presse Médicale*, 41(4), 370-377.
- Libby, P.** (2008). Inflammatory Mechanisms : The Molecular Basis of Inflammation and Disease. *Nutrition Reviews*, 65, S140-S146.
- Li, X., He, T., Wang, X., Shen, M., Yan, X., Fan, S., Wang, L., Wang, X., Xu, X., Sui, H., & She, G.** (2019). Traditional Uses, Chemical Constituents and Biological Activities of Plants from the Genus *Thymus*. *Chemistry & Biodiversity*, 16(9).
- Mahmoudi, M., Morteza-semnani, K., & Mojra, E.** (2008). Anti-inflammatory and antinociceptive activity of *Thymus pubescens* extract. 79, 361–365.
- Mekenza, N. Medjmedj, O.** (2018). Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* sur un modèle murin d'inflammation aiguë. Mémoire de master. Université des Frères Mentouri Constantine1, Algérie, vol 1-77.
- Messara, Y., Fernane, F., & Meddour, R.** (2017). Chemical composition, antibacterial, and antifungal activities of the essential oil of *Thymus numidicus* Poiret from Algeria. *Phytothérapie*.
- Michel, R.** (2007). Les mecanismes de l' inflammation periphirique .N° 389.
- Morales, R.** (1997).Synopsis of the genus thymus L in the mediterranean area.Lagascalia, 19(1-2), 249-262
- Mukhtar, M., Arshad, M., Ahmad, M., Pomerantz, R. J., Wigdahl, B., & Parveen, Z.** (2008). Antiviral potentials of medicinal plants. 131, 111–120.
- Murakami, M., & Hirano, T.** (2012). The molecular mechanisms of chronic inflammation development. *Frontiers in Immunology*, 3(NOV), 1–3.
- Muster, D.** (2005). Médicaments de l'inflammation. EMC - Stomatologie, 1(1), 21-29.
- Naghibi, F., Mosaddegh, M., Motamed, S. M., & Ghorbani, A.** (2005). Labiatae Family in folk Medicine in Iran : From Ethnobotany to Pharmacology. 17.

- Nathan, C.** (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.
- 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.
- Niazi, M., Yari, F., & Shakarami, A.** (2019). A Review of medicinal herbs in the Lamiaceae Family Used to Treat arterial hypertension. 6.
- Nieto, G.** (2020). A Review on applications and Uses of *Thymus* in the food industry. *Plants*, 9(8), 961.
- Owolabi, O. O., James, D. B., Sani, I., Andongma, B. T., Fasanya, O. O., & Kure, B.** (2018). Phytochemical analysis, antioxidant and anti-inflammatory potential of *Feretia Apodanphera* root bark extracts. *BMC Complementary and alternative medicine*, 18(1), 12.
- Pullamsetti, S. S., Savai, R., Janssen, W., Dahal, B. K., Seeger, W., Grimminger, F., Ghofrani, H. A., Weissmann, N., & Schermuly, R. T.** (2011). Inflammation, immunological reaction and role of infection in pulmonary hypertension. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(1), 7-14.
- Rankin, J. A.** (2004). Biological Mediators of Acute Inflammation: AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute and Critical Care, 15(1), 3-17.
- Sadeghi, H., Zarezade, V., Sadeghi, H., AkbartabarToori, M., JafariBarmak, M., Azizi, A., Ghavamizadeh, M., & Mostafazadeh, M.** (2014). Anti-inflammatory Activity of *StachysPiliferaBenth.* Iranian Red Crescent Medical Journal, 16(9).
- Sene, M., Ndiaye, M., Barboza, F. S., Sene, M., Diatta, W., Sarr, A., Ndiaye-Sy, A., Dieye, A. M., & Sy, G. Y.** (2017). Activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des feuilles de *Elaeisguineensis* Jacq. (Arecaceae) sur l'oedème aigu de la patte de rat induit par la carraghénine. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 10(6), 2568.
- Sene, M., Ndiaye, M., Barboza, F. S., Sene, M., Diatta, W., Sarr, A., Ndiaye-sy, A., Moctar, A., & Sy, G. Y.** (2016). Anti-inflammatory activity of aqueous extract of leaves of *Elaeis guineensis* Jacq. (Arecaceae) in the carrageenan-induced rat paw edema. 10(December), 2568–2574.

Singsai, K., Charoongchit, P., Chaikaew, W., Boonma, N., Fhanjaksai, P., & Chaisatan, K. (2020). Antilipoxygenase and Anti-Inflammatory Activities of *Streblus asper* Leaf Extract on Xylene-Induced Ear Edema in Mice. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2020, 1-5.

Sofowora, A., Ogunbodede, E., & Onayade, A. (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(5), 210-229.

Spite, M., & Serhan, C. N. (2010). Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation : Impact of aspirin and statins. *Circulation research*, 107(10), 1170-1184.
Stahl-Biskup, E., & Venskutonis, R. P. (2012). *Thyme*. In *handbook of herbs and spices* (p. 499-525). Elsevier.

Stahl-Biskup, E., & Sáez, F. (2002). *Thyme : The genus thymus*. Taylor and Francis.

Tohidi, B., Rahimmalek, M., & Trindade, H. (2019). Review on essential oil, extracts composition, molecular and phytochemical properties of *Thymus* species in Iran. *Industrial crops and products*, 134, 89-99.

Tourneau, A. L. E. (1995). Les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire.

Ulinski, T. (2004). Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Archives de Pédiatrie*.

Weill, B., Batteux, F., Dhainaut, J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université Paris.

Wirth, H., Hürlimann, R., & Flückiger, T. (2006). Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2 : Principaux effets indésirables. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*, 6(12).

Yuan, G., Wahlqvist, M. L., He, G., & Yang, M. (2006). Natural products and anti-inflammatory activity. *15(March)*, 143–152.

Zinicovscaia, I., Gundorina, S., Vergel, K., Grozdov, D., Ciocarlan, A., Aricu, A., Dragalin, I., & Ciocarlan, N. (2020). Elemental analysis of Lamiaceae medicinal and aromatic plants growing in the Republic of Moldova using neutron activation analysis. *Phytochemistry Letters*, 35, 119-127.