



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

Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie Appliquée

Thème :

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

Présenté par :

**KHIAT Newfel et METROUH Aya**

Devant le jury :

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

Année universitaire 2020/2021

*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

Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie Appliquée

Thème :

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

Présenté par :

**KHIAT Newfel et METROUH Aya**

Devant le jury :

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

Année universitaire 2020/2021

*Note :*

*Mention :*

## ملخص

لقد عمل البشر منذ العصور القديمة على إيجاد حلول ووسائل لمحاربة الألم ، باستخدام الوسائل المتاحة في بيئتهم ، ولا سيما النباتات. النباتات غنية بالمركبات العطرية والفينولية ، بما في ذلك جنس الـ *Thymus*. الهدف من هذه الدراسة هو دراسة النشاط المسكن لأنواع مختلفة من النباتات من جنس الـ *Thymus* في الفئران.

يظهر بحثنا ما يلي.

- ◆ يمكن استخدام أربع طرق لتقييم النشاط المسكن في الجسم الحي: اختبار الالتواء ، واختبار الصفيحة الساخنة ، واختبار تهيج الفورمالديهايد ، واختبار الذيل (اختبار نفص الذيل).
- ◆ أربعة أنواع من جنس الـ *Thymus* أظهرت إمكانات مسكنة: *Thymus serpyllum linn* ، *Thymus satureioides* ، *Thymus maroccanus* و *Thymus leptobotrys*.

**الكلمات المفتاحية:** نباتات طبية ، الـ *Thymus* ، الألم ، نشاط مسكن.

## Abstract

Since ancient times, humans have been working to find solutions and ways to fight pain, using the ways available in their environment, especially plants. The plants are rich in aromatic and phenolic compounds, among which those of the genus *Thymus*. The purpose of this bibliographic research is to study the analgesic activity of different species of plants of the genus *Thymus* in mice.

Our bibliographic research shows the following.

- ◆ Four methods can be used to assess, in-vivo, analgesic activity: Writhing Test, Hot Plate Test, Formaldehyde Irritation Test and Tail-flick Test.
- ◆ Four species of the genus *Thymus* have shown analgesic potential: *Thymus serpyllum* linn, *Thymus satureioides*, *Thymus maroccanus* and *Thymus leptobotrys*.

**Keywords:** Medicinal plants, *Thymus*, pain, analgesic activity.

## Résumé

L'être humain travaille, depuis l'antiquité, pour trouver des solutions et des moyens permettant de lutter contre la douleur, en utilisant les moyens disponibles dans son environnement, en particulier les plantes. Les plantes sont riches en composés aromatiques et phénoliques, parmi lesquelles celles du genre *Thymus*. Le but de cette recherche bibliographique est d'étudier l'activité analgésique de différentes espèces de plantes du genre *Thymus* chez les souris.

Notre recherche bibliographique montre ce qui suit.

- ◆ Quatre méthodes peuvent être utilisées pour l'évaluation de l'activité analgésique in-vivo : Writhing test, Test de la plaque chauffante, Test d'irritation de formaldéhyde et Test de Tail-flick (test de coup de queue).
- ◆ Quatre espèces du genre *Thymus* ont montré un potentiel analgésique : *Thymus serpyllum linn*, *Thymus satureioides*, *Thymus maroccanus* et *Thymus leptobotrys*.

**Mots clés:** Plantes médicinales, *Thymus*, douleur, activité analgésique.



# Dédicace

Je dédie ce travail à...

Mon **DIEU** pour la volonté et la patience qu'il m'a donné durant ces longues années d'étude afin que je puisse arriver à ce stade.

Mes parents, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Ma très chère mère **Leila**.

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Mon Père **Lakhiari**.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.  
Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Ma très chère sœur **Rayane**.

Ma très chère sœur **Roumaïssa**, son mari **Attef** et la petite princesse de la famille **NOOR Joulane**.

Ma chère professeure **Dr Mme. Zeghib Assia**

Ma chère collègue et sœur **Aya Metrouh**.

Pour tous mes amis... merci.

Newfel.

# Dédicace

Mes remerciements vont, tout d'abord, à mon **DIEU** pour la volonté et la patience qu'il m'a donné durant ces longues années d'étude afin que je puisse arriver à ce stade.

Je dédie ce travail :

Aux deux de mes plus chers du monde, **ma très chère mère** qui a consacré sa vie pour bâtir la mienne, merci maman ; **mon très cher père** qui m'a donné un magnifique modèle de volonté, merci papa. Toutes mes prières qu'ils soient toujours en bonne santé.

À mes chers frères **Khalil** et **Ahmed**

À ma chère sœur **Amani**

À ma deuxième mère, ma très chère tante **Manel**

À mes cousines **Insaf, Asma, Ikhlas, Loudjaine, Saba**

À mes oncles et tantes.

À mes amies

Enfin, un grand remerciement à mon binôme **Newfel**, je lui souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

**AYA**



## Remerciement

Arrivé au terme de notre mémoire, nous remercions notre grand Dieu tout puissant, lui exprimant notre reconnaissance pour sa grande générosité.

Nous remercions nos parents pour leur patience, générosité; qui nous ont toujours souhaité beaucoup de motivation et d'encouragements.

Nous tenons à remercier sincèrement *Mme. ZEGHIB Assia* qui fut pour nous un encadreur attentif et disponible malgré ses nombreuses charges. Sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance nous ont beaucoup aidées dans notre parcours.

Nous exprimons tous nos remerciements à *Mme. BELGUENDOZ Karima* qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous tenons à remercier également *Mme. SENOUSI Asma* pour avoir accepté d'examiner ce travail et honorer, par sa présence, la constitution du jury.

Nous recommandons nos plus cordiaux remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenu et encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.

Nous ne saurons terminer sans remercier toutes les personnes dont leur contribution à notre travail est non négligeable.

Merci à tous et à toutes !

## Liste des abréviations

**AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien.

**ASA**: American Society of Anesthesiologists.

**C**: Carbone.

**C°** : Degré Celsius.

**Ca<sup>2+</sup>**: Anion de calcium.

**COX**: Cyclo-oxygenase.

**EPS** : Extraits de plantes standardisés.

**H**: Hydrogène.

**IASP**: International Association for the Study of Pain.

**IP** : intrapéritonéale.

**K<sup>+</sup>**: Anion de potassium.

**N**: Azote.

**O** : Oxygène.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**R** : Racine.

**RCPG** : les récepteurs couplés aux protéines G.

**β-D-Glc**: β-D- glucopyranosylthymoquinols.

**μ** : Micro.

**%** : pourcentage.

## Liste des tableaux

N	Tableau	Page
01	Localisation des principales espèces de genre <i>Thymus</i> en Algérie.	11
02	Classification botanique du Thym..	12
03	Utilisations traditionnelles du Thym.	15
04	Comparaison des douleurs aiguë et chronique.	19
05	Caractéristiques des douleurs selon leur mécanisme.	22
06	Effet de divers extraits de <i>Thymus serpyllum</i> linn sur le léchage des pattes de formaline induit chez les souris.	39
07	Effet de divers extraits de <i>Thymus serpyllum</i> linn sur les rides d'acide acétique induit chez les souris.	39
08	Effet de divers extraits de <i>Thymus satureioides</i> sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris.	41
09	Effet de divers extraits de <i>Thymus maroccanus</i> sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris.	42
10	Effet de divers extraits de <i>Thymus leptobotrys</i> sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris.	43

## Liste des figures

<b>N</b>	<b>Figure</b>	<b>Page</b>
01	Distribution du genre <i>Thymus</i> dans le monde.	10
02	Aspect morphologique du <i>Thymus</i> .	13
03	Quatre composantes du modèle circulaire de la douleur.	18
04	Voies de transmission des messages douloureux.	19
05	Schéma du trajet de la douleur.	20
06	Modulation du message nerveux nociceptif.	21
07	Transmission du message nerveux lors d'une inflammation.	24
08	Mécanosensibilité.	25
09	Antalgiques de classe I.	29
10	Antalgiques de classe II.	29
11	Morphine.	30

## Table des matières

Titre	Page
ملخص	
Abstract	
Résumé	
Dédicace	
Remerciement	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	
<b>Chapitre 1 : Plante médicinale du genre <i>Thymus</i></b>	3
1. Généralités sur les plantes médicinales	4
1.1. Définition	5
1.2. Utilisation des plantes médicinales en phytothérapie	5
1.3. Principes de la phytothérapie	6
1.3.1. Tisanes	6
1.3.2. Poudres de plantes	6
1.3.3. Extraits de plantes standardisés (EPS)	6
1.3.4. Extraits secs pulvérulents	6
1.3.5. Teintures meres	7
1.3.6. Macérats en gemmothérapie	7
1.3.7. Elixirs floraux	7
1.3.8. Huiles essentielles	7
1.3.9. Hydrolats	7
2. Généralités sur la famille des Lamiacées	8
2.1. Famille des Lamiacées	8
2.2. Importance de la famille des Lamiacées	8

2.3. Classification de la famille des Lamiacées	9
3. Genre <i>Thymus</i>	9
3.1. Historique du <i>Thymus</i>	9
3.2. Définition	9
3.3. Distribution géographique du <i>Thymus</i>	10
3.3.1. Dans le monde	10
3.3.2. Dans l'Algérie	11
3.4. Classification du <i>Thymus</i>	12
3.5. Propriétés du <i>Thymus</i>	13
3.6. Principes actifs du Thym	14
3.7. Principales utilisations du Thym	19
<b>Chapitre 2 : Etude bibliographique de la douleur</b>	16
1. Généralités sur la douleur	17
1.1. Définir la douleur	17
2. Caractéristiques de la douleur	18
2.1. Douleur aiguë	18
2.2. Douleur chronique	18
3. Chemin de la douleur	20
4. Mécanisme de la douleur	21
4.1. Douleur nociceptive	21
4.2. Douleur neurogène	21

4.3. Douleur psychogène	23
5. Différents types de douleur	23
5.1. Douleur physiologique	23
5.2. Douleur «inflammatoire»	23
5.3. Douleur neuropathique	24
6. Composantes de la douleur	25
6.1. Composante sensori-discriminative	25
6.2. Composante affective et émotionnelle	25
6.3. Composante cognitive	25
6.4. Composante comportementale	26
<b>Chapitre 3 : Etude bibliographique des antalgiques</b>	27
1. Antalgiques chimiques	28
1.2. Définition	28
2. Différentes classes des antalgiques	28
2.1. Antalgiques de palier 1	28
2.2. Antalgiques de palier 2	29
2.3. Antalgiques de palier 3	29
3. Mode d'action des antalgiques	30
3.1. Mode d'action des antalgiques du palier I	30
3.1.1. Paracétamol	30
3.1.2. Acide acétylsalicylique (Aspirine, Aspégic...), AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens)	30
3.2. Mode d'action des antalgiques du palier II	30
3.3. Mode d'action des antalgiques du palier III	31
3.3.1. Morphine	31
4. Effets secondaires des antalgiques chimiques	31
4.1. Palier I	31
4.2. Palier II	31

4.3. Palier III	32
<b>Chapitre 4 : Evaluation de l'activité analgésique in vivo</b>	33
1. Méthodes d'étude de l'activité analgésique	34
1.1. Writhing test	34
1.2. Test de la plaque chauffante	34
1.3. Test d'irritation de formaldéhyde	34
1.4. Test de Tail-flick (test de coup de queue)	35
2. Utilisation des souris comme modèle biologique et reconnaissance de la douleur chez les rongeurs	35
3. Effet analgésique de quelques plantes du genre <i>Thymus</i> chez les souris	37
3.1. <i>Thymus serpyllum linn</i>	37
3.2. <i>Thymus satureioides</i> , <i>Thymus maroccanus</i> et <i>Thymus leptobotrys</i> .	40
<b>Conclusion</b>	46
<b>Références bibliographiques</b>	48



# **Introduction**

### Introduction

Les plantes aromatiques et médicinales ont toujours représenté une source inépuisable de remèdes traditionnels et efficaces grâce aux principes actifs qu'elles contiennent : alcaloïdes, flavonoïdes, hétérosides, saponosides, quinones, vitamines,...et huiles essentielles. Ces métabolites sont utilisés à des fins thérapeutiques (*Lafon, 1988*). L'inventaire le plus récent montre que parmi, environ, plus de 350,000 espèces des végétaux connus et identifiées, seulement 10% ont été étudiées de point de vue phytochimique et pharmacologique (*Beaulieu, 2006*).

La famille des Lamiaceae comprend près de 200 genres dont la plupart ont une importance économique due à leur production. Des études biologiques d'espèces du genre *Thymus* ont montré leurs activités anti-microbiennes, anti-inflammatoires et antalgiques, en plus de leurs utilisations en cosmétique et en agro-alimentaire. L'Algérie est l'un des pays les plus riches en variétés d'espèces du *Thym* qui est la plante la plus utilisée en médecine traditionnelle comme expectorant, antispasmodique, anti-tussif, etc...

De nos jours, la douleur reflète l'un des maux du siècle. Les traitements préconisés sont parfois lourds pour les patients, de part de leur effets secondaires et leur côté onéreux. La recherche de composés d'origine végétale dotés de pouvoir analgésique pourrait être intéressante. Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments ayant pour but d'éliminer ou d'atténuer la douleur par action périphérique et/ou centrale, sans provoquer une perte de conscience (*Aouissa, 2002*).

L'objectif de notre travail bibliographique vise, en particulier, à étudier l'effet analgésique d'une plante médicinale du genre *Thymus* chez un modèle biologique. Ainsi, nous avons réalisé une recherche bibliographique sur différents extraits type de *Thymus* et leur activité analgésique.

La présentation de nos travaux peut être répartie en quatre chapitres. Le premier chapitre concerne la présentation de la plante médicinale du genre *Thymus*, quant aux deuxième et troisième sont consacrés à l'étude bibliographique, respectivement, de la douleur et des antalgiques. Le quatrième chapitre présente l'évaluation de l'activité analgésique *in vivo*.

**Chapitre 1 : Plante médicinale**  
**du genre *Thymus*.**

Environ 35 000 espèces de plantes sont employées dans le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains (*Elqajet al , 2007*). Les médicaments à base de plantes sont considérés comme peu toxiques et doux par rapport aux médicaments pharmaceutiques. L'Afrique dispose d'une diversité importante de plantes médicinales, qui constituent des ressources précieuses pour la grande majorité des populations rurales, où plus de 80% de cette population s'en sert pour leurs besoins de santé (*Dibonget al, 2011 ; Benayache, 2013*).

Ainsi, malgré le développement du médicament de synthèse, le médicament végétal sous ses différentes formes, continue à occuper une place de choix. Entre 20.000 et 25.000 plantes sont utilisées dans la pharmacopée humaine. 75% des médicaments ont une origine végétale et 25% d'entre eux contiennent au moins une molécule active d'origine végétale (*Adossides, 2003*).

### **1- Généralités sur les plantes médicinales**

Depuis toujours, les plantes ont constitué la source de médicaments grâce à la richesse de ce qu'on appelle le métabolisme secondaire. Celui-ci produit des molécules variées permettant aux plantes de contrôler leur environnement animal et végétal. Parmi les milliers de molécules produites par ce métabolisme, l'Homme sélectionne celles qui lui permettent de se défendre contre les agressions d'autres organismes vivants pathogènes (champignons, bactéries, virus.....) (*Fouché et al., 2000*).

Le continent Africain est un des continents dotés d'une biodiversité la plus riche dans le monde, avec beaucoup de plantes utilisées comme herbes, aliments naturels et pour des buts thérapeutiques. Plus de 5.000 substances naturelles différentes ont été identifiées et beaucoup d'entre elles se sont avérées utiles dans la médecine traditionnelle pour la prophylaxie et le traitement des maladies.

Malgré la nature hétérogène du continent, il y' a eu peu d'efforts consacrés au développement des agents chimio thérapeutiques et prophylactiques de ces plantes (*Faromb j, 2003*).

### **1.1. Définition**

La plante médicinale est une plante utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses (*Farnsworth et al., 1986*). Ce sont, aussi, toutes les plantes qui contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles.

Le groupe consultatif de l'OMS qui a formulé cette définition affirme, également, qu'une telle description permet de distinguer les plantes médicinales dont les propriétés thérapeutiques et les composants ont été établis scientifiquement des plantes considérées comme médicinales (*Abayomi, 2010*).

### **1.2. Utilisation des plantes médicinales en phytothérapie**

De tout temps, une des préoccupations principales de l'Homme a été de lutter contre les maladies et le mal-être. A cette fin, il a cherché dans son environnement des remèdes, aussi bien dans le règne animal que végétal ou minéral. Au fur et à mesure, grâce à l'expérience et l'intuition, il a sélectionné les éléments les plus efficaces afin de se soigner et il a déterminé les plantes dangereuses, toxiques voire mortelles (*Fleurentin, 2016*).

Chaque région du monde a développé ses propres croyances et principes thérapeutiques (*Fleurentin, 2016*). Les avancées et connaissances sont au début basées sur l'empirisme et, très vite, apparaît dans les différents peuples, un individu responsable des connaissances sur les plantes médicinales, vers qui les populations se tournent en cas de maux, appelé "chaman", "guérisseur" ou "sorcier" (*Morel, 2017*).

La connaissance et l'utilisation des plantes médicinales peuvent alors être transmises de génération en génération, tout d'abord oralement, puis avec le développement des civilisations par les écrits ; ce sont ces derniers qui vont permettre la diffusion au plus grand nombre des connaissances. Ainsi, sont apparues les médecines savantes sur lesquelles reposent encore notre médecine moderne : les médecines grecques, chinoises, indiennes et arabo-persanes (*Fleurentin, 2016*).

### **1.3. Principes de la phytothérapie**

#### **1.3.1. Tisanes**

Il s'agit d'un thé, une préparation aqueuse faite par décoction ou infusion (*Abayomi, 2010*).

#### **1.3.2. Poudres de plantes**

Les poudres de plantes sont obtenues par pulvérisation de la plante sèche. Plus la poudre est fine et plus elle est fragile, avec éclatement des cellules végétales et perte des principes actifs les plus volatiles, oxydo-réduction de la matière et de possibles dégradations enzymatiques. Les poudres cryo-broyées sont pulvérisées à basse température dans de l'azote liquide, ce qui permet de bloquer les réactions enzymatiques.

Pour ces raisons, les poudres sont à utiliser rapidement après la pulvérisation, pour les parties de la plante les moins fragiles (racines, écorces, feuilles épaisses) et sont déconseillées pour les plantes à essences (*Morel, 2017*).

#### **1.3.3. Extraits de plantes standardisés (EPS)**

Les EPS sont obtenus par broyage de la plante fraîche, puis extractions successives par l'eau et l'alcool des principes actifs, ce qui permet d'obtenir l'ensemble des molécules de la plante, hydrophiles et liposolubles. L'alcool est ensuite éliminé par évaporation. L'extrait obtenu est mis en suspension dans une solution glycinée afin de pouvoir le conserver (*Morel, 2017*).

#### **1.3.4. Extraits secs pulvérulents**

Ils sont obtenus par extraction des principes actifs par macération de la plante dans de l'eau ou de l'alcool, la filtration et la concentration permettent d'obtenir un extrait liquide. Enfin, le solvant liquide est éliminé par séchage, afin d'obtenir l'extrait sec. Ils présentent l'avantage d'avoir une concentration élevée en principe actif, de plus, ils peuvent être conditionnés en gélules pour faciliter leur administration. La technique de production présente, tout de même, l'inconvénient de dégrader les principes actifs thermolabiles et volatiles (*Morel, 2017*).

### **1.3.5. Teintures mères**

Les teintures mères homéopathiques sont préparées par macération de la plante fraîche dans l'alcool et serviront de base pour les dilutions homéopathiques. Les plantes sont macérées 21 jours dans de l'alcool à 95°, permettant d'obtenir une teinture finale avec un titre alcoolique d'environ 70°. Elles sont à prendre dans un verre d'eau à distance des repas et sont conseillées à partir de 6 ou 8 ans. Le principal avantage de cette galénique est le grand éventail de teintures mères disponibles, cependant, les seuls principes actifs retrouvés dans les teintures sont ceux solubles dans l'alcool (*Chaumont, 2011*).

### **1.3.6. Macérats en gemmothérapie**

Celle-ci est préparée en plaçant la matière végétale avec la totalité du liquide d'extraction dans un récipient fermé en le laissant reposer pendant 7 jours et en le secouant de temps à autre. Le contenu est alors filtré avant de presser le marc. Les extraits liquides ainsi obtenus sont mélangés. La préparation est clarifiée par précipitation ou filtration. Dans la méthode traditionnelle, la précipitation suivie de décantation est plus courante (*Abayomi, 2010*).

### **1.3.7. Elixirs floraux**

Les fleurs de plantes sont déposées dans de l'eau puis stabilisées par de l'alcool. Ce procédé a été mis au point par le Dr Edouard Bach et permet de traiter principalement les états émotionnels (*Dominique, 2008*).

### **1.3.8. Huiles essentielles**

L'essence est une substance aromatique naturelle sécrétée dans la plante par les organes reproducteurs. L'huile essentielle est, quant à elle, le résultat de la distillation à la vapeur d'eau des plantes ou des arbres aromatiques, pour en extraire l'essence. Ces deux substances sont différentes par leur nature et par leur composition (*Huete, 2012*).

### **1.3.9. Hydrolats**

Les hydrolats, encore appelés élixirs floraux, sont des produits obtenus par condensation

de la vapeur d'eau ayant servie à la distillation des huiles essentielles. De ce fait, ils contiennent majoritairement des composés hydrosolubles. Ils n'ont pas une bonne durée de conservation, étant à base d'eau, ils sont rapidement contaminés par des germes indésirables (*Chaumont et al, 2011*).

## **2. Généralités sur la famille des Lamiacées**

### **2.1. Famille des Lamiacées**

Lamiaceae (Labiatae) est une importante famille de plantes qui comprend 250 genres et plus de 7000 espèces. Les plus grands genres appartenant à cette famille sont *Salvia*, *Scutellaria*, *Stachys*, *Plectranthus*, *Hyptis*, *Teucrium*, *Thymus*, *Vitex*, *Nepeta*, etc (*Milan, 2020*).

### **2.2. Importance de la famille des Lamiacées**

Un grand nombre d'espèces de Lamiaceae habitent différents écosystèmes et ont une grande diversité avec une distribution cosmopolite.

La plupart des espèces sont aromatiques et possèdent un mélange complexe de composés bioactifs qui contribuent à l'activité biologique globale, dans des conditions in vitro et in vivo.

Les métabolites secondaires avec de puissants effets antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiens, antiviraux et anticancéreux sont cruciaux en termes d'activités biologiques mentionnées précédemment (*Milan, 2020*). De plus, les plantes appartenant à cette famille sont précieuses dans les industries alimentaires, cosmétiques, aromatisants, parfumeries, pesticides et pharmaceutiques. En raison d'un large éventail d'applications, les plantes de la famille des Lamiaceae sont largement cultivées et sont donc considérées comme une source indispensable d'aliments fonctionnels.

Sur la base de ces faits, de nombreux travaux de recherche ont été menés sur différents aspects de l'espèce Lamiaceae en ce qui concerne sa biologie, son écologie et ses applications (*Milan,2020*).

### 2.3. Classification de la famille des Lamiacées

**Règne :** Plantes

**Sous règne :** Phanérogames (plante vasculaires)

**Embranchement :** Spermaphytes

**Sous-embranchement :** Angiospermes

**Classe :** Dicotylédones

**Ordre :** Lamiales

**Famille :** Lamiacées

### 3. Genre *Thymus*

#### 3.1. Historique du *Thymus*

Le nom *Thymus* vient probablement du latin "*Thymus*" qui signifie « parfumer » ou du grec "Thymos" qui signifie "courage" ou "force" (*Stahl- Biskup et Saez , 2002*).

Les grecques brûlaient cette herbe pour chasser les insectes piquants de la maison. Le Thym représentait le style et l'élégance des premiers Grecs et l'esprit républicain en France au moyen Age. A cette époque, les moines bénédictins apportaient du Thym en Europe centrale et en Angleterre car ils pensaient que les oreillers à Thym soulageaient l'épilepsie et la mélancolie. Au XVII siècle, le Thym a été utilisé au cours de la peste qui a balayé l'Europe. Il est utilisé aussi par les Egyptiens pour embaumer les morts. Les Romains, de leur part, brûlaient le Thym pour éloigner les créatures venimeuses. Ils s'en servaient aussi pour aromatiser le fromage (*Charles, 2012*).

#### 3.2. Définition

Le genre *Thymus* regroupe environ 350 espèces, particulièrement bien adaptées au climat chaud et sec de la région méditerranéenne et répandues dans les parties arides de la

péninsule ibérique (*Andrea F et al, 2017*).

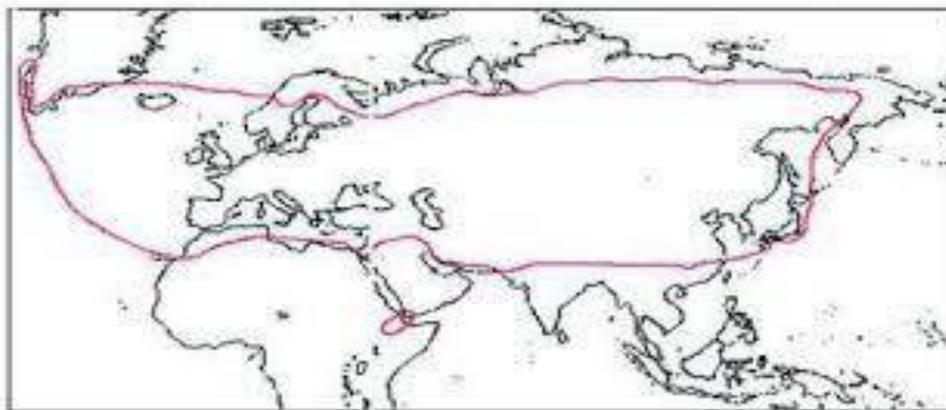
Comme pour la grande majorité des plantes Lamiaceae, le *Thymus* est reconnu comme étant fortement aromatique et est largement utilisé comme épices pour améliorer les attributs sensoriels tels que le goût et l'arôme des aliments (*Andrea F et al, 2017*).

Les plantes de *Thymus* sont riches en substances phytochimiques bioactives, dont les acides phénoliques et les flavonoïdes, qui, à leur tour, ont montré qu'elles réduisaient le risque de maladies grâce à leurs nombreuses propriétés biologiques, notamment antioxydantes, cardioprotectrices, anticancéreuses, anti-vieillesse, anti-inflammatoires et antibactériennes (*Andrea et al, 2017*).

### 3.3. Distribution géographique du *Thymus*

#### 3.3.1. Dans le monde

Le genre *Thymus* est l'un des 250 genres les plus diversifiés de la famille des labiées (*Dob et al, 2006*). Il existe près de 350 espèces de thym réparties entre l'Europe, l'Asie de l'ouest et la méditerranée (**Figure 01**). C'est un genre très répandu dans le nord-ouest africain (Maroc, Algérie, Tunisie et Libye). Il pousse également sur les montagnes d'Ethiopie et d'Arabie du sud-ouest, en passant par la péninsule du Sinaï en Egypte. On peut le trouver également en Sibérie et même en Himalaya. Selon une étude menée par (*Nickavar et al, 2005*), environ 110 espèces différentes du genre *Thymus* se concentrent dans le bassin méditerranéen (*Benayache, 2013*).



**Figure 01** : Distribution du genre *Thymus* dans le monde (*Morales, 2002*).

### 3.3.2. Dans l'Algérie

Le thym comprend plusieurs espèces botaniques réparties sur tout le littoral et même dans les régions internes jusqu'aux zones arides (*Mebarki, 2010*). Il est représenté en Algérie par de nombreuses espèces qui ne se prêtent pas aisément à la détermination en raison de leurs variabilités et leur tendance à s'hybrider facilement. Le **tableau 01** montre la localisation des principales espèces de thym en Algérie (*Mebarki, 2010*).

**Tableau 01:** Localisation des principales espèces de genre *Thymus* en Algérie (*Mebarki, 2010*).

Espèce	Découverte par	Localisation
<i>Thymus capitatus</i>	Hoffman et Link	Rare dans la région de Tlemcen
<i>Thymus fontanesii</i>	Boiss et Reuter	Commun dans le Tell Endémique Est Algérie-Tunisie
<i>Thymus commutatus</i>	Battendier	Endémique Oran
<i>Thymus numidicus</i>	Poiret	Assez rare dans : Le sous- secteur de l'atlas tellien La grande et la petite Kabylie De Skikda à la frontière tunisienne Tell constantinois
<i>Thymus guyoni</i>	Noé	Rare dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois, oranais et constantinois
<i>Thymus lancéolatus</i>	Desfontaines	Rare dans : le secteur de l'atlastellien (Terni de Médéa Benchicao) et dans le sous- secteur des hauts plateaux algérois, oranais (Tiaret) et Constantinois
<i>Thymus pallidus</i>	Coss	Très rare dans le sous-secteur de L'Atlas Saharien et constantinois
<i>Thymus hirtus</i>	Willd	Commun sauf sur le littoral
<i>Thymus glandulosus</i>	Lag	Très rare dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois
<i>Thymus algériensis</i>	Boiss et Reuter	Très commun dans le sous- secteur des hauts plateaux algérois, oranais
<i>Thymus munbyanus</i>	Boiss et Reuter	Endémique dans le secteur Nord algérois

### 3.4. Classification du *Thymus*

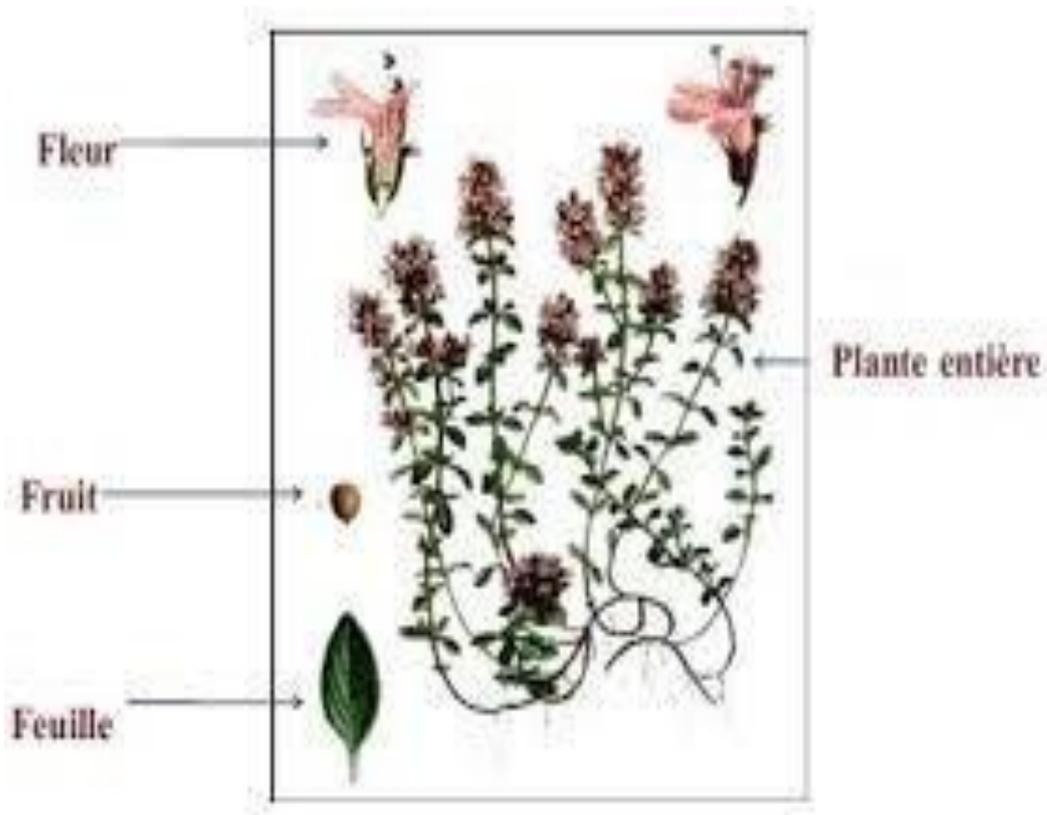
Le genre *Thymus* appartient à la tribu Mentheae et à la sous-famille Nepetoideae (*Morales, 2002*). C'est l'un des huit genres les plus importants en ce qui concerne le nombre d'espèces incluses dans la famille Lamiaceae, regroupant environ 350 espèces, sous-espèces et variétés de plantes sauvages (*Alaoui-Jamali et al,2016 ; Morales,1997 ; Sidali et al,2014*). De point de vue taxonomique, *Thymus* est l'un des genres les plus complexes en raison de la présence de divers chémotypes concernant les profils d'huiles essentielles associés à plusieurs de ses espèces (*Senatore,1996 ; Napoli et al,2010*).

Le tableau suivant montre la classification du genre *Thymus*.

**Tableau 02:** classification botanique du thym (*Mebarki , 2010*).

Règne	<i>Plantae (végétal)</i>
Sous règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Embranchement	<i>Spermaphytes (phanérogames)</i>
Sous embranchement	<i>Angiospermes</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Astériidae</i>
Ordre	<i>Lamiales</i>
Famille	<i>Lamiaceae (labiées)</i>
Genre	<i>Thymus</i>

L'aspect morphologique du *Thymus* est présenté par la figure ci-après.



**Figure 02 :** Aspect morphologique du *Thymus* (Benmadi et Abida,2018).

### 3.5. Propriétés du *Thymus*

- «Zaater» est une plante aromatique très odorante, utilisée dans la cuisine algérienne pour faire les différents plats (Boutiba, 2016) ; il est traditionnellement utilisé pour la préparation de tisanes et pour aromatiser la viande de volaille en particulier (Benbelaïd et al,2013).

- Le thym est la plante médicinale la plus utilisée en médecine traditionnelle algérienne comme expectorant, stomachique, carminatif et diurétique. Il est aussi utilisé comme condiment, en usage cosmétique (parfums, soins de beauté) (Labioud et Soltani, 2020).

- En usage interne, les parties aériennes sont utilisées en décoction ou en infusion dans le traitement de la dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux, de la toux, des irritations de l'appareil respiratoire, des rhumes et des infections des voies urinaires. En usage externe, elles traitent les affections liées à l'inflammation telles que les rhumatismes, les gonflements musculaires, les piqûres d'insectes et les douleurs (*Benmadiz et Abida, 2018*).

- Propriétés antivirales, antifongiques, anti inflammatoires et antibactériennes dont une étude récente a montré que les extraits méthanoliques et hexaniques des parties aériennes de *Thymus vulgaris* inhibent la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* (bactérie qui cause la tuberculose) (*Benayache, 2013*).

- Son huile est parmi les dix premières huiles essentielles du monde. Elle est antiseptique et utilisée, à ce titre, pour soigner les infections pulmonaires comme l'asthme et la bronchite.

- Son action antiseptique s'exerce également sur le système digestif et notamment en cas de diarrhée, il est aussi vermifuge (*Khelifi et Medjani, 2018*).

### **3.6. Principes actifs du Thym**

\* **Les acides phénoliques** : acide caféique, acide rosmarinique (*Benayache, 2013*).

\***Les flavonoïdes** : hespéridine, eriotrécine, narirutine (*Benayache, 2013*).

\* **Les polyphénols**: tannin (*Benayache, 2013*).

### **3.7. Les principales utilisations du Thym**

Le Thym possède un large spectre d'utilisations (Tableau 03).

**Tableau 03:** Utilisations traditionnelles du Thym.

<b>Parties utilisées</b>	<b>Indications</b>	<b>Mode d'emploi</b>
<b>Plante entière</b>	Fièvre Rhumes grippes Maladies broncho-pulmonaires	De l'eau avec la plante, mettre une serviette sur la tête et inhaler les vapeurs dégagées. Ensuite, boire une tasse de cette décoction filtrée avant de se coucher ( <b>Rasooli et al, 2006</b> ).
<b>Racines</b>	Diarrhée	Décoction ( <b>Pina-Vaz et a., 2004</b> ).
<b>Feuilles</b>	Fièvre La toux Les blessures Infection	Utilisées comme poudres ou en infusions ( <b>El Bouzidi et al, 2013</b> ).
<b>Feuilles et fleurs</b>	Condiment culinaire	Employée pour donner de saveur à la viande. Conserve plus longtemps les aliments et empêche la formation des moisissures ( <b>Miura et al, 2002</b> ).
<b>Plante entière</b>	Antiseptiques Antispasmodiques Antimicrobiennes	Décoction ou infusion ( <b>Nickavar et al , 2005; Pirbalouti, 2013</b> ).

**Chapitre 2 : Etude bibliographique  
de la douleur.**

### 1. Généralités sur la douleur

#### 1.1. Définir la douleur

Pour l'American Society of Anesthesiologists (ASA), la douleur chronique est "une douleur persistante ou épisodique, dont la durée ou l'intensité affecte négativement le comportement ou le bien-être du patient et peut être attribuée à toute cause non maligne" (*American Society of Anesthesiologists, 1997*).

La douleur permet de signaler un danger et incite à le fuir ou l'éviter. Donc, elle a une fonction protectrice et représente une réponse adaptative à des stimuli nocifs ou potentiellement dommageables (*Vinuela-Fernandez et al, 2007*).

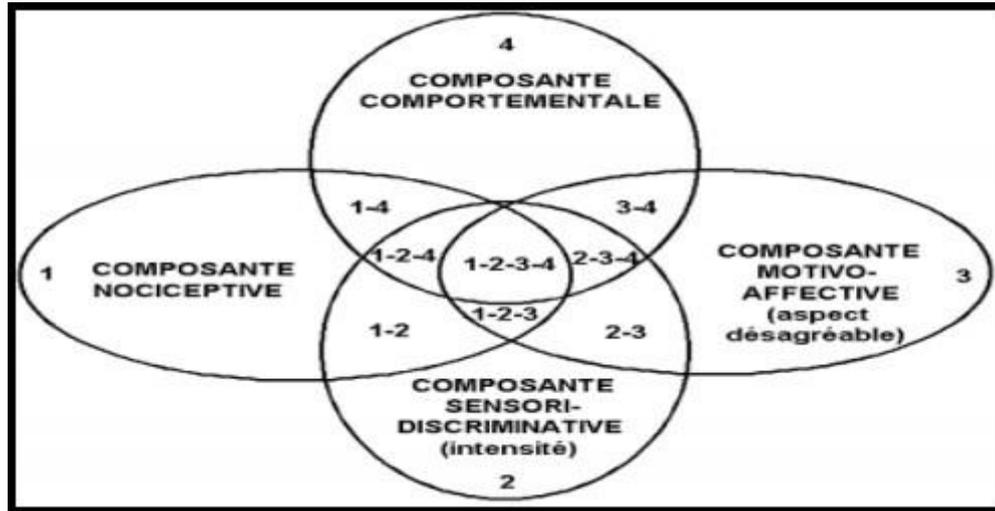
La nociception est le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur (*Cailloce, 2009*).

La douleur correspond à un signal d'alarme de l'organisme pour traduire une agression extérieure qui met en cause son intégrité physique. L'International Association for the Study of Pain (IASP) définit la douleur comme une « 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 » (*Merskey et Bogduk, 1994*).

Cette définition a été retenue par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (*OMS, 1990*).

La douleur est une expérience sensorielle et psychologique s'articulant autour de quatre composantes fondamentales : sensori-discriminative, affective et émotionnelle, cognitive et comportementale, représentées respectivement par les ovales 1, 2, 3 et 4 (Voir **Figure 03**) (*Guilbaud et Besson, 1997 ; Descartes, 1935*).

D'autre part, ces définitions nous rappellent que la douleur, quelle que soit son origine, revêt des aspects psychologiques. Cela induit donc qu'elle est une expérience subjective, propre à chacun et influencée par un certain nombre de facteurs (*Rat, 2014*).



**Figure 03** : Les quatre composantes du modèle circulaire de la douleur (*Calvino et Grilo, 2006*).

## 2. Caractéristiques de la douleur

La douleur est perçue au niveau cérébral en deux temps : la douleur aiguë puis la douleur chronique (*Schwob, 1994*).

### 2.1. Douleur aiguë

La douleur aiguë est une valeur du signal d'alarme, de symptôme aidant au diagnostic. Généralement, elle décroît lorsqu'un traitement de sa cause est institué. Cette constatation ne dispense en aucune manière du traitement symptomatique de la douleur aiguë. La durée d'évolution est l'élément prépondérant qui permet de distinguer une douleur aiguë d'une douleur chronique (*Radat, 2014*).

### 2.2. Douleur chronique

Une douleur chronique est une douleur qui a une durée d'évolution de plus de 3 mois. Elle persiste et devient rebelle aux antalgiques usuels; elle représente pour le patient l'essentiel de sa maladie avec un fort retentissement psychologique et social (*Laroche, 2014*).

Le tableau ci-après présente la comparaison entre les deux types de douleur.

Tableau 04 : Comparaison des douleurs aiguë et chronique (*Vibes, 2001*).

	<b>DOULEUR AIGUE (SYMPTOME)</b>	<b>DOULEUR CHRONIQUE (SYNDROME)</b>
<b>Finalité biologique</b>	Utile, protectrice, signal d'alarme.	Inutile, destructive, maladie à part entière.
<b>Mécanisme générateur</b>	Unifactoriel	Plurifactoriel
<b>Réactions Somato-végétatives</b>	Réactionnelles	Habituation ou entretien
<b>Composante affective</b>	Anxiété	Dépression
<b>Comportement</b>	Réactionnel	Renforcé
<b>Modèle de compréhension</b>	Médical classique	Pluridimensionnel <<somato- psychosocial>>

La figure ci-après présente les voies de transmission des messages douloureux.

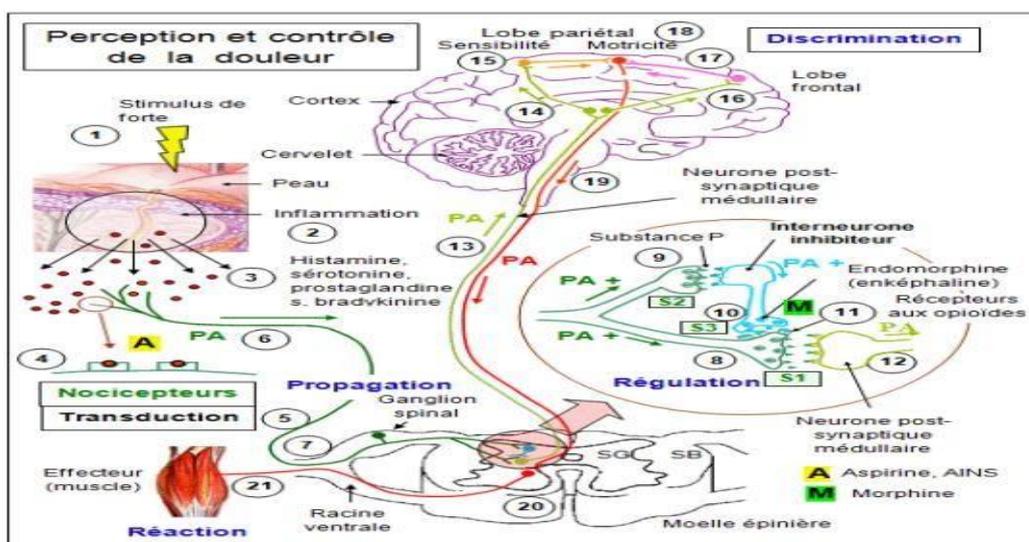
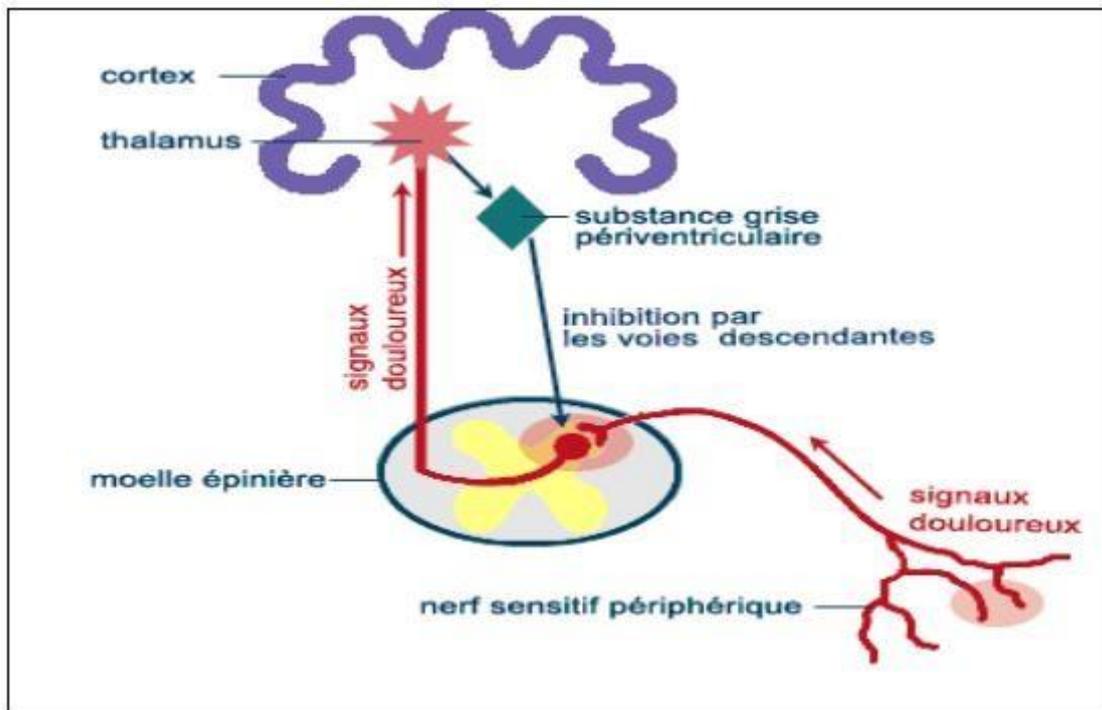


Figure 04 : Voies de transmission des messages douloureux (*Dolisi, 2001*).

### 3. Chemin de la douleur

Le chemin de la douleur emprunte celui du réseau neuronal nociceptif, au travers de la moelle épinière et vers le cerveau. La douleur est détectée par des récepteurs de la nociception qui transforment le stimulus en influx nerveux douloureux. L'information détectée par les nocicepteurs est, ensuite, relayée par des fibres nerveuses qui arrivent au niveau de la moelle épinière par les racines dorsales puis à partir de la substance grise. Le message électrique est transmis, par les synapses, à un deuxième neurone qui est le neurone spinothalamique. Ce neurone chemine (**Figure 05**) dans la substance blanche de la moelle épinière jusqu'au thalamus.

L'influx nerveux parvient au cerveau par le thalamus et le cortex cérébral, où l'information est intégrée, ce qui engendre la prise de conscience et la localisation de la douleur (*Gaillard, 2014*).



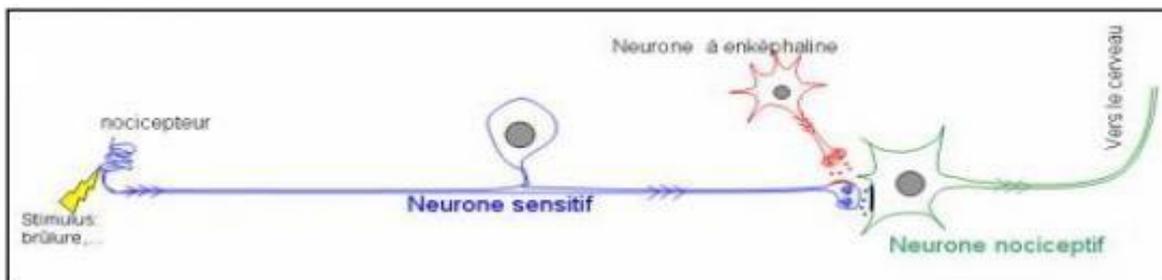
**Figure 05** : Schéma du trajet de la douleur (*Gaillard,2014*).

## 4. Mécanisme de la douleur

### 4.1. Douleur nociceptive

Les douleurs nociceptives (ou excès de nociception) sont de loin les plus fréquentes. Elles résultent de lésions des tissus périphériques, qui provoquent un excès d'influx douloureux transmis par un système nerveux intact (*Bonnot et al., 2009*). Ce sont les douleurs habituelles des brûlures, des traumatismes, des suites d'une opération et d'un grand nombre de maladies (*Charrier et Wahl, 2007*). Le seul moyen de stopper ces douleurs est de diminuer ou d'arrêter la transmission des messages allant vers les centres supra-spinaux (*Le Bars et al., 2001*).

La douleur nociceptive est causée par une activation des neurones primaires afférents appelés nocicepteurs et par un état d'inflammation en réponse à une lésion ou blessure. La douleur postopératoire est un exemple de douleur nociceptive. Elle est limitée dans le temps, souvent appelée aigue, remplit une fonction biologique, protège, prévient et rarement accompagnée de signes psychologiques (**Figure 06**) (*Nehmé, 2006*).



**Figure 06** : Modulation du message nerveux nociceptif (*Nehmé 2006*)

### 4.2. Douleur neurogène

Une lésion périphérique, médullaire ou centrale du système nerveux sensitif provoque un dysfonctionnement de la transmission des messages, une hyperexcitabilité des neurones spinaux et supra spinaux, une perturbation des contrôles inhibiteurs physiologiques.

La douleur est décrite en termes de dysesthésies, sensations anormales et désagréables, spontanées ou provoquées (brûlures, décharges électriques, coups de poignard, striction, fourmillement ...etc.) (*Jensen et al., 2001*).

L'examen retrouve le plus souvent des signes d'hypersensibilité comme :

- ◆ l'allodynie : douleur provoquée par une stimulation habituellement non douloureuse.
- ◆ l'hyperpathie : réaction excessive et durable après une stimulation répétée et (ou) d'hypo sensibilité comme :
- ◆ l'hypoalgésie : diminution de la sensibilité à une stimulation nociceptive, dans une zone spontanément douloureuse. On peut d'ailleurs parfois parler d'anesthésie douloureuse.

Une synthèse des bases physiopathologiques des deux mécanismes principaux est présentée dans le ci-dessous.

**Tableau 05** : Caractéristiques des douleurs selon leur mécanisme (*Boureau,1988*).

	<b>Douleur par excès de nociception</b>	<b>Douleur neuropathique (neurogène)</b>
<b>Physiologie</b>	Stimulation des Nocicepteurs	Lésions nerveuses périphériques
<b>Sémiologie</b>	Rythme mécanique Ou Inflammatoire	Composante continue (brûlure) Composante fulgurante (décharge électrique) Dysesthésie (fourmillement, picotement)
<b>Topographie</b>	Régionale Non neurologique	Origine neurologique Périphérique (tronc, racine) ou centrale
<b>Examen neurologique</b>	Normal	Signes d'hyposensibilité (hypoesthésie, anesthésie) Signes d'hypersensibilité (allodynies)
<b>Mécanisme</b>	Résulte d'une lésion tissulaire Hyperstimulation des voies de transmission	Défaillance des contrôles inhibiteurs Facteurs périphériques : générateurs ectopiques Facteurs centraux : hyperactivité neuronale Décharges spontanées, Epileptiformes
<b>Type de traitements</b>	Répond aux analgésiques	Ne répond pas aux analgésiques Efficacité des antidépresseurs et des antiépileptiques
<b>Remarques</b>		Absence de lésion somatique possible Intervalle libre possible après la lésion initiale

### 4.3. Douleur psychogène

Les douleurs psychogènes regroupent toutes les douleurs que l'on ne sait pas classer dans une des deux catégories précédentes; ce sont des douleurs sans lésions apparentes malgré un bilan médical approfondi, leur dimension essentielle semble résider dans le psychisme, avec l'intervention de phénomènes psychologiques amplifiant la sensation douloureuse (*Renaut, 1992*).

## 5. Différents types de douleur

En physiopathologie, on peut classer la douleur en trois catégories (*Vanhaewyn et Cerexhe, 2004*).

### 5.1. Douleur physiologique

La nociception est une fonction biologique du système nociceptif dont le rôle est de préserver l'intégrité corporelle. Sa réponse est immédiate, prévisible, reproductible et modulée par des contrôles descendants (*Vanhaewyn et Cerexhe, 2004*).

L'organisme est équipé d'une grande variété de nocicepteurs, c'est-à-dire des récepteurs sensoriels capables d'encoder certains stimulus nocifs (nocere=nuire) et de l'informer (nociception) d'une menace réelle ou potentielle pour son intégrité corporelle. Ces nocicepteurs primaires sont omniprésents et peuvent constituer entre 60% à 95% du contingent des fibres afférentes dans un nerf périphérique (*Vanhaewyn et Cerexhe, 2004*).

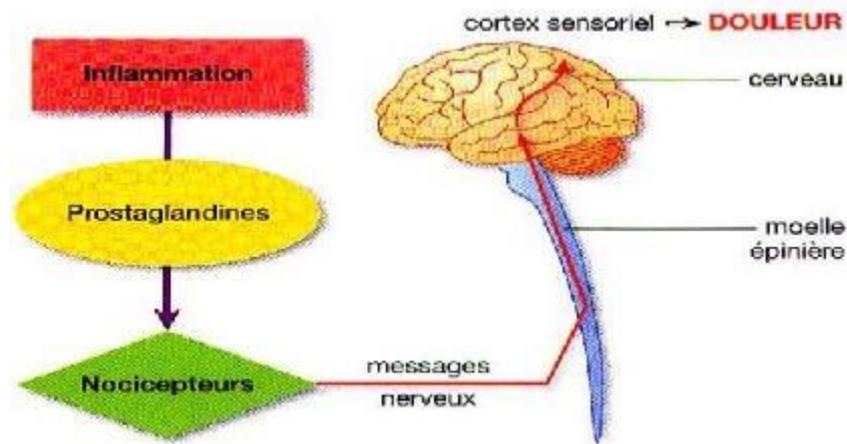
L'activation brève et sélective des nocicepteurs A delta évoque typiquement une sensation de piqure très localisée (encore appelée « douleur rapide » ou « douleur picritique ») tandis que l'activation brève et sélective des nocicepteurs C évoque une sensation de brûlure diffuse (encore appelée « douleur lente » ou « protopathique ») s'étendant bien au-delà des limites spatiotemporelles du stimulus nociceptif. La plupart de ces nocicepteurs sont capables d'encoder des stimuli nocifs mécaniques, thermiques et chimiques (*Vanhaewyn et Cerexhe, 2004*).

### 5.2. Douleur « inflammatoire »

La persistance du stimulus nocif et la réaction inflammatoire qu'il déclenche vont profondément modifier les caractéristiques opératoires de ce système nociceptif «

physiologique » en créant un état de sensibilisation.

Cet état est caractérisé par les signes cliniques suivants : allodynie, hyperalgésie primaire, hyperalgésie secondaire, hyperalgésie par sommation temporelle et douleur spontanée. Cette transformation du système nociceptif se réalise à travers une série de mécanismes périphériques et centraux de sensibilisation (potentialisation, des inhibitions, plasticité de la connectivité neuronale,...), plus ou moins réversibles avec des constantes de temps pouvant aller de quelques minutes à plusieurs mois (**Figure 07**) (*Vanhalewyn et Cerexhe, 2004*).



**Figure 07** : Transmission du message nerveux lors d'une inflammation (*Kandel et Schwartz, 1985*).

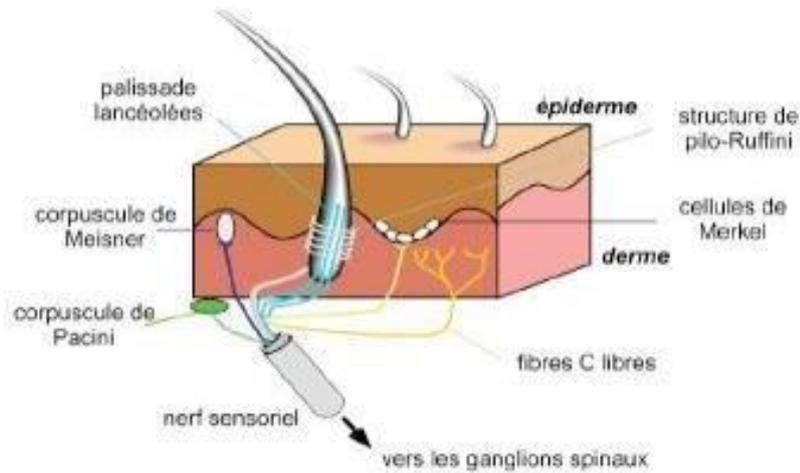
### 5.3. Douleur neuropathique

Lorsque le système nociceptif, périphérique ou central, fait lui-même l'objet d'une agression, d'autres phénomènes pathologiques vont se manifester. Ils apparaissent souvent avec une latence de plusieurs semaines (voire des mois) par rapport à la lésion initiale. Ils sont groupés sous l'entité « douleur neuropathique ».

Ces douleurs neuropathiques sont souvent décrites comme des sensations de brûlure associées ou non, à des phénomènes paroxystique, ressenties comme des décharges électriques ou des éclairs douloureux (*Vanhalewyn et Cerexhe, 2004*).

Elles sont fréquemment associées à des perturbations du système neurovégétatif, en particulier sympathique, responsables de troubles vasomoteurs et trophiques cutanées. Les dysfonctionnements qui résultent de transformations neuropathiques du système nociceptif

n'ont pas de finalité biologique évidente (**Figure 08**) (*Vanhalwyn et Cerexhe,2004*).



**Figure 08** : Mécanosensibilité (*Kandel et Schwartz,1985*).

## 6. Composantes de la douleur

### 6.1. Composante sensori-discriminative

Elle analyse la qualité, la localisation, l'intensité et la durée du stimulus douloureux (*Ferrieres,2013*).

### 6.2. Composante affective et émotionnelle

Elle correspond au retentissement sur l'humeur. Elle donne à la douleur sa tonalité plus ou moins désagréable et peut être génératrice d'anxiété et de dépression. Elle est modulée par la signification de la maladie pour le patient, par l'incertitude quant à son évolution et par le vécu douloureux (*Ferrieres,2013*).

### 6.3. Composante cognitive

Elle correspond à l'interprétation que fait le patient de sa douleur. Elle est fonction de son vécu, de son éducation, de sa culture, de ses croyances et de son environnement. Elle peut se traduire par la focalisation et l'anticipation. La douleur est modulée par l'explication intellectuelle rationnelle que la personne fait de son état et par ses attentes en regard d'un soulagement (*Ferrieres,2013*).

#### **6.4. Composante comportementale**

Elle est composée des manifestations verbales et non verbales de la personne. Elle dépend des apprentissages antérieurs et de l'environnement (*Ferrieres,2013*).

**Chapitre 3 : Etude bibliographique  
des antalgiques.**

## 1. Antalgiques chimiques

### 1.1. Définition

Les analgésiques sont des médicaments qui éliminent ou atténuent la sensation de douleur qui accompagne de nombreux états pathologiques. Il est difficile d'énumérer toutes les situations dans lesquelles il est nécessaire d'utiliser des analgésiques. Les situations comprennent, par exemple, des douleurs musculaires et des maux de tête, pour lesquels on utilise habituellement des analgésiques de type aspirine, et lorsqu'il n'y a aucune possibilité de devenir dépendant. La douleur, plus intense durant et après l'intervention chirurgicale, est soulagée en utilisant des analgésiques opioïdes, comme la morphine et la mépéridine. Malheureusement, même une utilisation extrêmement courte de ces analgésiques peut conduire à un usage habituel, la dépendance aux drogues et la tolérance (*Rogar, 2008*).

Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments ayant pour but d'éliminer ou d'atténuer la douleur par action périphérique et/ou centrale, sans provoquer une perte de conscience. Les analgésiques sont généralement répartis en deux classes (*Aouissa, 2002*).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini une échelle hiérarchique d'utilisation des antalgiques en trois paliers successifs : le palier I pour les antalgiques non opiacés, le palier II pour les antalgiques opiacés faibles et le palier III pour les antalgiques opiacés forts. Cette échelle permet une hiérarchisation des analgésiques en fonction de leur niveau de puissance. Cette échelle permet au médecin de traiter la douleur de façon graduelle (*Vogrig.A, 2013*).

## 2. Différentes classes des antalgiques

### 2.1. Antalgiques de palier 1

Pour soulager les douleurs fréquentes (mal de tête, douleurs des règles ou dentaires, douleurs musculaires ou tendineuses), on utilise le paracétamol, l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Certains calment exclusivement la douleur, ce sont les antalgiques purs. D'autres font aussi baisser la fièvre (antipyrétiques) ou agissent sur les symptômes de l'inflammation : ils sont anti-inflammatoires. Ce sont des antalgiques non opioïdes inhibant les cyclo-oxygénases. Les cyclo-oxygénases (COX) sont des enzymes qui permettent de transformer l'acide arachidonique présent dans les cellules en prostaglandines, prostacycline et thromboxane, trois médiateurs impliqués dans la douleur, la fièvre, l'inflammation et l'agrégation plaquettaire (*Bensalah, 2016*).

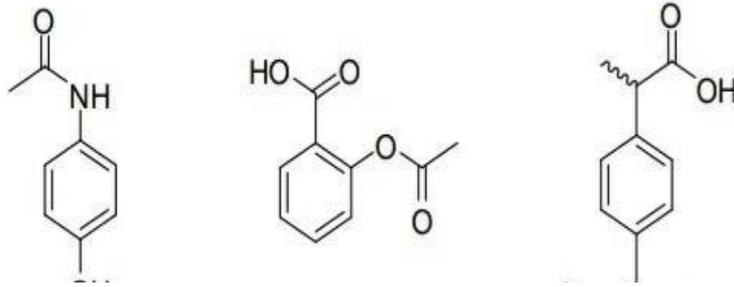


Figure 09 : Antalgiques de classe I (Vogrig A,2013).

## 2.2. Antalgiques de palier 2

Le palier 2 de l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé) concerne les analgésiques opiacés « faibles » et opioïdes tels que la codéine, la dihydrocodéine, le dextropropoxyphène et le tramadol. La codéine et le dextropropoxyphène sont souvent associés à des antalgiques de palier 1, car leurs modes d’action sont différents et complémentaires, voir synergiques. Ce type de substance agit au niveau du cerveau sur des récepteurs spécifiques responsables de la diminution de la douleur. Ce type de composés expose souvent à une dépendance physique.

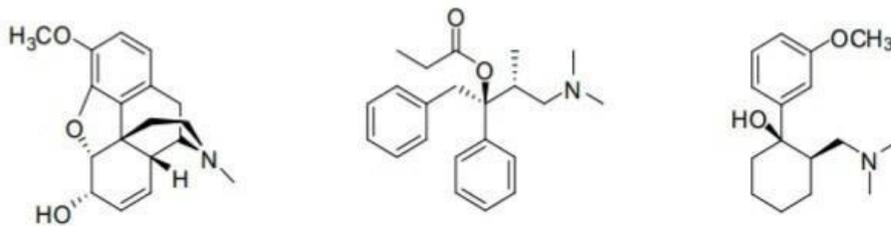


Figure 10 : Antalgiques de classe II (Vogrig A,2013).

## 2.3. Antalgiques de palier 3

Ce sont les opioïdes forts. Ils rentrent dans la catégorie stupéfiante. Pour calmer les douleurs intenses aiguës ou chroniques comme celles des cancers, les douleurs post-opératoires ou certaines douleurs chroniques non cancéreuses, on utilise la morphine. La morphine est l’antalgique central de référence. Son action s’exerce sur les voies de la douleur (Bensalah,2016).

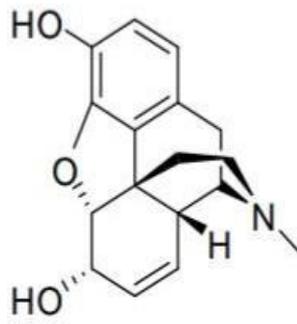


Figure 11 : La morphine (*Vogrig A,2013*).

### 3. Mode d'action des antalgiques

#### 3.1. Mode d'action des antalgiques du palier I

##### 3.1.1. Paracétamol

Le paracétamol agit en réduisant la production de prostaglandines impliquées dans le processus de la douleur et de la fièvre. Son pouvoir inhibiteur des cyclooxygénases varie selon les études. Il est moindre que celui des AINS. Il ne possède pas d'action anti-inflammatoire (*Bensalah, 2016*).

##### 3.1.2. Acide acétylsalicylique (Aspirine, Aspégic...), AINS (antiinflammatoires non stéroïdiens)

L'aspirine et les AINS inhibent la cyclo oxygénase 1 et 2, entraînant principalement une chute de la synthèse des prostaglandines. Ils agissent essentiellement au niveau périphérique. La COX 1 est surtout présente dans les plaquettes, le rein, l'estomac et le muscle, tandis que la COX 2 est surexprimée dans les inflammations. L'aspirine et les AINS ont une action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. A dose faible, l'aspirine a également un effet antiagrégant plaquettaire (*Bensalah, 2016*).

#### 3.2. Mode d'action des antalgiques du palier II

\* Inhibition de l'entrée de  $Ca^{2+}$  dans le neurone présynaptique qui bloque la libération de neurotransmetteurs.

\* Augmentation de l'entrée de  $K^{+}$  dans le neurone post synaptique entraînant une hyperpolarisation. Ces deux effets bloquent le signal nociceptif (*Bensalah, 2016*).

### **3.3. Mode d'action des antalgiques du palier III**

#### **3.3.1. Morphine**

L'action de la morphine est relayée par les récepteurs  $\mu$ -opiacés exprimés à la surface des cellules du système nerveux central. Ces récepteurs font partie d'une superfamille de protéines, les récepteurs couplés aux protéines G(RCPG) qui sont la cible d'environ 30 % des médicaments actuellement sur le marché. Au niveau moléculaire, la morphine, en se liant aux récepteurs  $\mu$ - opiacés, mime l'action de molécules produites naturellement dans le cerveau : les endorphines.

Cependant, son utilisation en clinique est limitée par deux effets. D'une part, le développement d'un phénomène de tolérance oblige à augmenter la dose de morphine au fur et à mesure des injections répétées pour obtenir le même effet thérapeutique. D'autre part, la consommation de morphine entraîne un phénomène de dépendance comme la drogue (l'héroïne, forme acétylée de la morphine, étant l'exemple le plus édifiant).

De plus, la morphine provoque de graves effets secondaires : dépression respiratoire, constipation, dépendance physique et psychique. Ces effets délétères s'expliquent notamment par le fait que la morphine déclenche une réponse cellulaire différente de celle induite par les endorphines. La morphine et les endorphines se liant au même récepteur, ces deux molécules stabiliseraient les récepteurs  $\mu$ -opiacés dans des conformations spatiales distinctes à l'origine des différences de réponses biologiques (**bensalah, 2016**).

### **4. Effets secondaires des antalgiques chimiques**

#### **4.1. Palier I**

Les effets secondaires les plus fréquents sont surtout gastriques (*VogrigA, 2013*).

Réactions allergiques : éruptions cutanées, asthme, choc anaphylactique (**Bensalah, 2016**).

#### **4.2. Palier II**

Réactions cutanées allergiques. Les principaux effets indésirables des opioïdes sont liés à leur action dépressive centrale et à leurs actions sur les muscles lisses, entraînant un risque de troubles digestifs (constipation souvent intense et nausées) et neurologiques (sommolence et vertiges) (**Bensalah, 2016**).

### 4.3. Palier III

#### \* Effets centraux :

- Somnolence (souvent en début de traitement)
- Nausées et vomissement
- Dépression respiratoire

#### \* Effets psychomoteurs :

- Somnolence, dysphorie, délire.
- Toxicomanie : tolérance.
- Dépendance psychique (pulsion irrésistible poussant à la consommation) et physique (syndrome de sevrage à l'arrêt des prises).

#### \* Effets périphériques :

- Constipation constante et persistante nécessitant une correction diététique (le plus fréquent) mais aussi recours aux laxatifs.
- Rétention d'urine.
- Bradycardie, Hypotension.
- Histamino-libération (asthme).
- Signe de surdosage : dépression respiratoire, myosis, hypotension, hypothermie (*Bensalah, 2016*).

**Chapitre 4 : Evaluation de l'activité  
analgésique in vivo.**

## 1. Méthodes d'étude de l'activité analgésique

Quatre méthodes différentes s'adressant à deux types de douleur peuvent être utilisées. L'une de ces méthodes utilise un stimulus par contact, il s'agit de la "plaque chauffante". L'autre méthode est beaucoup moins classique, la douleur est ici créée par injection intrapéritonéale (IP) d'une substance irritante : l'acide acétique ou le formaldéhyde.

### 1.1. Writhing test

Writhing test est une méthode chimique décrite par (*Koster & al, 1959*) et modifiée par (*Collier & al, 1968*). Cette méthode est utilisée pour induire la douleur d'origine périphérique par l'injection de principes irritants comme l'acideacétique chez les rats ou les souris.

#### Principe

L'injection intrapéritonéale de l'acide acétique à 1,2% chez la souris, provoque un syndrome douloureux qui se traduit par un mouvement d'étirement des pattes postérieures et des torsions de la musculature dorso-abdominale (spasmes), qui peuvent être réduites par un produit antispasmodique.

### 1.2. Test de la plaque chauffante

Le test de la plaque chauffante est initialement décrit par (*Eddy & Leimbach, 1953*). Il vise à évaluer les propriétés analgésiques éventuelles des molécules.

#### Principe

Le test est basé sur une plaque métallique chauffante thermostat : [50-55°C], sur laquelle repose un cylindre en verre sans fond. Il consiste à placer l'animal dans le cylindre, à même la plaque chauffante pendant une période en secondes. La variable mesurée dans ce test est la latence du 1er saut réalisé par l'animal. Il peut réagir par secouement des pattes, léchage des pattes ou sauts d'évitement. Le temps de réaction est une indication de la résistance de l'animal à la douleur et est utilisé pour évaluer l'efficacité de substances analgésiques.

### 1.3. Test d'irritation de formaldéhyde

La méthode utilisée est la même que celle décrite par (*Dubuisson et Dennis, 1977*) et modifiée par (*Tjolsen & al, 1992*).

## Principe

L'injection d'une substance étrangère de référence, le formaldéhyde, sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure d'un rat, entraîne l'apparition d'un syndrome douloureux. Les animaux sont placés dans une enceinte qui permet d'observer la patte traitée. L'effet antinociceptif est évalué suivant les deux phases du syndrome douloureux.

L'administration préventive, par voie intrapéritonéale, d'un produit analgésique central ou périphérique réduit de façon significative l'apparition du syndrome douloureux. Les analgésiques centraux inhibent les deux phases de façon égale, alors que les analgésiques périphériques inhibent uniquement la seconde phase.

### 1.4. Test de Tail-flick (test de coup de queue)

C'est l'un des tests les plus courants basés sur un stimulus phasique de haute intensité.

## Principe

C'est l'un des tests les plus courants basés sur un stimulus phasique de haute intensité. Il existe deux variantes du test de coup de queue. Le premier consiste à immerger la queue dans l'eau à une température prédéterminée et la seconde consiste à appliquer une chaleur radiante à une petite zone de la queue. Bien qu'apparemment similaires, les deux méthodes diffèrent en termes des surfaces stimulées. Cette méthode est simple à réaliser, mais les animaux doivent être habitués à être manipulés de manière à rester calmes pendant les mesures.

## 2. Utilisation des souris comme modèle biologique et reconnaissance de la douleur chez les rongeurs

L'utilisation de la souris dans la recherche biomédicale remonte aux années 1600. Depuis, l'espèce a contribué à un grand nombre de découvertes scientifiques et au développement de la biologie fondamentale et de la recherche pharmaceutique (*Grieder and Strandberg, 2003*).

À ce jour, les rongeurs tels que les rats et les souris représentent toujours la grande majorité de tous les animaux de laboratoire (*Maher, 2002*). Cela est en partie dû aux avantages qu'ils offrent aux scientifiques au-delà de leur petite taille et de leur cycle de reproduction relativement court (*Steven J, 2011*).

D'après les signes de la douleur chez les souris tout simplement, ceux-ci peuvent inclure une diminution de l'exercice global et une diminution de la nourriture et de l'eau à la

consommer. La perte de poids rapide est un problème important (*Miller, 2011*).

En groupe, les animaux en douleur peuvent se séparer des autres. Selon la disposition de la cage, il peut rester dans le coin ou sous la trémie d'alimentation. En général l'apparence de l'animal peut également changer car il adopte une posture voûtée, recherche et développement de manteaux gonflés (*Miller, 2011*).

À l'approche des rongeurs, les rongeurs douloureux peuvent devenir très agressifs et gardent l'endroit douloureux. Les postures anormales peuvent également être plus évidentes pendant l'exercice, car les changements de posture pendant la marche peuvent être utilisés pour protéger le corps ou la zone blessée, par exemple la position de la queue de la souris sont surélevées (*Miller, 2011*).

Afin de soulager efficacement la douleur chez les animaux, il faut d'abord pouvoir la reconnaître. L'identification de la douleur et de son intensité permet d'évaluer le plan analgésique utilisé pour s'assurer que le traitement est efficace et approprié (*Steven, 2011*).

Des changements d'apparence, de posture et de comportement indiquent une douleur chez les rongeurs:

- **Posture :**
  - \* Posture voûtée, recroquevillée.
  - \* Suppression d'appui d'un membre douloureux.
- **Locomotion :**
  - \* Réticence à se déplacer.
  - \* Démarche altérée.
- **Apparence :**
  - \* Diminution du comportement de toilettage.
  - \* Piloérection, poil piqué.
  - \* Dos voussé, contractions abdominales.

\* Yeux mi-clos ou plissés.

\* Sécrétions de porphyrine au niveau du nez et des yeux.

**- Comportement alimentaire :**

\* Dysorexie, Anorexie.

\* Production de selles en plus petite quantité, voire absence de selles.

**- Tempérament :**

\* Diminution du comportement exploratoire (locomotion, flairer, position debout sur les postérieurs)

\* Modification du comportement social : isolement chez un animal vivant en groupe.

\* Augmentation du temps de sommeil.

\* Comportement agressif chez un animal habituellement docile.

**- Automutilation :**

\* Toilettage et léchage excessifs, grattage, morsure de la zone douloureuse.

**- Vocalisation :**

\* Particulièrement lors de manipulation ou palpation de la zone douloureuse. (Miller, 2011).

**3. Effet analgésique de quelques plantes du genre *Thymus* chez les souris**

**3.1. *Thymus serpyllum* linn**

◆ Espèce de la plante : *Thymus serpyllum* linn.

◆ Nom de l'activité : activité analgésique.

◆ Espèce de souris : non déterminée.

**Alamgeer et al. (2015)** étudient, chez la souris, l'activité analgésique des extraits éthérés,

éthanoliques et aqueux de *Thymus serpyllum* contre les contorsions, induites par l'acide acétique (constrictions abdominales et étirement des membres postérieurs) et le léchage de pattes, induit par le formol. L'activité analgésique a été menée selon les méthodes décrites précédemment avec quelques modifications.

Brièvement, après un jeûne d'une nuit, les souris ont été divisées en 5 groupes de 5 souris chacun. Le groupe I a servi de témoin et a été traité avec 2 mL/kg de poids corporel de solution saline normale i.p.

Les groupes 2, 3 et 4 ont reçu les extraits éthers, aqueux et éthanoliques à une dose de 100 mg/kg p.o., respectivement. Le groupe 5 a été traité avec un médicament standard, l'aspirine 100 mg/kg de poids corporel (i.p.). Après 30 min de traitement, les souris ont reçu une injection i.p. avec 0,2 ml de solution d'acide acétique à 3 % pour provoquer des contorsions. Le nombre de constrictions abdominales (contorsions) et d'étirements avec une secousse du membre postérieur, a été compté entre 5 et 15 min après l'injection d'acide acétique.

La même procédure de regroupement de souris a été adoptée dans le test de léchage de patte. Cependant, cette fois après 1 h de traitement avec des médicaments, 20 uL de solution de formol à 2,5% ont été injectés par voie sous-cutanée, sous la surface de la patte arrière gauche de chaque souris et les réponses ont été observées pendant 30 min, immédiatement après l'injection de formol. Le temps passé par les souris à lécher la patte injectée a été noté et était révélateur de la douleur.

Les résultats de l'effet de divers extraits de *Thymus serpyllum linn* sur le léchage des pattes de formaline induit chez les souris ( tableau 06), ont montré qu'il y a une réduction dans le nombre de léchage des pattes par 77% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'extrait éther ( $74.4 \pm 5.4$ ) , 63% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'extrait aqueux ( $121 \pm 6.66$ ) , 44% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'extrait éthanolique ( $182.8 \pm 7.34$ ) , 66% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'aspirine ( $109.8 \pm 2.85$ ) par rapport au nombre de léchage des pattes chez le groupe témoin ( $324.6 \pm 10.4$ ).

**Tableau 06** : Effet des divers extraits de *Thymus serpyllum* linn sur le léchage des pattes de formaline induit chez les souris.

Traitement	Nombre de léchage des pattes	Inhibition(%)
	Mean+ SEM	
Témoin (2 mL/kg)	324.6 ±10.4	-
Extrait d'éther (100mg/kg)	74.4 ±5.4	77
Extrait aqueux (100mg/kg)	121 ±6.66	63
Extrait éthanolique (100mg/kg)	182.8 ±7.34	44
Aspirine(100mg/kg)	109.8 ±2.85	66

Les résultats de l'effet de divers extraits de *Thymus serpyllum* linn sur les rides d'acide acétique induit chez les souris ( **tableau 07**), ont montré qu'il y a une réduction dans le nombre des rides par 59% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'extrait éther (16 ±0.7) , 22% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'extrait aqueux (30.4 ±0.81) , 45% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'extrait éthanolique (21.6 ±1) , 57% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'aspirine (17.2 ±2), par rapport au nombre des rides chez le groupe témoin (39.2 ±1.35).

**Tableau 07** : Effet de divers extraits de *Thymus serpyllum* linn sur les rides d'acide acétique induit chez les souris.

Traitement	Nombre des rides	Inhibition(%)
	Mean+ SEM	
Témoin (2 mL/kg)	39.2 ±1.35	-
Extrait d'éther (100mg/kg)	16 ±0.7	59
Extrait aqueux (100mg/kg)	30.4 ±0.81	22
Extrait éthanolique (100mg/kg)	21.6 ±1	45
Aspirine(100mg/kg)	17.2 ±2	57

Les trois extraits ont considérablement réduit les rides, induites par l'acide acétique et le léchage des pattes, induit par la formaline, chez les souris. L'effet analgésique de l'extrait d'éther est très significatif dans les deux modèles expérimentaux. Les trois extraits ont montré une activité analgésique, mais l'extrait d'éther a montré un effet analgésique plus prononcé par rapport au médicament standard, aspirine.

De ces enquêtes, on conclut que divers extraits de *Thymus serpyllum* (éther, aqueux et éthanolique), présentent un effet analgésique et justifient l'utilisation traditionnelle de cette plante dans le traitement des divers types de douleur.

### 3.2. *Thymus satureioides*, *Thymus maroccanus* et *Thymus leptobotrys*

**Espèce de la plante :** *Thymus satureioides*, *Thymus maroccanus*, *Thymus leptobotrys*.

- ◆ **Nom de l'activité :** activité analgésique.
- ◆ **Espèce des souris :** Des souris Swiss mâles.

**El habezi et al.,2008** ont montré que les extraits butanolique, acétate éthyle et aqueux des trois espèces de *Thymus* : *Thymus satureioides*, *Thymus maroccanus*, *Thymus leptobotrys*, ont une puissante activité analgésique sur les souris, exposées à différentes doses d'extraits.

Les chercheurs ont utilisé le test au formol pour évaluer la façon dont l'animal répond à une douleur modérée et continue (tonique), générée par les tissus lésés. Ce test fournit un modèle valide et fiable pour la douleur clinique, les souris sont divisées en quatre groupes chaque contient 6 souris. La méthode utilisée consiste à injecter 20  $\mu$ l de formaline à 2%, en sous-cutané, dans la patte postérieure droite de souris placée dans un boîtier transparent. Avant 5 minutes du début de procédure, chaque souris a été autorisée pour s'adapter à la boîte de test en les laissant se déplacer librement et explorer la boîte du test. Le léchage des pattes induit par la formaline était considéré comme un indicateur de comportement nociceptif, le temps passé à lécher la patte injectée a été enregistré qui a permis de quantifier le comportement nociceptif. Le test de formaline consiste en 2 phases, le temps de léchage de la patte a été noté dans deux périodes : la première sur 10 minutes après l'injection de formaline ; la deuxième pendant les 50 minutes suivants.

Des extraits de thym ont été administrés par voie intrapéritonéale (i.p.) à 50, 100, 200 et 300 mg/kg de poids corporel de l'animal. Comme contrôle, de l'acide acétylsalicylique (AAS) a été administré par voie intramusculaire à 200 mg/kg.

Les résultats de l'effet des divers extraits de *Thymus satureioides* sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris (tableau 08), montrent que dans la première phase, les extraits butanolique et aqueux ont diminué le temps de léchage de patte blessée ; cet effet a commencé à la dose de 100 mg/kg. L'extrait d'acétate d'éthyle réduit la réponse nociceptive de la formaline seulement à 100 mg/kg. Dans la deuxième phase, les trois extraits ont atténué significativement la réponse nociceptive de la formaline. L'effet de l'extrait aqueux a été le plus efficace dans les deux phases par rapport à l'effet des extraits butanolique et acétate d'éthyle, (ID<sub>50</sub>=192±69 mg/kg dans la première phase, ID<sub>50</sub>=115±55 mg/kg dans la deuxième phase).

**Tableau 08** : Effet de divers extraits de *Thymus satureioides* sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris.

Traitement	Le temps passé de léchage sur la première phase	Le temps passé de léchage sur la deuxième phase
<b>Témoin</b>	155±8.40	287±17.83
<b>L'extrait aqueux (9%)</b>		
50	105.2± 20.88 ns	115± 15.84
100	107.25± 15.64	138± 20.35
200	84.37± 17.63	71± 14.33
300	85.5± 28.85	76±22.25
ID 50 (mg/kg)	192±69	115±55
<b>L'extrait butanolique (6%)</b>		
50	128.75± 23.02 ns	207±14 ns
100	93± 21.93	93.83± 21
200	85.45± 14	116.81± 27
300	71.25± 27.06	57.75±16.39
ID 50 (mg/kg)	235±99	149± 31
<b>L'extrait d'acétate d'éthyle (2.3%)</b>		
50	125±12 ns	109±11
100	109.83±12.10	138±24.5
200	121±16.24 ns	102.27±16.32
300	134±9 ns	98±12
ID 50 (mg/kg)	-	157±72
(AAS) (200mg/kg)	132±9 ns	40±12

Les résultats de l'effet de divers extraits de *Thymus maroccanus* sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris (tableau 09), montrent que dans la première phase, l'extrait aqueux a atténué la réponse nociceptive à 100 mg/kg et à 200 mg/kg. L'extrait butanolique a réduit considérablement le temps de léchage de patte blessée à des dose de 100, 200, 300 mg/kg ; l'extrait d'acétate d'éthyle a réduit le temps passé à lécher la patte blessée à 300 mg/kg. Dans l'autre phase, les trois extraits aux quatre doses ont atténué considérablement la réponse nociceptive. La comparaison d'ID50 a indiqué que l'extrait butanolique était le plus efficace dans la première phase (ID50 203±69).

**Tableau 09 :** Effet de divers extraits de *Thymus maroccanus* sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris.

Traitement	Le temps passé de léchage sur la première phase	Le temps passé de léchage sur la deuxième phase
<b>Témoin</b>	156.45±9	275±36
<b>L'extrait aqueux (5.3%)</b>		
50	133.4± 14.3 ns	132± 24
100	96.2± 13	73± 13
200	78.8± 8.47	49.2± 18
300	145± 15 ns	134±17.21
ID 50 (mg/kg)		279±80
<b>L'extrait butanolique (1.6%)</b>		
50	121.75± 26 ns	217±58 ns
100	105± 6.7	83± 20
200	93.5± 10	96.5± 15
300	89± 25	57.75±16.39
ID 50 (mg/kg)	-	203± 69
<b>L'extrait d'acétate d'éthyle (1.2%)</b>		
50	135±13.2 ns	155±13
100	128±17 ns	143±22
200	99±12	126±12
300	121±17 ns	98±12
ID 50 (mg/kg)	-	-
(AAS) (200mg/kg)	132±9 ns	40±12

**ns : non significatif.**

Les résultats de l'effet de divers extraits de *Thymus leptobotrys* sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris (tableau 10), montrent que au cours de la première phase, l'extrait aqueux a réduit significativement la réponse nociceptive de formaline aux trois doses : 100 , 200 et 300 mg/kg ; les extraits butanolique et acétate d'éthyle ont atténué la réponse nociceptive seulement à 200 et 300 mg/kg. Dans la deuxième phase, les extraits aqueux et butanolique ont réduit considérablement les quatre doses testés. L'extrait d'acétate d'éthyle a exercé son effet, seulement aux doses 100, 200, 300 mg/kg. La comparaison des valeurs ID50, a indiqué que l'extrait aqueux est plus efficace (ID50=262±38 mg/kg au début et ID50=219±89 mg/kg à la phase finale).

**Tableau 10 :** Effet de divers extraits de *Thymus leptobotrys* sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris.

Traitement	Le temps passé de léchage sur la première phase	Le temps passé de léchage sur la deuxième phase
<b>Témoin</b>	156.4±10.06	301.6±14
<b>L'extrait aqueux (5.1%)</b>		
50	154± 19 ns	235± 22
100	58.66± 15.8	102.2± 25
200	76.16± 9.28	74.5± 29
300	92.5± 17	134±35
ID 50 (mg/kg)	262±38	219±89
<b>L'extrait butanolique (2%)</b>		
50	140.4± 21 ns	172.6±4.3
100	132.25± 9.9 ns	184± 28.9
200	97.87± 19.9	82.5± 15.7
300	81.5± 26	117.25±38.6
ID 50 (mg/kg)	-	-
<b>L'extrait d'acétate d'éthyle (1.7%)</b>		
50	119±9.6 ns	227±29.45ns
100	112.14±20 ns	187.8±33
200	123.27±9.3	155±15.2
300	96±23	176±24
ID 50 (mg/kg)	-	-
(AAS) (200mg/kg)	132±9 ns	40±12

ns : non significatif.

Les résultats révélés sont : les trois espèces ont montré une inhibition marquée de la réponse nociceptive dans le test de formaline, et que les fractions butanolique ont été efficaces dans les deux phases. Cependant, la fraction d'acétate d'éthyle et l'acide acétyle salicylique ont échoué pour inhiber la réponse nociceptive de la première phase (en raison de la stimulation chimique directe). En fait, la capacité des extraits aqueux et butanoliques sur les deux phases, montre qu'ils contiennent des principes actifs analgésiques agissant à la fois de manière centrale et périphérique alors que l'extrait d'acétate d'éthyle agit plutôt en périphérie.

En conclusion, les résultats montrent que *Thymus satureioides*, *Thymus maroccanus*, *Thymus leptobotrys* possédant des principes actifs qui présentent un effet analgésique marqué, confirmant et justifiant les usages populaires de ces plantes pour soulager certaines douleurs. L'effet de *Thymus satureioides* est plus efficace que celui des 2 autres espèces.

Conclusion

---

## Conclusion

Le présent travail consiste en étude bibliographique sur l'activité analgésique du genre *Thymus* à partir des travaux antérieurs. Ces derniers nous ont permis de constater que les extraits des plantes médicinales du genre *Thymus* possèdent des principes actifs qui présentent un effet analgésique marqué, confirmant et justifiant les usages populaires de ces plantes pour soulager certaines douleurs.

Cependant, davantage d'études cliniques, pathologiques et expérimentales sont nécessaires pour exploiter pleinement le potentiel thérapeutique des plantes du genre *Thymus*.

## **Références Bibliographiques**

## Références bibliographiques

## A

**Alaoui-Jamali C., Kasrati A., Leach D., Abbad A.** (2016). Etude comparative de l'activité insecticide des huiles essentielles des espèces de Thymus originaires du sud-ouest marocain. *Phytothérapie*.

**Andrea F. Afonso, Olívia R. Pereira, Rodrigo T. Neto, Artur M. S. Silva and Susana M. Cardoso.** (2017). Health-Promoting Effects of *Thymus herbarum*, *Thymus pseudolanuginosus*, and *Thymus caespitosus* Decoctions.

**Amiot J.** (2005). *Thymus vulgaris*, un cas de polymorphisme chimique pour comprendre l'écologie évolutive des composés secondaires. Thèse de doctorat - Ecole nationale supérieure d'Agronomie de Montpellier.

**American Society of Anesthesiologists.** (1997) . Practice guidelines for chronic pain management. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management. Chronic Pain Section. *Anesthesiology*;86:995– 1004.

**ANAES.** (1999), Service des Recommandations et Références Professionnelles Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire [Internet] [cité 21 avr.2013].

**Abayomi Sofowora.** (2010). Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique, *Edition Karthala*.

## B

**Beaulieu, P.** (2006). Pharmacologie de la douleur, *Les Presses de l'Université de Montréal*, Montréal, 593p.

**Benayache F.** (2013). Etude phytochimique et biologique de l'espèce *Thymus numidius* Poiret. *Mémoire de master : chimie organique. Constantine : université de Constantine*.

**Bensalah S** (2016), L'utilisation des antalgiques et risque de dépendance.

*Diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Lille 2 .*

**Benbelaïd, F., A. Khadir, et al.** (2013). "Phytochemical screening and in vitro antimicrobial activity of *Thymus lanceolatus* Desf. from Algeria." *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 3(6): 454-459.

**Boutiba S** (2016), Contribution à l'étude de l'activité antimicrobienne des extraits de *Thymus inodorus* Desf. diplôme de Master en microbiologie Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen.

**Benmadi Z. Abida H.** (2018), Effet des extraits de *Thymus vulgaris* chez *Escherichia coli* Responsable des infections uro-génitales. Mémoire de master en microbiologie fondamentale Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem.

**Bazylo A. et Strzelecka H.** (2007). *Fitoterapia.*, 78 : 391-395.

**Baudoux Dominique** (2008), L'Aromathérapie, se soigner par les huiles essentielles. Éditions Amyris.

**Merskey H., Bogduk N** (1994). Classification of chronic pain. Seattle : IASP Press.

## C

**Charles, D. J.** (2012). Antioxidant properties of spices, herbs and other sources. Springer Science & Business Media.

**Cowan, MM,** (1999). Plant product as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 12, no. 4, p. 564-582.

**Cailloce P** (2009). Les voies de la douleur. 1-5p

**Coulibaly D.** (2009). Etude sur la prise en charge de la douleur dans le service de chirurgie Orthopédique et traumatologique du CHU Gabriel Touré de Bamako (en ligne) Thèse du docteur en médecine. Bamako : Université de Bamako 18P

**Collectif** (2013). Huiles essentielles pour tous les jours.

## E

**El Bouzidi, L., Jamali, C. A., Bekkouche, K., Hassani, L., Wohlmuth, H., Leach, D., & Abbad, A.** (2013). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of

essential oils obtained from wild and cultivated Moroccan *Thymus* species. *Industrial Crops and Products*, 43, 450-456.

## F

**Fleurentin Jacques** (2016). Du bon usage des plantes qui soignent. Éditions OUEST-France 378p.

**Faromb j**, (2003). Traditionnel médecine, pp155-157.

**Fouché J. G., Marquet A. et Hambuckers A.** (2000). Les Plantes Médicinales, de la plante au médicament. *Observatoire du Monde des Plantes* Sart-Tilman.

**Farnsworth et al** (1986).

**Ferrieres Calotte C.** (2013). Evaluation de la douleur chez la personne âgée démente au sein d'unités de vie protégées d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (en ligne). Thèse doctorat en médecine générale. Paris : Université Pierre et Marie curie ,20P.

## G

**Gaillard, A.** (2014). Emotional pain, physical pain: Neurobiological mechanisms and treatment. *Annales Méd Psy*, 172 : 104-107.

## J

**Jean-Pierre Chaumont et Joëlle Millet-Clerc** (2011), Phyto-aromathérapie appliquée à la dermatologie. Editions Tec and Doc, 263p.

## K

**KHALDI F.** (2015), évaluation de l'activité antioxydant et anti inflammatoire des plantes médicinales algériennes *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita* *Anethum graveolens*. Mémoire de master en biologie moléculaire et cellulaire. Université frères mentouri Constantine.

**KHELIFI Z. MEDJANI F.** (2018), Evaluation des activités biologiques des extraits d'une plante Algérienne appartenant au genre *Thymus*. Mémoire de Master en Biochimie appliqué. Université des Frères Mentouri Constantine.

## L

**Laroche, F.** (2014). Douleur chronique. Thérapies comportementales et cognitives. *Annales Médico-Psychologiques*, 172 : 132-135.

**Lafon, J.P. ; Tharaud-Prayer, C. et Lévy, G.**(1988). ( *Biologie des plantes cultivées. Tome 1 : organisation, physiologie de la nutrition*), Editions Tec &Doc Lavoisier, Paris, p.240 ; b) Sallé, J.L.( *Le Totum en Phytothérapie : Approche de phyto-biothérapie*), Ed. Frison-Roche, Paris 1991, p.239.

## M

**Mebarki Noudjoub** (2010), extraction de l'huile essentielle de *Thymus fontanisii* et application à la formulation à une forme médicamenteuse- antimicrobienne thèse de magister en technologie des hydrocarbures, département génie des procédés chimiques et pharmaceutiques, université M'Hamed Bougara-Boumesdes.

**Morales R.** (2002). The history, botany and taxonomy of the genus *Thymus*. In: Stahl Biskup E., Saez F. (Eds.), *Thyme: The Genus Thymus*. Taylor & Francis. London.P.

**Miura, K., Kikuzaki, H., & Nakatani, N.** (2002). Antioxidant activity of chemical components from sage (*Salvia officinalis* L.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) measured by the oil stability index method. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(7), 1845-1851.

**Milan Stankovic** (2020). *Lamiaceae Species Biology, Ecology and Practical Uses*.

**Morel Jean-Michel** (2017). *Traité pratique de phytothérapie*. Éditions Grancher, 623p.

**Merskey H, Bogduk N.** (1994), Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain, 2nd ed. Seattle (VA): IASP Press.

## N

**Nickavar, B., Mojab, F., & Dolat-Abadi, R.** (2005). Analysis of the essential oils of two *Thymus* species from Iran. *Food Chemistry*, 90(4), 609-611.

**Naghibi F., Mosaddegh M., Motamed S.M., Ghorbani A.** (2005). Iranian *Journal of Pharmaceutical Research*, 4(2): 63-79

## O

**Organisation Mondiale de la Santé** (1990). Nature de la douleur cancéreuse. In : Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs. Genève : O.M.S.3-22.

## P

**Pina-Vaz, C., Gonçalves Rodrigues, A., Pinto, E., Costa-de-Oliveira, S., Tavares, C., Salgueiro, L., ... & Martinez-de-Oliveira, J.** (2004). Antifungal activity of *Thymus* oils and their major compounds. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(1), 73-78.

**Pirbalouti, A. G., Hashemi, M., & Ghahfarokhi, F. T.** (2013). Essential oil and chemical compositions of wild and cultivated *Thymus daenensis* Celak and *Thymus vulgaris* L. *Industrial Crops and Products*, 48, 43-48.

## R

**Rasooli, I., Rezaei, M. B., & Allameh, A.** (2006). Ultrastructural studies on antimicrobial efficacy of thyme essential oils on *Listeria monocytogenes*. *International journal of infectious diseases*, 10(3), 236-241.

**Rat, P ; Bonin-Guillaume, S ; Pickering, G ; and Leglise, M.S.** (2014). Algorithme d'évaluation de la douleur chez les patients âgés. *Elsevier*, 15(2) :52-56.

**Radat, F.** (2014). Stress et douleur. *Annales Médico-Psychologiques*, 172 : 108-110.

**Rogar J.** (2008). Analgesics, Opoids and Opoïd Receptors . *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. n°53.p 20-52 disponible [https://doi.org/10.1016/S0065-7743\(08\)61113-6](https://doi.org/10.1016/S0065-7743(08)61113-6).

## S

**Stahl-Biskup E.** (2002), Essential oil chemistry of the genus *Thymus* D a global view. In: *Thyme D the Genus Thymus* (Stahl-Biskup E. and Saez F., eds.). Francis & Taylor, London, pp. 75D124.

**Senatore F.** (1996). Influence of harvesting time on yield and composition of the essential oil of Thyme (*Thymus pulegioides* L.) growing wild in Campania(Southern Italy). *J. Agric. Food. Chem.* 44: 1327-1332.

**Sultana, B., F. Anwar and M. Ashraf,** (2009). Effect of extraction solvent/technique on the antioxidant activity of selected medicinal plant extracts.Molecules., 14 : 21672180.

**Schnell L.** (2018). Y a-t-il un lien entre les évènements de vie difficiles et les douleurs chroniques ? (En ligne) Thèse de doctorat en médecine. Paris : Faculté de Médecine Paris Sud.

## T

**Takeuchi H., Lu Z. G. et Fujita T.** (2004).Bioscience, biotechnology andbiochemistry, 68 (5): 1113-1134.

**T.j.Vanderjagt, R.Ghattas, D.J.Vanderjagt, MCrossey,** (2002).

**Treede RD., Jensen TS** (2008), Campbell JN and al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* ;70 : 1630-5.

## V

**Vinuela-Fernàndez I. Jones E .Welsh E M. Fleetwood-Walker S M.,** (2007). Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *The Veterinary Journal* 174: 227–239.

**VogrigA.**(2013). Synthèse et évaluation d'antalgiques originaux : les inhibiteursde protéines à domaines PDZ.P47.

## W

**Wessel Swanepoel & Ernst j. Van jaarsveld** (2020), *Ocimum sebrabergensis* (Lamiaceae), a new species from Namibia.

Y

**Yakhlef G.**(2010). Etude de l'activité biologique des extraits de feuilles de *Thymus vulgaris* L. et *Laurusnobilis* L. memoire de magister : en biochimie appliquée Université El Hadj Lakhdar – Batna.

**Site internet :**

[https://www.cmge-upmc.org/IMG/pdf/ferrieres\\_these.pdf](https://www.cmge-upmc.org/IMG/pdf/ferrieres_these.pdf)

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel00803458/document>

[https://www.cmge-upmc.org/IMG/pdf/ferrieres\\_these.pdf](https://www.cmge-upmc.org/IMG/pdf/ferrieres_these.pdf)

[http://www.sfm.org/download.php?sequence=generateur\\_fiche\\_7ce2f62566c3](http://www.sfm.org/download.php?sequence=generateur_fiche_7ce2f62566c3)

[3de5b3757eb98bab1c9e](http://www.sfm.org/download.php?sequence=generateur_fiche_7ce2f62566c3)

<http://www.keneya.net/fmpos/theses/2010/med/pdf/10M21.pdf>