



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 : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

**Etude bibliographique de l'effet analgésique de plantes  
médicinales du genre *Thymus* chez un modèle  
biologique (souris)**

Présenté par :

**LABIOD Aya et SOLTANI Afraa**

Devant le jury :

- ✓ Président : BENLAKEHAL Ammar    MAA Université de Tébessa
- ✓ Promotrice : ZEGHIB Assia        MCA Université de Tébessa
- ✓ Examinatrice : SENOUSSI Asma    MAA Université de Tébessa

Date de soutenance : 24/06/2020

**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 : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

**Etude bibliographique de l'effet analgésique de plantes  
médicinales du genre *Thymus* chez un modèle  
biologique (souris)**

Présenté par :

**LABIOD Aya et SOLTANI Afraa**

Devant le jury :

- ✓ Président : BENLAKEHAL Ammar MAA Université de Tébessa
- ✓ Promotrice : ZEGHIB Assia MCA Université de Tébessa
- ✓ Examinatrice : SENOUSI Asma MAA Université de Tébessa

Date de soutenance : 24/06/2020

**Note :**

**Mention :**

## **Abstract**

**Title:** The analgesic effect of medicinal plants of the genus *Thymus* in a biological model (mice).

Man has always given himself the means to fight pain by first using the means offered to him by his environment and in particular by plants. *Thymus* is a medical plant that has been used in traditional medicine since ancient times. This plant has several biological activities.

The aim of this work is to study and learn about the analgesic activity of different species of *Thymus* plant in mice. Looking at previous experimental work that relied on obtaining and extracting this plant in various ways and injections of these extracts (ether, ethanol, ethyl acetate, butanilic and aqueous) in mice using several tests (formalin-induced leg licking test, acetic acid-induced wrinkle test, etc.) to prove that the analgesic effect exists in different *thymus* species. Results from previous experiments have shown that some species have a better analgesic effect than others. For example, *Thymus satureioides* has a more effective analgesic effect than the analgesic effect of *Thymus marocannus* and *Thymus leptobotrys* and that the thymus ether extract of *Thymus serphyllum* linn shows a more pronounced analgesic activity compared to the standard aspirin drug.

**Keywords:** *Thymus*, *Thymus satureioides*, *Thymus marocannus*, *Thymus leptobotrys*, *thymus serphyllum* linn, medicinal plant, extraction, extracts (ether, ethanolic, ethyl acetate butanilic and aqueous), leg licking test, wrinkle test, formalin, acetic acid, analgesic effect, biological activity, analgesic activity, aspirin.

## Résumé

**Titre :** L'effet Analgésique des plantes médicinales du genre *Thymus* chez un modèle biologique (souris).

L'homme s'est toujours donné les moyens de combattre la douleur en utilisant d'abord les moyens que lui offrent son environnement et en particulier les plantes. Le *thymus* est une plante médicale qui est utilisée en médecine traditionnelle depuis l'antiquité. Cette plante a plusieurs activités biologiques.

Le but de ce travail est d'étudier et d'apprendre sur l'activité analgésique de différentes espèces de plante de *Thymus* chez les souris. En regardant les travaux expérimentaux antérieurs qui ont compté sur l'obtention et l'extraction de cette plante de diverses façons et les injections de ces extraits (éther, éthanolique, butanolique, d'acétate d'éthyle et aqueux) chez les souris en utilisant plusieurs tests (test de léchage des pattes induit par le formaline, test des rides induit par l'acide acétique....) pour prouver que le L'effet analgésique existe chez différentes espèces de thymus. Les résultats d'expériences antérieures ont montré que certaines espèces ont un meilleur effet analgésique que d'autres. Par exemple, *Thymus satureioides* a un effet analgésique plus efficace que l'effet analgésique de *Thymus leptobotrys* et de *Thymus marocannuset* que l'extrait d'éther de *thymus serphyllumlinn* montre une activité analgésique plus prononcé par rapport à médicament standard aspirine.

**Mots clés :** *Thymus*, *Thymus satureioides*, *Thymus marocannus*, *Thymus leptobotrys*, *Thymus serphyllumlinn*, plante médicinale, l'extraction, extraits (éther, éthanolique, butanilique, d'acétate d'éthyle et aqueux), test de léchage des pattes, test des rides, formaline, acide acétique, effet analgésique, activité biologique, activité analgésique, aspirine.

## ملخص

العنوان: التأثير المسكن للنباتات الطبية نوع الثيموس على نموذج بيولوجي (الفران)

لقد أعطى الإنسبل نفسه دائماً الوسائل اللازمة لمكافحة الألم باستخدام الوسائل التي تتيحها له أولاً بيئته، وخاصة النباتات. الثيمور هي نبات طبي تم استخدامه في الطب التقليدي منذ العصور القديمة. لهذا النبات العديد من الأنشطة البيولوجية.

والهدف من هذا العمل هو دراسة ومعرفة النشاط المسكن لأنواع مختلفة من نباتات الثيمور في الفران. بالنظر إلى العمل التجريبي السابق الذي اعتمد على الحصول على هذا النبات واستخراجه بطرق مختلفة وعلى حقن هذه المستخلصات (الأثير، والإثنانيك، والأسيتيل البوتانوكي والغازي) في الفران باستخدام عدة اختبارات (اختبار النقر بالساق الناتج عن الفورمالين، واختبار تجعد حمض الخل المستحث، وما إلى ذلك) لإثبات أن التأثير المسكن موجود في أنواع مختلفة من الثيمور. وقد أظهرت نتائج التجارب السابقة أن بعض الأنواع لديها تأثير مسكن أفضل من غيرها على سبيل المثال، يتمتع ساتوروديسثيموس بتأثير مسكن أكثر فعالية من تأثير لبيتوبوتريثيموس و مروكنيوسثيموس لإدراك أن مستخلص الأثير من ساتوروديسثيموس يظهر نشاطاً أكثر وضوحاً مقارنة بعقار الأسبرين .

**الكلمات المفتاحية:** الثيموس, ساتوروديسثيموس, لبيتوبوتريثيموس, مروكنيوسثيموس, ساتوروديسثيموس, للنباتات الطبية, المستخلصات(الأثير، والإثنانيك، والأسيتيلالبوتانوكي والغازي) , اختبار النقر بالساق , الفورمالين , اختبار تجعد, حمض الخل المستحث, التأثير المسكن , النشاط المسكن , عقار الأسبرين , الأنشطة البيولوجية.



## *Dédicace*

Je dédie cette thèse à  
ma très chère mère Sahra Naima,  
honorabile, 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 Bouguessa

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,  
L'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu Pour vous.  
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.

A mon très chers frères Abdallah et Wassim

A tous les membres de ma famille, petits et grands

A ma cher collègue Afraa

Mes amis et camarades de promotion

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de Tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie  
Ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

**AYA**





## ***Dédicaces***

Je dédie ce modeste travail à mon cher grand père (رحمه الله) Mohammed Ali et ma chère grand-mère Mimia qui m'ont soutenu moralement tout au long de mes études.

A mon cher père, ma chère mère nourrice et ma chère mère.

Aussi je dédie ce travail :

A mes chers frères.

A mes chères sœurs.

A mon oncle.

A mes chères tantes.

A mes cousins et cousines.

A toute la famille.

Sans oublier mes chers amis.

**AFRAA**





## Remerciements

Avant tout nous remercions "**Allah**" tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

- Nous remercions chaleureusement notre encadreur ZEGHIB Assia pour avoir dirigé ce travail. Sa compétence scientifique a largement contribué à la réalisation de ce travail. nous lui sommes également très reconnaissantes pour nous avoir témoigné sa confiance.

Nous tenons à remercier les membres du jury :

- A Mr Benlakhel Amar D'avoir accepté de présider ce jury.
- A Mme Snoussi Asma qui nous a honorés de bien vouloir examiner ce travail.
- Nous n'oublions pas non plus les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce sujet,
- A l'ensemble du personnel des laboratoires pédagogiques.
- Nos remerciements vont également aux enseignants qui nous ont accompagnés pendant nos cursus universitaire.
- Nos très spéciaux remerciements reviennent à la famille et les amies pour leurs encouragements et leur compréhension.



## Table des matières :

ملخص

Abstract

Résumé

Dédicaces

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

<b>Introduction.....</b>	<b>01</b>
<b>Chapitre 1 : Biologie de la douleur.....</b>	<b>03</b>
1. Définition.....	04
2. Types de douleur.....	05
3. Mécanisme de douleur.....	06
4. Physiopathologie.....	08
<b>Chapitre 2 : Plantes médicinales du genre <i>Thymus</i>.....</b>	<b>12</b>
1. La plante médicinale.....	13
2. Historique de <i>Thymus</i> .....	13
3. Description botanique .....	14
4. Distribution géographique .....	15
5. Classification taxonomique .....	17
6. Macération et extraits méthanolique .....	18
7. Propriétés médicinales de <i>Thymus</i> .....	22
<b>Chapitre3 : Effet analgésique des plantes du genre <i>Thymus</i> sur un modèle biologique.</b>	<b>23</b>
1. Les antalgiques chimiques .....	24
a) Définition.....	24
b) Les différentes classes des antalgiques.....	24
c) Les mécanismes d'action des antalgiques.....	26
d) Les effets indésirables des antalgiques chimiques .....	26

2. La phytothérapie .....	27
3. Les méthodes expérimentales pour étudier la douleur .....	28
4. L'utilisation des souris comme model biologique et la reconnaissance de la douleur chez les rongeurs.....	29
5. L'évaluation de l'activité analgésique du <i>Thymus</i> .....	31
a) <i>Thymus</i> « serphyllum » .....	31
b) « <i>Thymus satureioides</i> » « <i>Thymus maroccanus</i> » « <i>Thymus leptobotrys</i> » .....	34
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>41</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>43</b>

## Liste des tableaux :

N°	Titre	Page
01	Localisation des principales espèces de genre <i>Thymus</i> en Algérie	16
02	la situation botanique de l'espèce <i>Thymus serpyllum</i>	18
03	Teneur en polyphénols (en µg EAG/mg d'extrait) dans l'infusion aqueuse du <i>Thymus vulgaris</i>	20
04	Les principaux flavonoïdes trouvés par plusieurs auteurs dans les feuilles de <i>Thymus vulgaris</i>	21
05	Modifications de l'apparence, de la posture et du comportement indiquant la présence d'une douleur chez les rongeurs	31
06	l'effet de divers extraits de <i>thymus serphyllum</i> linn sur les rides d'acide acétique induit chez les souris	33
07	l'effet de divers extraits de <i>thymus serphyllum</i> linn sur le léchage des pattes de formaline induit chez les souris.	34
08	l'effet de divers extraits de <i>Thymus satureioides</i> sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris	36
09	L'effet de divers extraits de <i>Thymus maroccanus</i> sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris.	38
10	l'effet de divers extraits de <i>Thymus leptobotrys</i> sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris	39

## Liste des figures :

N	Titre	Page
01	Classification des douleurs	06
02	Relais des voies de la douleur au niveau de la moelle spinale	10
03	Aires cérébrales impliquées dans l'intégration de la douleur	11
04	Aspects morphologiques de <i>Thymus vulgaris</i>	15
05	Plante de <i>Thymus vulgaris</i>	15
06	Plante de <i>Thymus Satureioides</i>	15
07	Étapes d'extraction des composés bioactifs de <i>Thymus vulgaris</i>	19
08	Les différents paliers antalgiques	26
09	Exemple de préparation pour le test de formaline chez le rat	29
10	Exemples d'images montrant l'injection de formaline sur la souris	29

# **Introduction**

### Introduction

Les plantes médicinales sont devenues importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, non seulement lorsque leurs constituants sont utilisés directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matières premières pour la synthèse des médicaments (**Abdelli, 2017**).

De nos jours la majorité des habitants du globe terrestre utilisent de très nombreuses plantes, compte tenu de leurs propriétés aromatiques, comme source d'assaisonnement ou comme remède en médecine traditionnelle. Cependant, cette utilisation ne se base sur aucun critère scientifique, elle tient compte simplement des observations au cours des siècles (**Yakhlef, 2010**).

Les extraits bruts des plantes commencent à avoir beaucoup d'intérêt comme source potentielle de molécules naturelles bioactives. Ils font l'objet d'étude pour leur éventuelle utilisation comme alternative pour le traitement des maladies infectieuses et pour la protection des aliments contre l'oxydation et comme des anti-inflammatoires, et des anti-analgésiques (**Khaldi, 2015**).

La région méditerranéenne d'une manière générale et l'Algérie en particulier, avec son climat doux et ensoleillé, est particulièrement favorable à la culture des plantes médicinales. La production des huiles essentielles à partir de ces plantes pourrait constituer à ce titre, une source économique importante pour notre pays (**Touhami, 2017**).

Le Genre *Thymus*, faisant partie de la famille botanique des Lamiacées, englobe plusieurs espèces se développant sur le pourtour méditerranéen et surtout en Afrique du Nord. Ce sont des plantes vivaces aromatiques très utilisées qui ont des plusieurs activités biologiques : anti-inflammatoire, anti-oxydante, antifongique et anti-tumorale (**Touhami, 2017**).

L'objectif de notre travail vise en particulier à étudier l'effet analgésique des extraits des plantes médicinales du genre *thymus* chez les souris.

Ce travail que nous allons vous présenter comporte les résultats de nos recherches bibliographiques sur les plantes, sur les études expérimentales sur l'extrait de différentes espèces de *thymus* et son activité analgésique.

Notre travail sera présenté comme suit : le premier chapitre présente un rappel sur le mécanisme de douleur, les types et la physiopathologie de douleur. Le deuxième chapitre

consacré à une présentation botanique au genre *thymus*, le protocole d'extraction, la composition chimique et les propriétés thérapeutiques de la plante. Le troisième chapitre présente une introduction sur les antalgiques chimique, leur mécanismes d'action et son effet indésirable, des travaux expérimentaux pour étudier la douleur et l'activité analgésique du *Thymus*. A la fin une conclusion générale.

# **Chapitre 1 : biologie de la douleur**

## Chapitre I : Biologie de la douleur

### 1. Définitions de la douleur

D'après McCaffery (1968) « la douleur est ce que la personne qui la ressent dit qu'elle est et existe chaque fois qu'elle le dit ». Pour l'International Association for the Study of Pain (1979) "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en termes évoquant un tel dommage ». Ces définitions montrent que la douleur est une expérience subjective et personnelle, pluridimensionnelle et que la meilleure évaluation de la présence d'une douleur et de son intensité est le rapport verbal de la personne concernée. **(Ferrieres .2013)**

Le comité de taxonomie de l'Association Internationale d'Etude de la Douleur (IASP) a défini la douleur comme « une expérience désagréable, à la fois sensorielle et émotionnelle, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel ou simplement décrit en termes d'un tel dommage ». **(Kowalski .2015)**

Selon la définition du PNIA, les douleurs sont des expériences — subjectives psychologiques «Plus précisément, ce sont des épisodes mentaux qualitatifs. Il y a toutes sortes d'épisodes mentaux, ».

La définition du PPEA ajoute aux suggestions originales de Merskey qu'ils sont sensoriels et émotionnels. Parce qu'ils sont normalement les produits des systèmes sensoriels spécialisés dans le sens psychophysiciens généralement intention : nociception est une espèce de traitement sensoriel relativement spécialisé au service de stimuli physiques discriminants affectant les terminaisons nerveuses sensorielles (récepteurs, y compris les nocicepteurs) enregistrant leurs diverses caractéristiques variables, comme leur apparition, leur intensité, leur durée, leur emplacement, les formes d'énergie, etc.

La définition ajoute que les épisodes mentaux sensoriels qui en résultent sont également désagréables et émotionnels **(Aydede .2017)**.

Beaucoup d'expériences sensorielles sont neutre hédoniste, mais certaines sont agréables et d'autres désagréables, à des degrés et des durées variables. Si nous voulons exprimer ce truisme dans le langage de la valence hédonique et accepter que toutes les expériences sensorielles peuvent être valencées, nous pouvons dire que certaines expériences sensorielles ont neutre, certains ont positif, et certains ont valence négative. Ainsi, les expériences

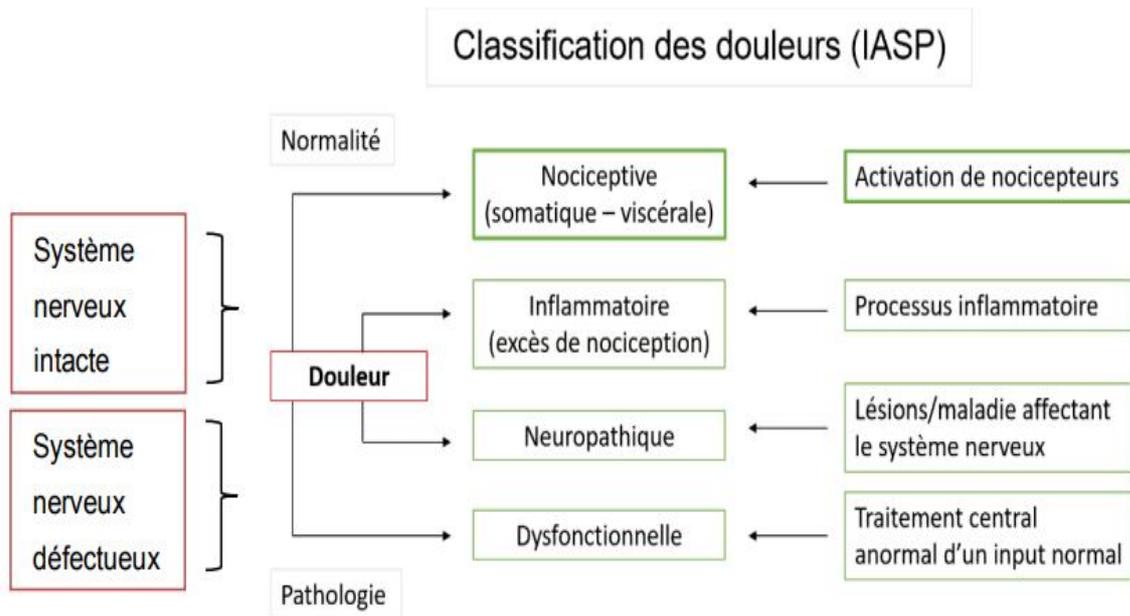
douloureuses ne sont pas seulement sensorielles, mais elles ont aussi une valence hédonique – elles sont donc des expériences affectives. Les expériences de douleur ont une valence négative que nous pourrions qualifier de « désagréable » et utiliser ce terme comme terme générique pour désigner l’aspect affectif négatif des expériences de douleur. (Aydede .2017)

La définition du PPEI indique également que les expériences douloureuses sont émotionnelles. En effet, elles impliquent habituellement des états émotionnels tels que l’anxiété, l’inquiétude, la peur, etc. Cela s’explique en partie par le fait que la plupart des scientifiques et des cliniciens (sans parler des gens ordinaires) semblent utiliser le terme « émotionnel » (dans le contexte de la douleur) simplement pour dire affectif ou valence. L’appui pour cela est la phrase dans la note disant que les expériences de douleur sont émotionnelles parce qu’elles sont désagréables. (Aydede .2017)

### **Les types de douleur :**

Classiquement, on distingue plusieurs types de douleur en fonction du mécanisme physiopathologique impliqué. Ainsi, on différencie les douleurs :

- ✓ Par excès de nociception, impliquant une réaction inflammatoire associée à un stimulus prolongé (par exemple, les douleurs post-opératoires, les traumatismes, les inflammations, etc.)
- ✓ Par lésion du système nociceptif, ou douleurs neuropathiques ou neurogènes (par exemple lors de l’atteinte d’un nerf)
- ✓ Provoquées par un trouble émotionnel important, les douleurs psychogènes (par exemple, le syndrome des membres fantômes)
- ✓ Mixtes, composées de plusieurs types de douleurs (souvent, le cas dans les lombalgies chroniques avec une composante nociceptive et neuropathique)
- ✓ Autres, dont on n’explique pas l’origine (par exemple les fibromyalgies ou les céphalées de tension) (Charline .D . 2018)



**Figure 1** :Classification des douleurs (Van de Velde.2017).

### Mécanisme de douleur :

- **Douleurs par excès de nociception :**

Elle correspond à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur : les nocicepteurs par des processus lésionnels, inflammatoires, ischémiques ou des stimuli mécaniques inflammatoires. Il n'existe pas de lésion neurologique. Ces douleurs s'expriment selon un horaire mécanique (douleur augmentée aux mouvements) ou inflammatoire (réveils nocturnes par la douleur). Elles peuvent être reproductibles à l'examen clinique. Souvent, l'imagerie ou la biologie permettent de documenter ce type de douleur. Elles répondent relativement bien aux antalgiques. Exemples : douleur postopératoire, post-traumatique, viscérale.

- **Douleurs neuropathiques :**

En 1994, l'IASP introduit le terme de douleur neuropathique dans l'espoir de voir disparaître des appellations encore trop souvent usitées mais incorrectes telles que douleur neurogène, douleur neurologique, ou douleur de désafférentation. L'IASP définit la douleur neuropathique comme une « douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux ». (Merskey et Bogduk . 1994)

Il a été plus récemment proposé de définir la douleur neuropathique comme « une douleur associée à une lésion ou maladie affectant le système somato-sensoriel » (**Treede et al, .2008**). Elle peut être spontanée ou déclenchée.

L'atteinte du système somato-sensoriel peut survenir dans un contexte neurologique évident (douleur survenant après un zona, neuropathie diabétique douloureuse, douleur centrale survenant après un accident vasculaire cérébral.). Elle survient aussi fréquemment dans un contexte non neurologique comme les suites post-opératoires, la chirurgie (même bénigne) étant souvent responsable de lésions nerveuses.

Elle se caractérise par des troubles neurologiques caractéristiques dans un territoire neurologique précis. Une douleur à type de brûlures ou de décharges électriques avec à l'examen clinique une hypoesthésie ou, au contraire, une allodynie (douleur induite par un stimulus non douloureux). Elle est souvent associée à des signes sensitifs non douloureux (paresthésies, engourdissement, prurit). (**Schnell .2018**)

- **La douleur mixte**

Elle associe deux composantes : nociceptive et neuropathique. C'est notamment le cas lors de lomboradiculalgies constituées d'une lombalgie le plus souvent de mécanisme nociceptif et d'une radiculalgie de mécanisme neuropathique. (**Schnell .2018**)

- **La douleur psychogène**

Cette dernière catégorie se définit de la façon suivante : « Abaissement du seuil nociceptif lié à des désordres thymiques »( Elsevier M.2000) et correspond en fait à des « douleurs sans lésions apparentes malgré un bilan étiologique attentif : la douleur psychogène est une douleur vécue dans le corps, mais dont la cause essentielle serait dans le psychisme ». Or, cette approche somme toute commune, est plutôt impropre puisqu'elle regroupe un peu toutes les douleurs qui n'ont pas réussies à être classées dans les deux autres catégories. Elle sous-entend une dichotomie entre le somaticien et le psychothérapeute. (**Schnell .2018**)

## 2. Physiopathologie :

La douleur est due à une lésion ou à un stimulus. Cette fonction de signal passe par l'induction d'un comportement dont le but est, de protéger les tissus non lésés, de limiter l'importance et les conséquences de l'agression elle-même et mémoriser les expériences douloureuses antérieures. Par ailleurs, pour un même stimulus la notion de perception de la douleur diffère d'un individu à un autre ; ces propriétés illustrent la dualité de la douleur et évoquent l'intervention de plusieurs composantes et de nombreux facteurs tels culturels et les seuils de la douleur (seuil de sensation de perception). **(Coulibaly .2009)**

La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques où trois étapes se succèdent :

Élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et transmission dans la fibre nerveuse

- Périphérique Relais et modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière
- Intégration au niveau du cerveau qui le transforme en message conscient : sensation douloureuse
- Avec une composante sensori-discriminative (intensité, localisation, durée du stimuli nociceptif) et une composante émotionnelle et affective désagréable. **(Schnell .2018)**

### Les mécanismes périphériques

Le message nociceptif résulte de la stimulation des terminaisons nerveuses libres amyéliniques (nocicepteurs) disséminées dans tout l'organisme.

Il existe deux types de nocicepteurs cutanés :

- Les mécano-nocicepteurs (ou nocicepteurs unimodaux) qui sont activés par des stimuli mécaniques (pression, étirement) et se prolongent par des fibres de type A- $\delta$
- Les nocicepteurs polymodaux qui sont activés par des stimuli mécaniques, chimiques (substances algogènes) et thermiques ( $T > 42^{\circ}\text{C}$ ) et se prolongent par des fibres de type C, qui sont les plus nombreuses.

Il existe aussi des nocicepteurs profonds au niveau des capsules des organes pleins, du réseau musculaire des organes creux, des parois vasculaires, des muscles striés et des structures péri-

articulaires. Ils sont activés par l'ischémie, la distension et la contraction, et se prolongent par des fibres de type C.

Le message nociceptif initial peut être amplifié par des mécanismes d'hyperalgésie :

- L'hyperalgésie primaire concerne les tissus lésés. Les substances libérées augmentent l'inflammation au niveau lésionnel. Elle se traduit par une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, une latence diminuée, des réponses exagérées aux stimuli habituels non nociceptifs (allodynie), voire une activité spontanée.
- L'hyperalgésie secondaire concerne les tissus sains péri-lésionnels. Les fibres adjacentes à la lésion sont sensibilisées par le biais du réflexe d'axone. Le réflexe d'axone correspond à la libération en périphérie des neuropeptides algogènes, présents dans le ganglion rachidien, qui vont circuler par voie antidromique le long des fibres nociceptives activées. Les neuropeptides sont libérés au niveau du site lésionnel et à la périphérie de la lésion initiale entraînant l'activation des nocicepteurs et des fibres du tissu sain adjacent.

## **La transmission de la douleur**

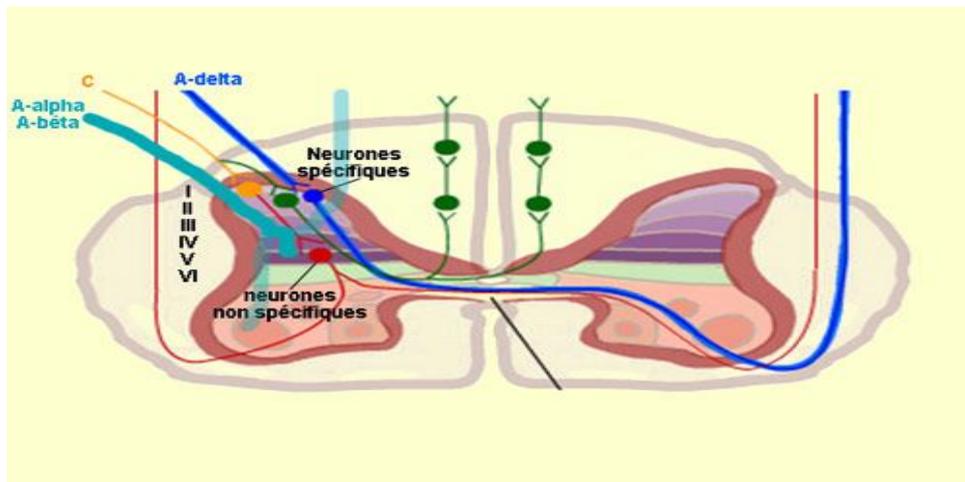
- **Des nocicepteurs à la moelle**

Après activation des nocicepteurs, le message est véhiculé par le premier neurone ou « protoneurone » jusqu'à la corne postérieure de la moelle spinale par les fibres A- $\delta$  et les fibres C.

Les fibres A- $\delta$  sont des fibres de moyen calibre, faiblement myélinisées, à conduction rapide (vitesse 4 à 30m/s). Elles sont responsables de la douleur localisée et précise à type de piqûre.

Les fibres C sont des fibres de petit calibre, non-myélinisées, à conduction lente (vitesse 0,4 à 2m/s). Elles sont responsables de la douleur diffuse, mal localisée, tardive, à type de brûlure.

Au niveau de la corne postérieure de la moelle, le protoneurone effectue une synapse avec le deutoneurone (deuxième neurone) par l'intermédiaire principalement d'acides aminés excitateurs (glutamate) et de neuropeptides (peptide P, peptide lié au gène de la calcitonine).



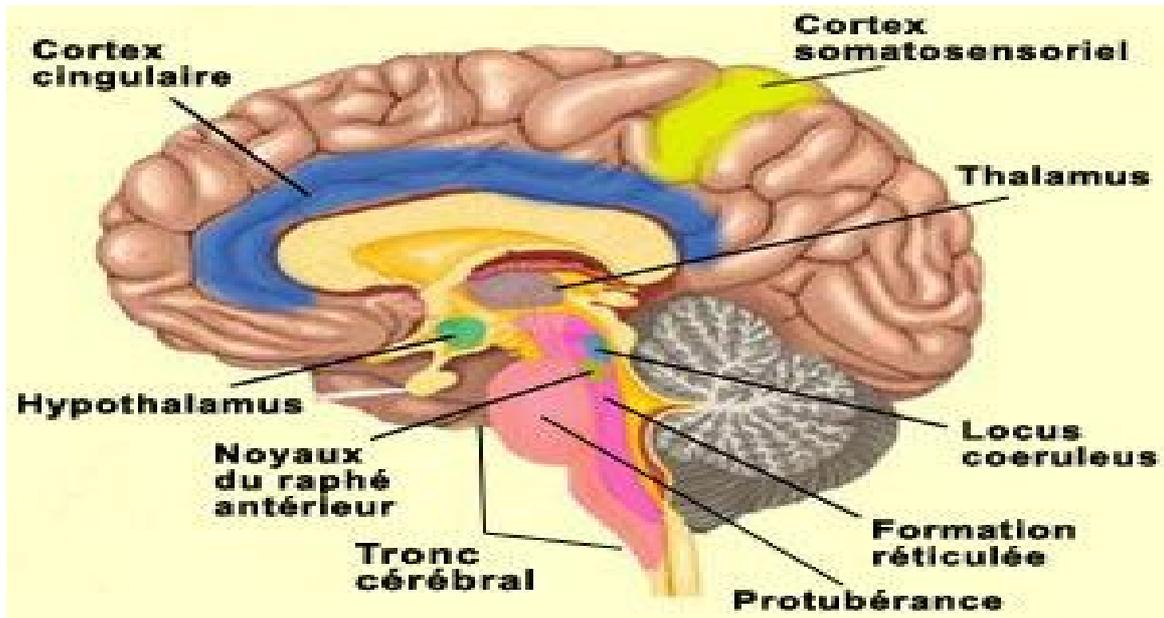
**Figure 2:** Relais des voies de la douleur au niveau de la moelle spinale (Source : Le cerveau à tous les niveaux [Internet]. [Cité le 24 avr. 2013]. Disponible sur :[http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a\\_03/a\\_03\\_c1/a\\_03\\_c1\\_dou/a\\_03\\_c1\\_dou.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_c1/a_03_c1_dou/a_03_c1_dou.html) )

- **De la moelle à l'encéphale**

La majeure partie des axones neuronaux croisent la ligne médiane par la commissure grise antérieure (décussation) après leur relais avec les neurones de la corne postérieure et se dirigent vers le cordon antérolatéral controlatéral. Deux voies ascendantes principales sont impliquées dans la transmission du message à l'étage supra-spinal :

- ✓ **L'intégration de la douleur**

Il n'existe pas de centre unique d'intégration, de discrimination et de mémorisation de la douleur. Les stimuli nociceptifs sont intégrés essentiellement au niveau du cortex insulaire, de l'aire somatosensorielle S2 et du gyrus cingulaire antérieur et de façon plus inconstante dans le thalamus et l'aire somatosensorielle S1



**Figure 3:** Aires cérébrales impliquées dans l'intégration de la douleur (Source : Le cerveau à tous les niveaux [Internet]. [Cité le 24 avr. 2013]. Disponible sur : [http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i\\_12/i\\_12\\_cr/i\\_12\\_cr\\_con/i\\_12\\_cr\\_con.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_12/i_12_cr/i_12_cr_con/i_12_cr_con.html) )

✓ **La modulation de la douleur**

- A l'étage médullaire
- Le contrôle inhibiteur diffus
- Le contrôle des centres supérieurs du système nerveux central. (Ferrieres .2013)

**Chapitre2 : plantes médicinales  
du genre *thymus***

## 1. La plante médicinale :

L'homme et les plantes vivent côte à côte depuis des dizaines de milliers d'années, il est habitué à consommer et à digérer différentes espèces de plantes, qui sont bien souvent appréciées pour leurs qualités aussi bien médicinales que nutritives (**Roux et al., 2012**).

Par définition une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés thérapeutiques ou préventifs à l'égard des maladies avec ou sans principes actifs déterminés. Ces plantes produisent un grand nombre de composés dont leur rôle n'a toujours pas été déterminé (**Benkhnnich et Hamaidi, 2014**).

La recherche actuelle des traitements à base de plantes soulèvent l'intérêt de la recherche scientifique des principes actifs. Ces dernier ont une importance capitale car elles permettent la mise au point de médicaments essentiels (**Roux et al., 2012**).

## 2. Historique de *Thymus* :

Le *thym* est originaire d'Europe méridionale, même si aujourd'hui, on le cultive presque partout dans le monde. Il était très utilisé par les Étrusques et les Égyptiens qui s'en servaient pour embaumer leurs morts et par les Grecs en brûlaient devant l'autel de leurs dieux ainsi que les Romains l'utilisaient pour ses vertus cosmétiques et pour améliorer le sommeil. Son nom vient d'ailleurs du grec « *thymos* » qui signifie « parfumer » à cause de l'odeur agréable dégagée par la plante (**El hatabi, 2017**).

Le genre *Thymus* est un des 220 genres les plus diversifiés de la famille des labiées, avec pour centre de diversité la partie occidentale du bassin méditerranéen. Comme beaucoup de labiées elles sont connues pour leurs huiles essentielles aromatiques (**Yakhlef, 2010**). 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**).

Ce genre contient des propriétés aromatiques et médicinales et le plus populaires dans le monde. La connaissance de la composition chimique et les effets pharmacologiques de ce

genre permettent la classification des différents chémotype. Ces espèces de *Thymus*, se rencontrent, en plaine, en montagne, dans les rocailles, les garrigues, les pelouses et les broussailles (Alouche et Benmeziane, 2017).

### 3. Description botanique :

*Le thym* est un sous arbrisseau ramifié à tiges ligneuses, ne dépasse pas les 40 cm de hauteur, retrouvé un peu partout sur le pourtour Ouest du bassin méditerranéen, caractérisé par ses tiges portant de nombreuses petites feuilles pointues très odorantes, ses racines forment une touffe dense ce qui permet à la plante de pousser n'importe où (Nedjai, 2017).

Une Plante de 7 à 30 cm de hauteur, d'un aspect grisâtre ou vert-grisâtre. Ses tiges, ligneuses à la base, herbacées supérieurement, sont presque cylindriques. et très rameuses sont regroupées en touffe ou en buisson très dense, Elles peuvent acquérir, vers leur base, une assez grande épaisseur. Les tiges florifères ne produisent jamais de racines adventives, et sont rampantes, dressées ou redressées, tortueuses dans leur partie inférieure, velue et blanches tout autour chez les jeunes rameaux , Ses feuilles sont très petites, ovales, lancéolées, à bord roulés en dessous à nervures latérales distinctes, obtuses au sommet, ponctuées supérieurement, au pétiole extrêmement court, et blanchâtres à leur face inférieure , ses fleurs, quant à elles, sont blanches, font de 4 à 6 mm de longueur, sont pédicellées et réunies ordinairement au nombre de trois à l'aisselle des feuilles supérieures. Elles forment ainsi une sorte d'épi foliacé au sommet des ramifications de la tige, Le limbe du calice est bilabié, un peu bossu ; la lèvre supérieure à trois divisions séparées entre elles environ jusqu'au quart ou jusqu'au cinquième de sa longueur, la lèvre inférieure possède deux divisions étroites et subulées (Khaldi, 2015).



**Figure 4 :** Aspects morphologiques de *Thymus vulgaris* L.(Yakhlef, 2010)



**Figure 5:** Plante de *thymus vulgaris* (El hatabi, 2017).



**Figure 6:** Plante de *thymus Satureioides*(El hatabi, 2017).

#### **4. Distribution géographique :**

##### **➤ Dans le monde :**

Le genre *Thymus* de la famille de Lamiacée est largement retrouvé dans le monde tels que l'Europe, l'Afrique, l'Asie, le Groenland, le Canada, le Chili et la nouvelle Zélande, mais ce genre est principalement répandu dans la méditerranée.

Aujourd'hui, environ 250 taxons qui se concentrent dans la méditerranée (214 espèces et 36 sous- espèces sont acceptées et sont divisées en huit sections)(**Alouche et Benmeziane, 2017**).

➤ **Dans l'Algérie :**

Le *thym* comprend plusieurs espèces botaniques réparties sur tout le littoral et même dans les régions internes jusqu'aux zones aride (**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 1 montre la localisation des principales espèces de *thym* en Algérie (**Benayache, 2013**).

**Tableau 1** : Localisation des principales espèces de genre *Thymus* en Algérie (**Mebarki, 2010**).

Espèces	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>	Battandier	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>	Desfontaine	Rare dans le secteur de l'atlas tellien (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

## 5. Classification taxonomique :

La situation botanique de l'espèce *Thymus serpyllum* est donnée dans le tableau 02 (Zeghib, (2013)).

**Tableau 02 :** la situation botanique de l'espèce *Thymus serpyllum*.

<b>Règne :</b>	<i>Plantae (végétal)</i>
<b>Sous règne :</b>	<i>Tracheobionta</i>
<b>Division :</b>	<i>Magnoliophyta</i>
<b>Classe :</b>	<i>Magnoliopsida</i>
<b>Ordre :</b>	<i>Lamiales</i>
<b>Famille :</b>	<i>Lamiaceae</i>
<b>Genre :</b>	<i>Thymus</i>
<b>Espèce :</b>	<i>Thymus serpyllum</i>

## **6. Macération et extraits méthanolique :**

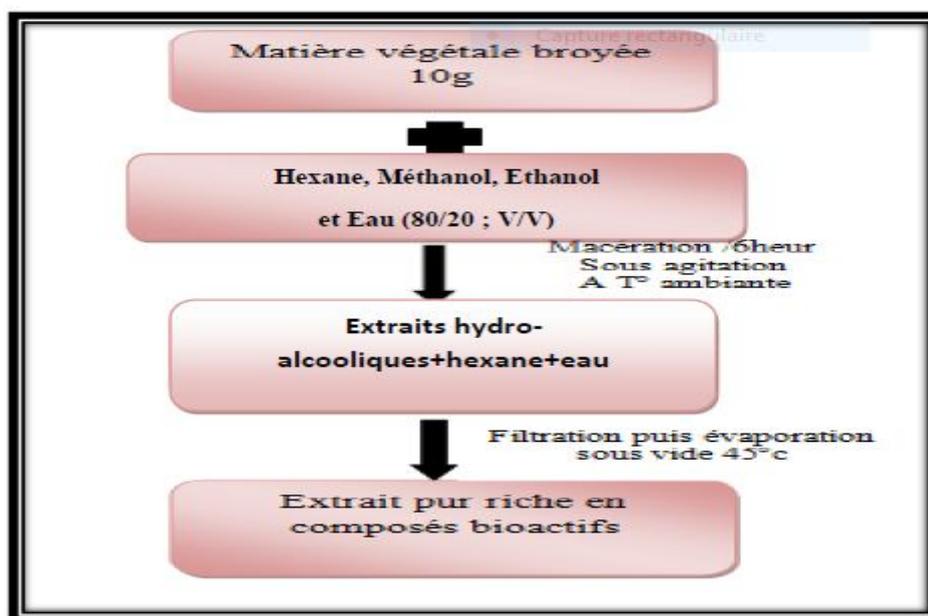
### **6.1. Protocole de macération par des solvants de polarité croissante :**

L'extraction des principaux composés bioactifs tels les poly phénols contenus dans le *Thymus vulgaris* est effectuée par la méthode décrite par (Sultana et al. 2009). Cette méthode

d'extraction n'est qu'un procédé d'extraction discontinu solide-liquide par macération et quiconsiste à laisser tremper le solide dans un solvant à température ambiante durant quelques temps et à extraire les constituants solubles par évaporation du solvant sous vide.

L'extraction des composés bioactifs a été réalisée par usage de plusieurs solvants à polarité croissante (Hexane, Méthanol, Ethanol et Eau). Elle a été effectuée séparément pour chaque solvant d'extraction sur des prises d'échantillons de 10 g en triples répétitions de matière végétale broyée. Chaque échantillon de broyat de matière végétale a été mélangé avec 100 ml de solvant aqueux (80/20, solvant / eau, v / v). L'extraction par macération à froid de chaque mélange a été laissée ensuite se poursuivre pendant 6 heures à température ambiante sous agitation. La durée de l'extraction favorisera ainsi la dépolymérisation des principaux composés constitutifs de la plante tels que la lignine ainsi que les substances pectiques et permet une meilleure solubilisation des principaux composés bioactifs. Les extraits à l'hexane, à l'eau et hydro alcooliques obtenus ont été filtrés en utilisant un papier filtre Wattman N°5 ayant une Porosité de 0,6µm, Puis débarrassés des solvants par évaporation sous vide à 45 °C (Benmadi et Abida, 2018).

Les étapes d'extraction des composés bioactifs ont résumé dans la figure suivant :



**Figure 7 :** Etapes d'extraction des composés bioactifs de *Thymus vulgaris*(Benmadi et Abida, 2018).

## 6.2. Composition chimique et composés actifs de la plante :

### ➤ Composition chimique de *thymus* :

De nombreuses études ont révélé que les parties aériennes de *Thymus vulgaris* sont très riche en plusieurs constituants dont la teneur varie selon la variabilité des condition géographiques, climatiques, de séchage ,de stockage et des méthodes d'études (extraction et détection )L'hybridation facile de l'espèce mène à une grande variabilité intraspécifique ,qui affecte l'homogénéité du rendement d'extrait et sa composition en produits chimique.(Benmadi et Abida, 2018).

La teneur en huile essentielle de la plante varie de 5 à 25 ml/Kg et sa composition fluctue selon le chémotype considéré; l'huile essentielle de *Thymus vulgarisa* été analysée en utilisant la chromatographie en phase gazeuse (CPG) couplée à une spectrométrie de masse (CM), 30 composés ont identifiés et caractérisés , les plus abondant sont respectivement : thymol (44.4\_58,1%) p-cymene (9.1- 18.5 %) , terpiène (6.9 -18.0%), carvacrol (2.4 – 4.2 %) , linalol (4.0 -6.2 %) . La caractéristique d'huile essentielle de *Thymus vulgaris*était sa teneur élevée en thymol. Le contenu phénolique total, flavonoïdes, catéchine, et anthocyanine dans l'infusion aqueuse préparée du *Thymus vulgarisa* été déterminé par des méthodes spectrophotométries (Benmadi et Abida, 2018) est représentent dans le tableau suivants :

**Tableau 03 :** Teneur en polyphénols (en µg EAG/mg d'extrait) dans l'infusion aqueuse du *Thymus vulgaris*(Benmadi et Abida, 2018).

Plante	Phénols totaux	flavonoïdes	Non-flavonoïdes	Catéchines	Anthocyanines
<i>Thymus vulgaris</i>	33.3	25.0	8.3	1.2	6.7

La méthodologie habituelle pour étudier les dérivés flavonoidiques dans les plantes implique les extractions successives employant plus d'un solvant étapes de fractionnement et différentes techniques de chromatographie pour extraire, sépare, isoler, épurer et identifier les composés d'intérêt. Le tableau 3 énumère les flavonoïdes trouvés dans les feuilles *Thymus vulgaris*, par plusieurs auteurs, en utilisant la méthodologie ci-dessus mentionné.

**Tableau 04 :** Les principaux flavonoïdes trouvés par plusieurs auteurs dans les feuilles de *Thymus vulgaris* (Benmadi et Abida, 2018).

Flavonoïde	Références
✓ <b>-Cirsilineol</b> (5,4'-dihydroxy-6, 7,3'-trimethoxyflavone)	<b>(Benmadi et Abida, 2018).</b>
✓ <b>-Thymonine</b> (5, 6,4'-trihydroxy-7, 8,3'-trimethoxyflavone)	
✓ <b>-Eriodictyol</b> (5, 6,4'-tetrahydroxyflavone)	
✓ <b>-Sideritoflavone</b> (5,3',4'-trihydroxy-6,7,8 trimethoxyflavone)	
✓ <b>-Desmethylnobiletine</b> (5-hydroxy-6, 7, 8,3',4'-pentamethoxyflavone)	
✓ <b>Apigénine</b> (5, 7,4'-trihydroxyflavone)	
✓ <b>Lutéoline</b> (5, 7,3',4'-tetrahydroxyflavone)	
✓ <b>Xanthomicrol</b> (5,4'-dihydroxy-6, 7,8-trimethoxyflavone)*	
✓ <b>-Desmethylinensetine</b> (5-hydroxy-6, 7,3',4'--tetramethoxyflavone)	
✓ <b>Quercétine</b> (3, 5, 7,3',4'-pentahydroxyflavone)	

De nombreuses études ont confirmé que les espèces qui appartiennent à la famille des Lamiaceae sont une bonne source d'acide rosmarinique l'identification des composés poly phénoliques dans l'infusion aqueuse de *Thymus vulgaris* par analyse HPLC a montrée une

présence dominante d'acide rosmarinique (17.45 mg/g=1.7% de la masse sèche de *Thymus vulgaris*) et un autre composé significatif est l'eriocitrin (1.96 mg/g). D'autres composants ont été détectés seulement en traces, l'acide caféique (0.02 mg/g) et l'acide hydrox benzoïque. La composition en vitamine a été déterminée et révèle la présence de la vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) (4.4mg/Kg) (**Benmadi et Abida, 2018**).

➤ **Composés actifs de *thymus* :**

- ✓ **Les acides phénoliques:** acide caféique, acide rosmarinique (**Nacib, 2016**).
- ✓ **Les flavonoïdes:** hespéridine, eriotrécine, narirutine(**Nacib, 2016**).
- ✓ **Les polyphénols:** tannin (**Nacib, 2016**).

## 7. Propriétés médicinales de *Thymus* :

Les recherches actuelles réalisées sur les effets des extraits de cette plante sur différents systèmes *in vitro* et *in vivo* ont ressorti plusieurs effets de grande importance pour la médecine, la pharmacie et l'industrie moderne.

- ✓ Le *thym* utilisé principalement dans le domaine médical pour ses propriétés antiseptique, antispasmodique et antitussive (**Nacib, 2016**).
- ✓ 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) (**Nacib, 2016**).
- ✓ Indiqué en cas d'infections respiratoires telles que la bronchite, la grippe, la toux et les maux de gorge. Ainsi, il est possible de l'employer dans un diffuseur de parfum pour désinfecter la chambre d'un malade (**Ginseng, 2013**).
- ✓ 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**).
- ✓ *Thymus serpyllum* traite les affections buccodentaires : algie dentaire, aphtes, hémorragie, gingivite, herpès labial, mauvaise haleine, stomatite et les maladies du système digestif et du système respiratoire (**Tamertetal., 2017**).

**Chapitre3** : effet analgésique de la plante du genre *thymus* sur un modèle biologique (souris)

## 1. Les antalgiques chimiques :

### a) 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. Douleur plus intense durant et après l'intervention chirurgicale est soulagé 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. Pour la douleur chronique associée à réactions inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, etc.)(**Rogar .J.2008**)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini une échelle hiérarchique d'utilisation des antalgiques en trois paliers successifs : le palier 1 pour les antalgiques non opiacés, le palier 2 pour les antalgiques opiacés faibles et le palier 3 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** )

### b) Les différentes classes des antalgiques :

La classification des antalgiques repose à l'heure actuelle : — sur la distinction entre opiacé et non-opiacé, — sur les 3 paliers de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les paliers de l'OMS classent les molécules selon leur pouvoir antalgique croissant (du palier I au palier III).(Delorme .T. 2007 )

Cette classification n'est utile qu'à condition d'une bonne communication patient/médecin et de la bonne évaluation de l'intensité douloureuse. En effet il est important d'essayer plusieurs antalgiques d'un même palier avant de passer au suivant : ( **Heredia.M . 2017** )

- Antalgiques non opioïdes (palier I) : Les antalgiques non opioïdes sont caractérisés par un effet plafond. Au-delà d'une certaine posologie, il n'y a pas d'effet antalgique supplémentaire mais les effets indésirables (EI), ou les risques, augmentent.
- Antalgiques opioïdes Les opiacés : forment une famille de produits qui agissent au niveau des récepteurs du système opioïde endogène. L'opiacé étalon est la morphine, qui se fixe et active les récepteurs mu (OP3, action prépondérante) delta (OP1) et kappa (OP2). Ce comportement vis-à-vis des récepteurs définit les opiacés agonistes.
- ✓ Opioïdes faibles (palier II)
- ✓ Opioïdes forts (palier III) .(Delorme .T. 2007 )
- **Le palier I** (Paracétamol, Acide acétylsalicylique et AINS) correspond aux antalgiques non opioïdes ont la puissance antalgique la plus faible .
- **Le palier II** (Codéine, Tramadol, poudre d'Opium, associés ou non avec du Paracétamol ou des AINS) correspond aux opioïdes dits « faibles », qui permettent de répondre à des douleurs modérées à sévères et/ou à l'échec d'une molécule de palier I
- **Le palier III** regroupe les opioïdes dits « forts » qui permettent de répondre à des douleurs intenses ou en cas d'échec d'une molécule de palier II .

Ces molécules sont soumises à des règles de bonnes prescriptions (Heredia.M . 2017 )



**Figure 8 :** Les différents paliers antalgiques

[https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Frecapide.blogspot.com%2F2014%2F11%2Flesantalgiques.html&psig=AOvVaw2KlgUQhj7zrsRWp\\_jW4SA&ust=1591407083845000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCLjYhsbD6ekCFQAAAAAdAAAAABAQ](https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Frecapide.blogspot.com%2F2014%2F11%2Flesantalgiques.html&psig=AOvVaw2KlgUQhj7zrsRWp_jW4SA&ust=1591407083845000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCLjYhsbD6ekCFQAAAAAdAAAAABAQ)

**c) Les mécanismes d'action des antalgiques :**

Les AINS ( Les anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont généralement classés parmi les analgésiques à activité modérée, toutefois, leur action varie en fonction du type de douleur et ils s'avèrent très efficaces dans le traitement de la douleur associée à l'inflammation .Ce type de douleur semble être contrôlé par la bradykinine et certaines cytokines (TNF- $\alpha$ , interleukines1 et 8) par induction de la synthèse de prostaglandines et d'autres médiateurs. Le principal mode d'action antalgique est lié à l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-1) puisque les prostaglandines peuvent sensibiliser les récepteurs de la douleur aux stimulations mécaniques et chimiques par abaissement du seuil des fibres nociceptives de type C. (Messaoudi. H .et al .2014)

**d) Les effets secondaires des antalgiques chimiques :**

**Palier1 :**

Les effets secondaires les plus fréquents sont surtout **gastriques** mais d'autres troubles très graves peuvent survenir en cas de surdosage. Si vous souffrez de troubles ou

d'antécédents gastriques (ulcères, hémorragies, etc.), d'asthme, de troubles rénaux, de goutte ou de tout risque d'hémorragie, ou si vous êtes enceinte, un avis médical est nécessaire. De

plus, la prise de comprimés doit s'accompagner d'un verre d'eau car l'adhésion de comprimés à la paroi de l'œsophage peut entraîner de graves lésions.

### **Palier2 :**

Les principaux effets secondaires comprennent :

- Constipation
- Somnolence
- Nausées
- Vomissements
- Parfois des difficultés respiratoires
- Parfois une dépendance physique.

### **Palier 3 :**

les mêmes effets secondaires que les antalgiques opiacés faibles et peuvent entraîner les mêmes problèmes de dépendance. Les antalgiques : les différents paliers)

## **2. La phytothérapie :**

La phytothérapie est donc à proprement parler « la thérapie par les plantes ». Elle est devenue de plus en plus une médecine à part entière grâce au regain d'intérêt de la population pour la phytothérapie et qui nécessite donc un cadre règlementaire strict afin d'assurer une bonne dispensation et une bonne utilisation des différents produits disponibles.

Alors qu'au départ les plantes étaient transformées grâce à des techniques plutôt rudimentaires (broyées, macérées ou infusées en entier), mais qui permettaient déjà d'extraire une bonne partie des substances actives, aujourd'hui la phytothérapie se décline sous plusieurs formes en fonction de la méthode d'extraction de la drogue végétale :

- Les tisanes
- Les formes sèches : gélules et comprimés à avaler
- Les formes liquides : sirops, macérats, teintures et extraits fluides
- Les pommades, crèmes et onguents (**Limonier .S. 2018**)

Les extraits bruts des plantes commencent à avoir beaucoup d'intérêt comme source potentielle de molécules naturelles bioactives. Ils font l'objet d'étude pour leur éventuelle utilisation comme alternative pour le traitement des maladies infectieuses et pour la protection des aliments contre l'oxydation, et comme des anti-inflammatoires, et des anti-analgésiques. (khaldi .F .2015 )

### 3. Les méthodes expérimentales pour étudier la douleur :

trois méthodes différentes s'adressant à deux types de douleur ont été utilisés. 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. (Taiba.I et al .2017)

- ✓ 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'acide acétique chez le rat. L'injection intrapéritonéale de l'acide acétique à 1,2% chez le rat 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. (Taiba.I et al .2017)
  
- ✓ test de la plaque chauffante : Le test de la plaque chauffante est initialement décrit par Eddy &Leimbach (1953) vise à évaluer les propriétés analgésiques éventuelles des molécules. 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 (Taiba.I et al .2017 )

- ✓ Test d'irritation de formaldéhyde : La méthode utilisée est la même que celle décrite par Dubuisson et Dennis (1977) et modifiée par Tjolson & al

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 anti-nociceptif 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. (Gong .N.et al . 2014)



**Figure 9** : Exemple de préparation pour le test de formaline chez le rat (Gong .N.et al . 2014)



**Figure 10**: Exemples d'images montrant l'injection de formaline sur la souris (**b** montrant la seringue utilisée pour la souris et **d** montrant le site d'injection de formaline sur la souris) (Gong .N.et al . 2014)

#### **4. L'utilisation des souris comme model biologique et la Reconnaissance de la douleur chez les rongeurs :**

L'utilisation de la souris dans la recherche biomédicale peut être remontée aux années 1600 et depuis lors, cette espèce a contribué à un grand nombre de découvertes scientifiques et progrès en biologie et en pharmacie de base recherche . Aujourd'hui, un nombre énorme de consanguines différentes souches de souris, y compris les souris génétiquement modifiées les lignes sont disponibles et utilisées dans les laboratoires de recherche mondiale. Dans le cadre de travaux expérimentaux avec les rongeurs, les souris ne sont pas nécessairement espèces avec une forte volonté de coopérer.(**Buerge.T et al .2004** )

La douleur est souvent associée à une perte de poids due à une diminution de la prise alimentaire et de la prise de boisson. Un monitoring de ces paramètres pourrait donc être utile, cependant l'interprétation de ces mesures est rétrospective. Ils ne peuvent donc pas être utilisés pour modifier le plan analgésique de l'animal .La fréquence cardiaque et respiratoire sont augmentés lorsque l'animal est douloureux. Cependant, elles sont souvent trop élevées pour les calculer. De plus, ces mesures sont à interpréter avec précaution car elles sont très souvent modifiées par la manipulation de l'animal (**Miller.A. 2011**)

Afin d'évaluer correctement les comportements liés à la douleur chez les rongeurs, le praticien doit être familier avec les comportement normaux et anormaux de l'espèce en question. Il est conseillé d'observer l'animal régulièrement, en particulier pendant les heures suivant une intervention chirurgicale. Il est préférable que ce soit la même personne qui réalise ces observations afin de pouvoir détecter toute amélioration ou détérioration de l'état de l'animal. La présence d'un observateur peut modifier le comportement du rongeur, en particulier si celui-ci est inconnu et si l'animal est placé dans un environnement lui-même inconnu. Il peut être intéressant d'observer l'animal à distance ou par vidéosurveillance (**Miller.A.2011**).

**Tableau 5:** Modifications de l'apparence, de la posture et du comportement indiquant la présence d'une douleur chez les rongeurs (Miller .A .2011)

Signe	Description
Posture	Posture voutée, 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. Yeux exorbités chez le cochon d'Inde. Sécrétions de porphyrine au niveau du nez et des yeux chez le rat.
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. Absence de vocalisation chez le cochon d'Inde.

## 5. Evaluation de l'activité analgésique du *thymus* :

### a) *Thymus serpyllum* linnae (Alamgeer et al., 2015)

- **Espèce de la plante** : *Thymus serpyllum* linnae.
- **Nom de l'activité** : activité analgésique.
- **Espèce des souris** : non déterminer
- **Résultat** : Alamgeer et al., 2015 ont montré que l'extrait éther, aqueux et éthanolique de *thymus serpyllum* linnae à un puissant activité analgésique sur les souris exposés à différentes doses de l'extrait. Les chercheurs ont testé l'activité analgésique de l'extrait éther, aqueux et éthanolique de la plante précédente contre l'acide acétique induit les rides (constrictions abdominales et étirement des membres postérieures) et formaline induit le léchage des pattes chez les souris. Après la division des souris en 5 groupes (chaque groupe contient 5 souris), le 1 groupe témoin a été traité par 2 ml/kg de poids corporel de solution saline. Les autres groupes 2, 3,4 ont reçu l'extrait éther, éthanolique, aqueux d'une dose de 100mg/kg respectivement ; le dernier groupe 5 a été traité par 100 mg/kg d'aspirine. Après 30 min de traitement les groupes des souris étaient injecté par 0.2 ml de solution acide acétique à 3% pour induire les rides.

Le nombre des constrictions abdominales et s'étirer les membres postérieurs a été compte entre 5 à 15 min après l'injection d'acide acétique, ces mêmes groupes des souris a été adopté dans le test de léchage des pattes. Après 1h de traitement, 20  $\mu$ l de formaline à 2.5% ont été injectée par voie sous-cutanée sous la surface de la patte arrière gauche de chaque souris.

Les réponses ont été observé après 30 min, le temps passé les souris en léchant la patte injecté a été noté et était comme signe de douleur.

Les résultats de l'effet de divers extraits de *thymus serpyllum* linnae sur les rides d'acide acétique induit chez les souris ( table 06) 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 ( $16 \pm 0.7$ ) , 22% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'extrait aqueux ( $30.4 \pm 0.81$ ) , 45% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'extrait éthanolique ( $21.6 \pm 1$ ) , 57% chez le groupe de la dose 100mg/kg d'aspirine ( $17.2 \pm 2$ ) par rapport au nombre des rides chez le groupe témoin ( $39.2 \pm 1.35$ ).

**Tableau 6 :** l'effet de divers extraits de *thymus serpyllum* linn sur les rides d'acide acétique induit chez les souris

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

Les résultats de l'effet de divers extraits de *thymus serpyllum* linn sur le léchage des pattes de formaline induit chez les souris ( table 07) 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 7 :** l'effet de divers extraits de *thymus serphyllum* linn sur le léchage des pattes de formaline induit chez les souris.

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

On résulte, que les trois extraits ont considérablement réduit les rides induit 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 l'activité analgésique, mais l'extrait d'éther a montré plus prononcée activité analgésique par rapport à médicament standard aspirine.

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

**b) De 3 espèces de *Thymus* : *Thymus satureioides*, *Thymus maroccanus*, *Thymus leptobotrys* : (El habezi et al.,2008)**

- **Espèce de la plante :**
  - *Thymus satureioides*.
  - *Thymus maroccanus*.
  - *Thymus leptobotrys*.
- **Nom de l'activité :** Activité analgésique.
- **Espèce de souris :** Male Swissmice.
- **Résultats :** El habezi et al.,2008 ont montré que les extraits butanolique, acétate éthylique et aqueux des trois espèces de *Thymus* : *Thymus satureioides*, *Thymus maroccanus*, *Thymus leptobotrysa* un puissant activité analgésique sur les souris exposés a différentes doses des extraits.

Les chercheurs ont utilisé le test de formaline pour évaluer la façon dont l'animal répond à la douleur modérée et continue (tonique) générée par tissus blessés, les souris sont divisé en quatre groupes chaque contient 6 souris. La méthode utilisé consiste à injecter 20 UI de formaline à 2% sous-cutanément 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 et les a laissés se déplacer libèrèrent et explorer la boîte de 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.

Les extraits de *thymus* ont été administrés par voie intrapéritonéale (50, 100, 200 et 300 mg/kg de poids corporel de l'animal), le groupe témoin a été injecté par 200mg/kg de l'acide acétyle salicylique,( les doses sont injectés 30 minutes avant la début de test).

Les résultats de l'effet de divers extraits de *Thymus satureioides* sur la réponse nociceptive de formaline chez les souris (table 08) montrent que dans la première phase, les extraits butanolique et aqueux ont diminué le temps de léchage de patte blessée ; cet effet commencé à la dose 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 atténués significativement la réponse nociceptive de la formaline. L'effet d'extrait aqueux a été le plus efficace dans les

deux phases par rapport au l'effet de l'extrait butanolique, d'acétate d'éthyle. (ID50 192 ±69 mg/kg dans la première phase, 115 ±55 mg/kg dans la deuxième phase).

**Tableau 8 :** l'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 (table 08) 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 doses 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'ID<sub>50</sub> a indiqué que l'extrait butanolique était le plus efficace dans la première phase (ID<sub>50</sub> 203±69).

**Tableau 9 :** L'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 (table 09) montrent que au cours de la première phase l'extrait aqueux réduit significativement la réponse nociceptive de formaline aux trois doses : 100 , 200 et 300 mg/kg , l'extrait butanolique et l'extrait d'acétate d'éthyle atténué la réponse

nociceptive seulement à 200 et 300 mg/kg ; dans la deuxième phase l'extrait aqueux et butanolique ont réduit considérablement les quatre doses testés .L'extrait d'acétate d'éthyle exercé son effet seulement à dose 100, 200, 300 mg/kg. La comparaison des valeurs ID50 a indiqué que l'extrait aqueux plus efficace (ID50 262±38 mg/kg au début et 219±89 mg/kg à la phase finale).

**Tableau 10 :** l'effet de divers extraits de *Thymus leptobotryss* 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

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 butanoliques ont été efficaces dans les deux phases ; cependant la fraction d'acétate d'éthyle et l'acide acétylsalicylique 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 ont montré qu'elles 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.

On conclut que 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. Comparaison de leur effet à montrer que *Thymus satureioides* est plus efficace que les 2 autres espèces.

# **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

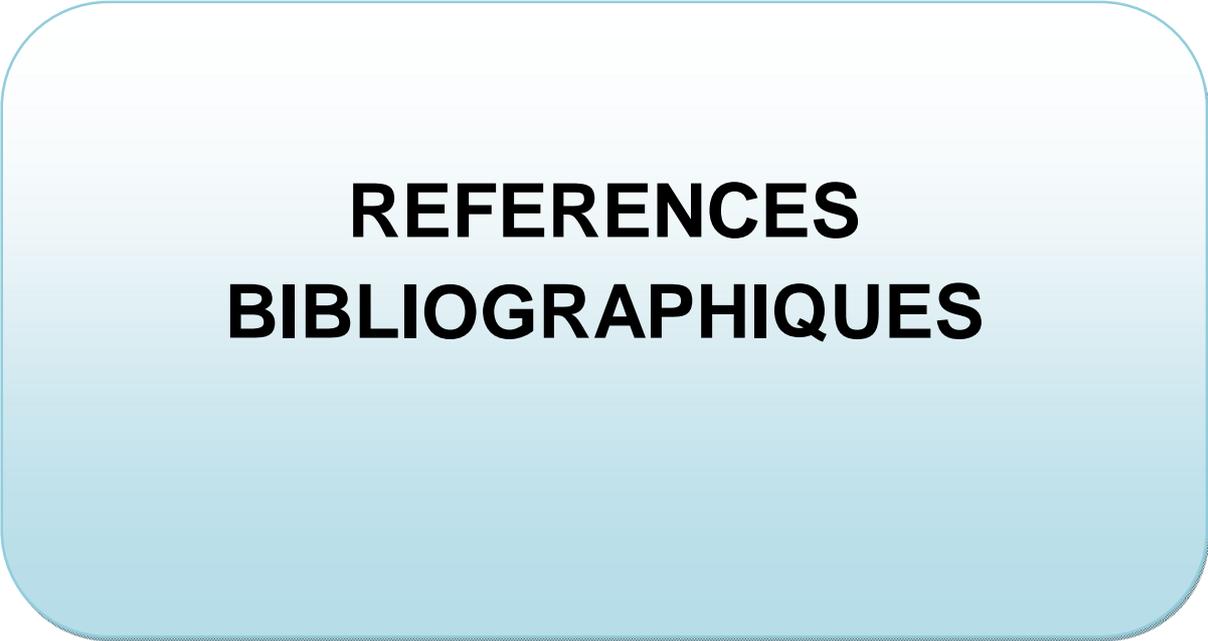
### **Conclusion et perspectives :**

Les plantes médicinales restent toujours la source fiable des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques.(Daoudia. F.2016).

cette étude bibliographique sur l'effet analgésique d'une plante du genre *thymus* approuvé qu'après les travaux expérimentaux sur les souris que les extraits des plante medicinales du genre *thymus* en des principes actifs qui présentent un effet analgésique marqué, confirmant et justifiant les usages populaires de ces plantes pour soulager certaines douleurs.

Les résultats obtenus par l'étude analgésique ont montré que les extraits sont doués d'une activité analgésique importante.

Cependant,davantage d'études cliniques et pathologiques sont nécessaires pour exploiter pleinement le potentiel thérapeutique de cette plante.



**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

### Références bibliographiques :

#### -A-

- **Abdelli W., (2017).** *Caractérisation chimique et étude de quelques activités biologiques des huiles essentielles de Juniperus phoenicea et de Thymus vulgaris.* Thèse de doctorat 3<sup>ème</sup> cycle LMD, Microbiologie Appliquée, Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem, 1-2 ; 15-16 ; 31-35 ; 70-72 ; 80 ; 90 ; 104p.

- **Alamgeer, Mazhar U., Mushtag M.N., Khan H.N., Maheen S., Hayat Malik M.N., Taseer A., Latif F., Tabassum N., Khan A.Q., Ashan H., Khan W., Javed I., Haider A. (2015).** Evaluation of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of Thymus serpyllum Linn. In mice. Polish Pharmaceutical Society, N°01. pp 113-118.

- **Alouche F., Benmeziane S. (2017).** Etude comparative des activités biologiques des huiles essentielles et extraits volatiles (CO<sub>2</sub> supercritique) des plantes aromatiques du genre thymus. Mémoire de master : biochimie appliquée. Bejaia : Université Abderrahmane Mira. P02 ,03.

- **Aydede .M.2017.** Defending the IASP Definition of Pain (en ligne) Published by Oxford University Press 440-441 P

<https://academic.oup.com/monist/article-abstract/100/4/439/4102129>

#### -B-

- **Benayache F. (2013).** Etude phytochimique et biologique de l'espèce thymus numidius poiret. Mémoire de master : chimie organique. Constantine : université de Constantine. P 05,07.

- **Benkhennich A., Hamaidi R. (2014).** Evaluation des activités antioxydantes anti-inflammatoires analgésiques de l'extrait aqueux chloroforme du galium mollugo. Mémoire de master : biochimie appliquée. Bejaia : Université Abderrahmane Mira. P 20.

- **Benmadi Z., Abida H. (2018).** Effet des extraits de thymus vulgaris chez E. Coli responsable des infections uro-génitales. Mémoire de master : microbiologie fondamentale. Mostaganem : université Ibn Badis. P 30-32.

- **Buerge T., Hedrich H., Bullock G .2004.** The Laboratory Mouse. Hans .H .Hannover disponible <http://www.usp.br/bioterio/Artigos/Procedimentos%20experimentais/Handling-3.pdf>

### -C-

- **Charles, D. J. (2012)**. Antioxidant properties of spices, herbs and other sources. Springer Science & Business Media.
- **Charline D. (2018)**. Prise en charge thérapeutique des lomboradiculalgies post-opératoires (en ligne) Thèse pour le Diplôme d'état de Docteur en pharmacie <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/a206a995-0562-4c16-900a-a172a2778f75>
- **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 <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2010/med/pdf/10M21.pdf>

### -D-

- **Delorme T. (2007)**. Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. Le praticien .n°57. 1599-1611 disponible [http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN\\_Bordeaux/Mod\\_6\\_Douleur\\_files/RDP\\_2007%20antalgiques%2066.pdf](http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN_Bordeaux/Mod_6_Douleur_files/RDP_2007%20antalgiques%2066.pdf)

### -E-

- **El habazi K., Ouacherif A., Laroubi A., Aboufatima R., Abbad A., Benharref A., Ziyad A., Chait A., Dalal A. (2008)**. Analgesic Acitivity of three species, Thymus satureioides, Thymus maroccanus and Thymus leptobotrys. African Journal of – MicrobiologyResearch.pp262-267.
- **El hatabi L. (2017)**. Valorisation de carum carvi thymus vulgaris et thymus satureioides trois plantes marocaines aux activités antimicrobiennes et anti-oxydantes et aux propriétés anticorrosives. Thèse de doctorat : chimie organique appliquée. Rabat : université de Mohammed 5. P 29-31
- **Elsevier Masson, Le médecin, le malade et la douleur P Queneau, G Ostermann - 2000 –**

### -F-

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

### -G-

- **Ginseng.** (2013). mr-ginseng.com/thym/.Gong .N, Gong.N, Huang .Q , Chen .Y, Xu . M, Ma .S and Wang .Y . 2014. Pain Assessment Using the Rat and Mouse Formalin Tests. Bio-Protocol n°4,1-7 disponible <http://www.bio-protocol.org/e1288>

### -H-

- **Heredia M.** (2017). La prescription des antalgiques de palier II et III par le médecin de premier recours, chez la personne âgée, vivant au Pays Basque. (En ligne) Thèse pour diplôme d'état de docteur en médecine .Bordeaux : Université du Bordeaux, P8 disponible <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01529438>

### -K-

- **khaldi F.** (2015). Evaluation de l'activité antioxydant et anti inflammatoire des plantes médicinales algériennes Thymus vulgaris, Matricaria recutita Anethum graveolens (en ligne) Mémoire de master : biologie cellulaire et physiopathologie. Constantine : Université frères mentouri Constantine .P1 Disponible

<http://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/biblio/mmf/2015/110-2015.pdf> )

- **Kowalski A.** (2015). Le Médecin généraliste est-il en difficulté face à la douleur des patients cancéreux en Picarde ? Intérêt d'un outil d'aide à la prise en charge de douleur cancéreuse. (en ligne) thèse pour le diplôme de docteur en médecine générale. Amiens : Université de Picardie Jules Verne .20P <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01235822/document>

### -L-

- **Limonier S.** (2018). La Phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie (en ligne) Thèse de Docteur en Pharmacie. Marseille : Faculté de pharmacie Université de Marseille P19 disponible .

[https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01840619 /document](https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01840619/document))

### -M-

- **Mebarki N.** (2010). Thèse de magistère. de chimie, Université M'Hamed Bougara. Boumerdes.

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

## Références bibliographiques

---

- **Messaoudi H., Kada S., Bouriche H., Karnouf N. (2014).** Activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique in vivo des extraits de deux plantes médicinales locales.(en ligne) Mémoire de master : en Biochimie Appliquée . Bejaïa : Université ABDERRAHMANE MIRA- Bejaïa .P9 Disponible .

<http://www.univ-bejaia.dz/dspace/handle/123456789/401/browse?value=Acide+ac%C3%A9tique&type=subject> )

- **MILLERA.L., RICHARDSON C.A., (2011).**Rodent Analgesia. Veterinary Clinics of North America : Exotic Animal Practice. Vol 14, 81-92 disponible [https://www.vetexotic.theclinics.com/article/S1094-9194\(10\)00120-9/abstract](https://www.vetexotic.theclinics.com/article/S1094-9194(10)00120-9/abstract) ).

### -N-

- **Nacib L. (2016).** Etude de l'effet du thymus numidicus sur la néphrotoxicité induite par l'alloxone chez la souris. Mémoire de master : toxicologie xénobiotique et risque toxicologique. Tébéssa : université de tébéssa.P23.

- **Nedjai I., S. (2017).** Activité antimicrobienne des huiles essentielles. Mémoire de master : écologie microbienne. Bejaia : université A. Mira. P02.

### -R-

- **Rogar J. (2008).** Analgesics, Opioids and Opioid 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) )

- **Roux J. P., Nobel V., Barcelli M. et Roux D. (2012).**Atlas de flore de la réserve de chasse et de faune sauvage de Donzère-mondragon (partie vaclusienne).Office national de la chasse et de la faune sauvage/ Conservatoire national botanique méditerranéen de porquerolles, pp 212-282.

### -S-

- **Schnell L. (2018).**Y a-t-il un lien entre les événements de vie difficiles et les douleurs chroniques ?(en ligne) Thèse de doctorat en médecine .Paris : Faculté de Médecine Paris Sud [http://www.sfm.org/download.php?sequence=generateur\\_fiche\\_7ce2f62566c33de5b3757eb98bab1c9e](http://www.sfm.org/download.php?sequence=generateur_fiche_7ce2f62566c33de5b3757eb98bab1c9e)

- **Sultana, B., F. Anwar and M. Ashraf. (2009).** Effect of extraction solvent/technique on the antioxidant activity of selected medicinal plant extracts.Molecules., 14: 2167-2180.

### -T-

- **Taiba I., Boumahrat M., Boulifa A. (2017).** Evaluation de l'activité anti inflammatoire, analgésique, antioxydant et antipyrétique de la plante médicinale Algérienne *SalviaOfficinalis.L.*(en ligne) Mémoire de Master en Toxicologie . Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine, P44 disponible

<https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2017/Evaluation%20de%20l%27E2%80%99activit%C3%A9%20anti%20inflammatoire,%20analg%C3%A9sique,%20antioxydante%20et%20antipyr%C3%A9tique%20de%20la%20plante%20m%C3%A9dicinale%20Alg%C3%A9rienne%20Salvia%20Officinalis.L.pdf>

- **Tamert A., Latreche A., Aouad L., (2017).** Phytochemical Screening and AntimicrobialActivity of Extracts of *Thymus serpyllum* and *Thymus vulgaris* from the Mount of Tessala (Western Algeria). *Pharmacognosie*, **15**: 384-394.

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

- **Touhami A. (2017).** Etudes chimique et microbiologique des composants des huiles essentielles de différents genres *Thymus* récoltées dans les régions de l'est algérien pendant les deux périodes de développement. Thèse de doctorat : Chimie Organique. Annaba : université Badji Mokhtar. P 01-02.

### -V-

- **Vogrig A.(2013).** Synthèse et évaluation d'analgésiques originaux : les inhibiteurs de protéines à domaines PDZ.P47 disponible <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00803458/document>

### -Y-

- **Yakhlef G. (2010).** Etude de l'activité biologique des extraits des de *thymus vulgaris L* et *laurusnobilis L.* mémoire de magister : biochimie appliquée. Batna : université el hadj lakhdar. P01, 02.

### -Z-

- **Zeghib A. (2013).** Etude phytochimique et activités antioxydant, antiproliférative, antibactérienne et antivirale d'extraits et d'huiles essentielles de quatre espèces endémiques genre *Thymus*. Thèse de doctorat en sciences, chimie organique, Université de Constantine 1,2-10p