



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



Université Larbi Tébessi-Tébessa

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

Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

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

Présenté par :

MME. SAIDI ASMA

Melle. KHALFI SANA

Devant le jury :

Dr. BELGUENDOZ Karima MAA

U. de Tébessa

Présidente

Dr. SENOUSI Asma

MAA

U. de Tébessa

Examinatrice

Dr. ZEGHIB Assia

MCA

U. de Tébessa

Promotrice

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

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme 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 anti-inflammatoire de plantes médicinales du genre Thymus chez un modèle biologique (souris)

Présenté par :

MME. SAIDI ASMA

Melle. KHALFI SANA

Devant le jury :

Dr. BELGUENDOUZ Karima MAA

U. de Tébessa

Présidente

Dr. SENOUSSI Asma

MAA

U. de Tébessa

Examinatrice

Dr. ZEGHIB Assia

MCA

U. de Tébessa

Promotrice

Date de soutenance : 24/06/2020

Note :

Mention :



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

« وَقَالُوا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ »

سورة الاعراف: الآية 43

ملخص

عدد المركبات الكيميائية النباتية الموجودة في المملكة النباتية كبير جدا ونطاق نشاطها كذلك. بعض هذه المركبات الكيميائية النباتية لها خصائص مضادة للالتهاب.

الزعر هو نبات طبي ينتمي الى عائلة *lamiacée* معروف بخصائص علاجية مختلفة حيث ن الهدف من دراستنا هو تقييم النشاط المضاد للالتهاب الذي يقوم به هذا النبات الطبي.

أظهرت الدراسات الحديثة ان الأنواع الزعرية لها استطاعة قوية مضادة للجراثيم، الفطريات، الفيروسات، الطفيليات، الاكسدة والالتهابات والباحثون مهتمون كثيرا باخر نشاط.

الكلمات المفتاحية: الزعر، المواد الكيميائية النباتية، مضاد للالتهاب.

Abstract

The number of phytochemical compounds found in the plant kingdom is very large, and their spectrum of activity is just as large. Some of these phytochemical compounds have anti-inflammatory properties.

Thymus is a medicinal plant belonging to the family Lamiaceae known for various therapeutic properties. The objective of our study is to evaluate the anti-inflammatory activity of a medicinal plant Thymus.

Recent studies have shown that Thymus species have strong antibacterial ,antifungal ,antiviral, antiparasitic, spacomolitic and potent antioxidant and anti-inflammatory powers and researchers are very interested in the latest activity.

Keywords:Thymus, phytochemical compounds, anti-inflammatory activity

Résumé

Le nombre de composés phytochimiques, trouvés dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoires

Thymus est une plante médicinale appartenant à la famille des Lamiacées connue par des propriétés thérapeutiques variées. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de cette plante.

Des études récentes ont montré que les espèces de *Thymus* ont de forts pouvoirs antibactériens, antifongiques, antiviraux, antiparasitaires, spasmolytiques et antioxydant. et anti-inflammatoires puissants et les chercheurs s'intéressent beaucoup sur la dernière activité.

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

Dédicaces

Mes dédicaces vont de tout cœur à ceux qui ont fait ma force :

A mes parents Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux. Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi

A mon très cher mari, qui était toujours avec moi dans mes beaux et mauvais moments, qui m'a aidé sans plainte, merci beaucoup à toi Fawzi, merci, pour ton patience, ton soutien, et tes nombreux encouragements. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

A mes frères

Mohamed, Jihad, et Mourad et le fils de ma sœur Ali el mokhetar

Ames très chères sœurs

Nour el houda, Sana, Nabila, nardjess, salsabil

A ma seule tante

MAYCHA et son mari Hassen et leur enfants

A ma belle-mère et ses filles

Tante djemaa, Asya, Mofida

A tous les membres de ma famille Saïdi, petits et grands

A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation

A toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment, et tous ceux

Qui m'ont aidé de près ou de loin

Asma

Dédicaces

Je dédie ce travail

A la lumière de mes yeux: Mes parents

A mon père,

Mon plus haut exemple et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les bras. Pour son enseignement continu à m'inculquer les vraies valeurs de la vie et pour ses précieux conseils.

J'espère que ce mémoire sera à la hauteur de tes attentes et qu'il soit l'accomplissement de tous tes efforts.

A ma mère,

MAMA, le symbole de la bonté, la source de tendresse, Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte

Là où je suis arrivée aujourd'hui c'est à vous MES CHERS PARENTS que je le dois, que Dieu vous garde.

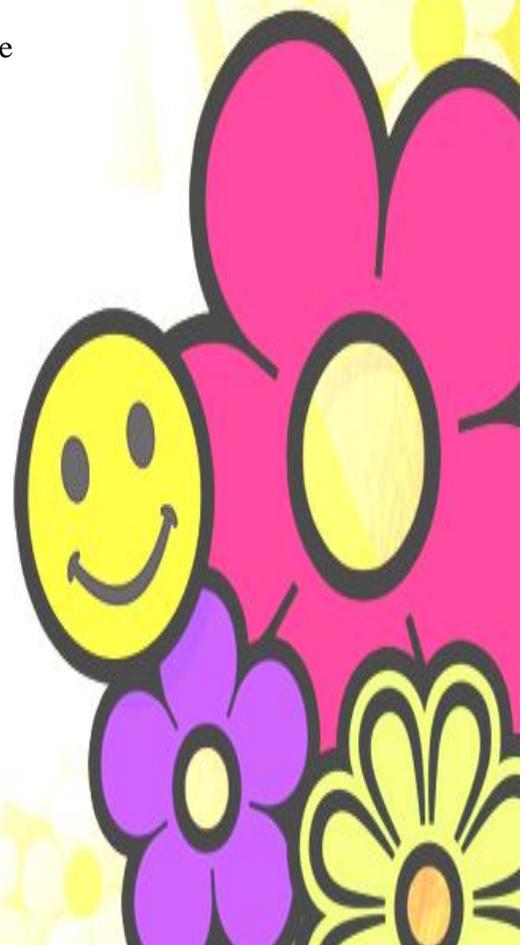
A mes chers frères : **SABRI, MAHDI, EL HASSAEN, ISLAM, ABED EL RAHEMAN** pour vous exprimer toute mon affection

A ma tendre et chère belle-sœur : **ASMA**, pour sa bonté, sa générosité de cœur et son aide si précieuse qui a rendu possible la soutenance de ce mémoire

A mon oncle **FARHAT** et sa femme **RACHIDA** pour l'encouragement et l'aide pour réaliser ce travail.

A tous mes oncles et mes tantes surtout tante **kamela**, Mes amis et collègues et tous ceux et toutes celles que j'ai involontairement omis de citer et qui n'en demeurent pas moins chers.

Sana



Remerciements



Nous remercions tout d'abord **ALLAH** tout puissant de nous avoir donné la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce mémoire.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre promotrice Mme **ZEGHIB Assia**, pour nous avoir honoré d'accepter de nous diriger et nous aider tout au long de la réalisation de ce mémoire, pour aussi ses conseils, ses commentaires, sa bienveillance. Pour monsieur **HOUAM Abd Errahim**, pour sa grande disponibilité et pour son aide jusqu'à la fin.

A Mme **BELGUENDOZ Karima**, pour avoir accepté de présider le jury. Sensible à l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Nous vous prions de croire en notre éternel respect et nos sincères gratitudee.

A Mme **SENOUSSI Asma**, pour nous avoir honoré d'examiner ce travail, nous vous sommes très reconnaissantes de votre présence, et nous vous adressons nos vifs remerciements.

Enfin mais pas en dernier, nous remercions nos amis et tous ceux qui nous ont apporté leur aide, de près ou de loin, afin de réaliser notre projet de fin d'études.



N	Tableau	Pages
1	Localisation de quelques espèces de thymus en Algérie	7
2	Différents leucocytes intervenant au cours de la réponse inflammatoire	21
3	Les médiateurs de l'inflammation	23
4	Exemples de maladies liées à l'inflammation	26
5	Quelques exemples de plantes médicinales douées d'activité anti - inflammatoire.	28

N	Figure	Pages
1	Aspect morphologiques de <i>Thymus</i>	6
2	Répartition géographique des espèces de thym dans le monde	7
3	Protocole de préparation d'extrait méthanolique par macération.	11
4	la réponse inflammatoire	16
5	Les Signes cliniques de l'inflammation	17
6	Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë	19
7	Phase d'amplification	20
8	Processus de résolution et de réparation tissulaire	21
9	les médiateurs de l'inflammation	23
10	Schéma représentant l'action des AIS et AINS	27

μ mol: Micromoles

HE : l'huile essentielle

MeOH : Méthanol

g : gramme.

ml : millilitre.

°C : Degré Celsius

h : heures.

UAE : Extraction assisté par ultrasons

EAM : Extraction assiste par macération

KHz : kilohertz

MHz : Mégahertz

EM: Extrait par macération

EU: Extrait par ultrasons

min : minute

mm : millimètre.

%: Pourcentage

R: le rendement

Mext : masse de l'extrait après évaporation du solvant

Méch: la masse sèche la plante

CAM : les molécules d'adhésions cellulaires

TNF α : Tumor Necrosis Factor

PAF : Platelet activating factor

H₂O₂, O₂I : toxiques de l'oxygène

HOCL : l'acide hypochloreux

NO : secrètent toxique

HSP : heat shock proteins

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

COX : la cyclo-oxygénase

AIS : Anti-inflammatoires stéroïdiennes

µL: microlitre.

s : Seconde

AA : acide acétique

Kg :kilogramme.

mg : milligramme.

PNNs : Les polynucléaires neutrophiles

ملخص

Abstract

Résumé

Dédicaces

Remerciements

Liste des figures

Liste des tableaux

Abréviation et symboles

Table de matières

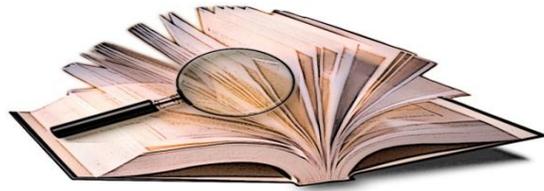
INTRODUCTION

Première partie: Synthèse Bibliographique

Chapitre 1 : Aperçu bibliographique sur le genre <i>Thymus</i>	3
I. Généralité sur les plantes médicinales :.....	4
II. Généralité sur la famille des lamiacées :.....	4
II. genre <i>Thymus</i>	5
III.1. Présentation Historique et botanique.....	5
III.2. classification taxonomique.....	6
III.3. Distribution géographique :.....	7
III.4. Propriétés du <i>Thymus</i>	9
III.5. Principes actifs du <i>Thymus</i>	9
III.6. utilisations du <i>Thymus</i>	10
I.7. Méthodes d'extraction.....	10
III.7.1. Extraction assistée par macération (EAM).....	11
III.7.1.1. Principe	11

III.7.1.2.Mode d'opération.....	11
III.7.2. Extraction assisté par ultrasons (EAU).....	13
III.7.2.1. Principe.....	13
III.7.2.2.Mode d'opération	13
III.9. Détermination de rendement	14
Chapitre 2 : Aperçu bibliographique sur l'activité anti-inflammatoire	15
I. Inflammation.....	16
I.1. Définition.....	16
I.1.1. Signes cliniques de l'inflammation:.....	16
I.2.réaction inflammatoires	17
I.3. causes d'inflammation.....	18
I.4.Types d'inflammation	18
I.4.1. Inflammation aigue	18
I.4.1.1.Phase vasculaire (Réaction vasculo-exsudative)	19
I.4.1.2.phase cellulaire (amplification)	19
I.4.1.3. Phase de résolution.....	20
I.4.2.Inflammation chronique	21
I.5.Cellules impliquées dans l'inflammation	21
I.6. Médiateurs de l'inflammation :.....	22
I.7.conséquences de l'inflammation	24
I.7.1. Dénaturation protéique.....	24
I.7.2. Lyse du lysosome.....	25
I.8.pathologies inflammatoires.....	26
I.9. Anti-inflammatoires	27
I.9.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).....	27
I.9.2. Anti-inflammatoires stéroïdiennes (AIS) ou glucocorticoïdes.....	27
I.9.3. Anti-inflammatoires d'origine végétal.....	28

I.10. Activité Anti- inflammatoire in vivo	29
I.10.1. Induction de l'œdème de par La carragénine	29
I.10.2. Induction de l'œdème de l'oreille par le xylène	29
I.10.3. Induction de l'inflammation colique par l'acide acétique	29
Chapitre 3 : Effet anti-inflammatoire de plantes médicinales du genre <i>Thymus</i> chez un modèle biologique (souris)	30
I. L'effet anti-inflammatoire des huiles essentielles des plantes de genre <i>Thymus</i>	31
I.1. <i>Thymus vulgaris</i>	31
I.2. <i>Thymus fontanesii</i>	31
II .L'effet anti-inflammatoire des extraits des plantes de genre <i>thymus</i>	31
II.1. <i>Thymus praecox</i> subsp. <i>skorpilii</i> var. <i>skorpilii</i>	31
II.2. <i>Thymus atlanticus</i>	32
II.3. <i>Thymus linearis</i>	32
CONCLUSION	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	35



INTRODUCTION

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme à diverses agressions, son traitement actuel fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Malgré l'efficacité de ces molécules, elles présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation à long terme (**Rahmani et al., 2016**).

Pendant des siècles, les plantes médicinales ont joué un rôle important dans le traitement de diverses maladies (**Upasani et al., 2018**). Elles continuent de fournir à l'humanité de nouveaux remèdes. Il est donc important d'explorer les plantes médicinales pour leur sécurité, leur qualité, leur toxicité et leur efficacité. Les chercheurs s'intéressent beaucoup à l'étude de ces plantes dans le but d'isoler de nouveaux médicaments naturels et actifs pour la médecine moderne (**Nemudzivhadi et Masoko, 2014**).

Notre plante d'étude est une plante *Thymus* appartenant à la famille des Lamiacées, d'une large adaptation dans tout type de milieu et abondamment utilisée dans la médecine traditionnelle. Elle a des multiples propriétés antiseptiques, anti-inflammatoires et vermifuges (**Hazzit et al., 2007**).

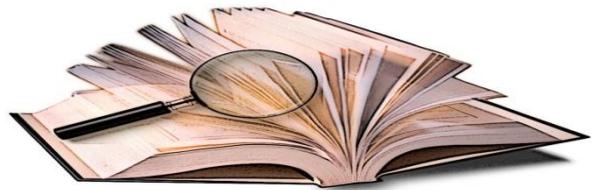
Notre travail sera réparti en trois chapitres :

Le premier chapitre aborde une étude bibliographique préalable réalisée sur les plantes médicinales, la plante étudiée *Thymus* et leur famille lamiacées.

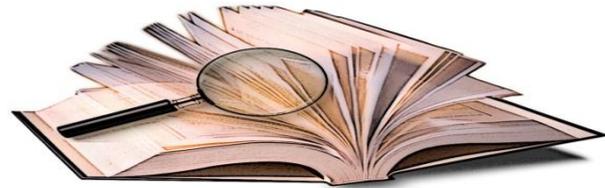
Le deuxième chapitre comporte une revue bibliographique sur l'inflammation et l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire.

Le dernier chapitre est consacré à l'effet anti-inflammatoire de plantes médicinales du genre *Thymus* chez un modèle biologique (souris).

Notre travail s'achève par une conclusion.



REVUE BIBLIOGRAPHIQUE



Chapitre 1 : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*

I. Généralité sur les plantes médicinales :

Les plantes médicinales regroupent toutes les plantes dont l'un de leurs organes contient une ou des substances chimiques qui sont destinées à produire une activité pharmacologique. Elles représentent la forme la plus ancienne et la plus répandue de médication (**HALBERSTEIN, 2005**)

Actuellement grâce ou progrès scientifique considérables enregistrés depuis la fin du XIXème siècle (technique d'analyse et extraction... etc.) les plantes médicinales constituent des ressources inestimables qui ont été utilisées pour trouver de nouvelles molécules nécessaire à la mise au point de futurs médicaments (**Gurib-Fakim, 2006 ; Harrar ,2012**).

II. Généralité sur la famille des lamiacées :

La famille des lamiacées est l'une des familles les plus utilisées comme source mondiale d'épices et d'extrait à fort pouvoir antimicrobien, antifongique, anti-inflammatoire et antioxydant. (**Gherman et al. 2000; Djeddi et al ., 2015**) .Cette famille comprend près de 6700 espèces, regroupées dans environ 250 genres. (**Miller et al, 2006**). Un très grand nombre de genres de la famille des Lamiacées sont des sources de terpenoïdes, flavonoïdes et iridoïdes glycosyles. (**Botineau, 2010**).Les labiées sont des arbustes, sous arbrisseaux, ou plantes herbacées, en général, odorantes reproducteurs d'huiles essentielles largement répandu autour du monde et dans tout type de milieu (**Zeghib, 2013**).

Les plantes de cette famille sont à tiges quadrangulaires, feuilles en général opposées sans stipules. Fleurs pentamères en général hermaphrodites. Calice (les sépales) à cinq divisions. Corolle (les pétales) en général bilabée longuement tubuleuse constituée de 4-5 lobes subégaux ou à une seule lèvre, lèvre inférieure trilobée, la supérieure bilobée. Les étamines sont quatre, la cinquième nulle ou très réduite, parfois deux étamines et deux staminodes. Ovaire super à carpelles originellement biovulés, ensuite uniovulés par la constitution d'une fausse cloison (**Soto et al, 2006**). Ces plantes sont originaires des régions ensoleillées du bassin méditerranéen ou de climats tropicaux) (**Hilan et al, 2011**).

Cette famille est une importante source d'huiles essentielles d'infusion et d'antibiotiques pour l'aromathérapie, la parfumerie et l'industrie des cosmétiques, on y rencontre beaucoup

d'espèces cultivées comme plantes condimentaires (sauge, thym, basilic, menthe, etc...) on y trouve aussi des plantes ornementales (sauge, lavande, etc ...) (**Lambinon et al, 2014**).

II. genre Thymus

III.1. Présentation Historique et botanique

Le nom Thymus vient probablement du latin "Thymus" qui signifie «parfumé» 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**).

Les plantes du genre Thymus sont des arbustes perpétuels herbacés avec des racines ligneuses, elles peuvent atteindre une hauteur de 45 cm (2 pieds). Les tiges sont verticales, les branches sont persistantes, les feuilles sont aromatiques et recouvertes de glandes et les fleurs sont colorées avec une couleur violette pâle à deux lèvres avec un calice glandulaire (**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 (**Bellakhdar, 1997**).

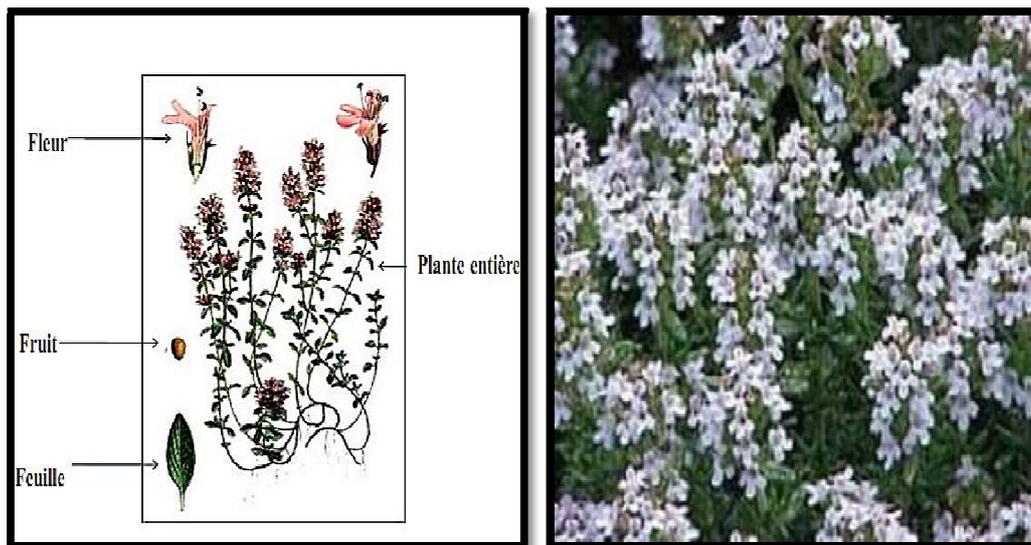


Figure.01 :Aspect morphologiques de *Thymus* (Iserin, 2001).

III.2. classification taxonomique

Le *Thymus* est un genre de plantes (couramment appelées *thym* ou *serpolet*) de la famille de Lamiacées. Ce sont des plantes rampantes ou en coussinet, portant des petites fleurs rose pâle ou blanches. (Zghibe ,2013).

Classification	
Règne	Plante (végétale)
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopside
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre'	<i>Thymus</i>

III.3. Distribution géographique :

Dans le monde: il existe près de 350 espèces de Thym réparties entre l'Europe, l'Asie de l'ouest et la méditerranée. 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 (**Mebarki, 2010**).

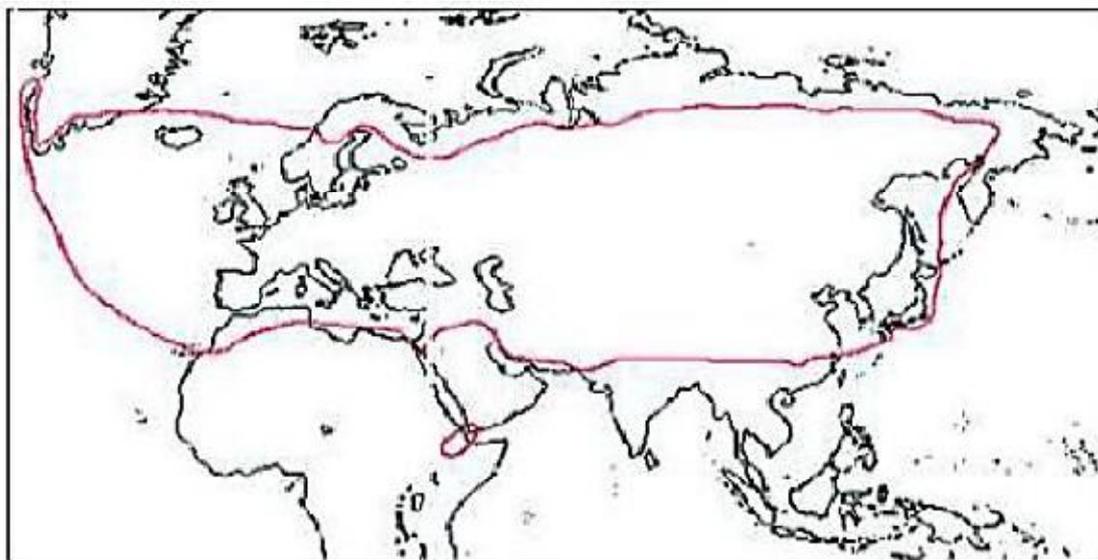


Figure 02 : Répartition géographique des espèces de Thym dans le monde (**Morales, 1997**)

Le Thym est maintenant très cultivé au Portugal, France, Allemagne, Espagne, Italie, Algérie, Maroc, Tunisie, Egypte, Turquie, Chine, Russie, Angleterre et les Etats-Unis d'Amérique (**Wilson, 2002; Raghavan, 2006**).

En Algérie: L'Algérie est connue par sa richesse en plantes médicinales en regard de sa superficie et sa diversité bioclimatique.

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

Espèces	Découverte par	Localisation	Nom local
Thymus Capitatus	Hoffman et Link	Rare dans la région de Tlemcen	Zaateur
Thymus Fontanesii	Boiss et Reuter	Commun dans le Tell, Endémique Est Algérie-Tunisie.	Zaateur

Thymus Commutatus	Battandier	Endémique Oran.	-
Thymus Numidicus	Poiret	Assez rare dans le sous secteur de l'atlas tellien ; la grande et la petite Kabylie ; de Skikda à la frontière tunisienne et tell constantinois.	Tizaatarte
Thymus Guyonii	Noé	Rare dans le sous secteur des hauts plateaux algérois, oranais et constantinois.	-
Thymus Lancéolatus	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.	zaateur
Thymus Pallidus	Coss	Très rare dans le sous secteur De l'atlas saharien et constantinois.	Tizerdite
Thymus Hirtus	Willd	Commun sauf sur le littoral.	Djertil hamrya
Thymus Glandulosus	Lag	Très rare dans le sous secteur des hauts plateaux algérois.	-

Thymus Algériensis	Boiss et Reuter	Très commun dans le sous secteur des hauts plateaux algérois et oranais	Djertil Zaitra
Thymus Munbyanus	Boiss et Reuter	Endémique dans le secteur nord algérois	Djertil

III.4. Propriétés du thymus

- Propriétés anthelminthiques (Al-Bayati, 2008)

- Propriétés antioxydants (Takeuchi et al, 2004 ; Golmakani et Rezaei, 2008) en raison de ces propriétés, le Thym est utilisé comme un conservateur afin de prolonger la durée de conservation des poissons et durant leur stockage (Selmi et Sadok, 2008).

- Assaisonnement des aliments et des boissons. (Bazylo et Strzelecka, 2007).

- Antiseptique, désinfectant dermique et un spasmodique bronchique dont il est indiqué pour traiter les infections des voies respiratoires supérieures. (Bazylo et Strzelecka, 2007).

- Les principaux constituants du Thym montrent des propriétés vermifuges et vermicides (Bazylo et Strzelecka, 2007).

- 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) (Jimenez-Arellanes et al, 2006).

III.5. Principes actifs du thymus

- ✓ **Les acides phénoliques:** acide caféique (Cowan, 1999), acide rosmarinique (Takeuchi et al, 2004).
- ✓ **Les flavonoïdes:** hespéridine, eriotrécine, narirutine (Takeuchi et al, 2004), lutéoline (Bazylo et Strzelecka, 2007).
- ✓ **Les polyphénols:** tannin (Özcan et Chalchat, 2004).
- ✓ **Les huiles essentielles .**

III.6.utilisations du thymus

Le Thym est une plante médicinale largement utilisée pour ses propriétés illimitées même dans les domaines agro- alimentaires et industrielles (cosmétique).

En phytothérapie:

- Le Thym est un stimulant digestif utile dans le manque d'appétit et la digestion pénible **(Guy, 2005)**.
- C'est un antiseptique de l'intestin et des bronches, cholagogue, balsamique et expectorant. En infusion, il combat la coqueluche et la toux **(Colette Keller, 2004)**.
- Les propriétés anti-âge et antioxydantes du Thym ont été mises en évidence, par les scientifiques. **(Takeuchi et al, 2004 ; Golmakani et Rezaei, 2008)**.
- Il possède des propriétés vermifuges, antivirales, antifongiques, anti-inflammatoires et antibactériennes. **(Jiminez-Arellanes et al, 2006)**.
- L'huile essentielle de Thym inhibe la croissance de cellules cancéreuses humaines.

(Sertel et al, 2011).

Dans l'agro-alimentation :

- Les huiles essentielles (H.E) de Thym sont très efficaces contre les moisissures responsables de la détérioration des denrées alimentaires lors de leur stockage **(Sahr et Nielson, 2003)**.
- Il est utilisé comme épice et condiment dans les produits alimentaires **(Zghib, 2013)**.

En cosmétique :

- Le Thym est largement utilisé dans les produits cosmétiques (bains de bouche déodorants, les huiles de massage lotions et shampoos) **(Kluczynska, 2001)**.

I.7.Méthodes d'extraction

L'extraction veut dire la séparation des parties actives de tissus végétaux ou animaux des composants inactifs ou inertes à l'aide de solvants sélectifs, traditionnellement l'eau, les huiles végétales ou les graisses animales. Les produits ainsi obtenus sont relativement impurs sous forme de liquides, semi-solides ou poudres exclusivement destinés à un usage oral ou externe. Il s'agit de préparations connues comme les tisanes et les huiles médicinales **(HANDA, 2008)**.

Dans cette étude, l'extraction est effectuée par l'utilisation un solvant organique à polarité Méthanol (MeOH) par deux méthodes d'extraction ont été requises pour l'extraction des principes actifs à partir une plante.

III.7.1. Extraction assiste par macération (EAM)

III.7.1.1. Principe

La macération est la méthode d'extraction solide-liquide la plus simple. Elle consiste en la mise en contact du matériel végétal avec le solvant sans ou avec agitation, L'opération bien que généralement longue et a rendement souvent médiocre, est utilisée dans le cas d'extraction de molécules thermosensibles (**LEYBROS et FREMEAUX, 1990**).

III.7.1.2.Mode d'opération

La macération consiste à émerger 20g de poudre d dans 200 ml de méthanol pendant 24 heure à température ambiante, Ensuite la filtration est réalisée sur papier filtre et le solvant a été récupéré du filtrat par évaporation dans un rotavapor type Buchi R200, à une température de 55°C. L'extrait obtenu a été conservé au 4°C jusqu'à l'utilisation (**REBAYA et al , 2015**) (Figure 3).

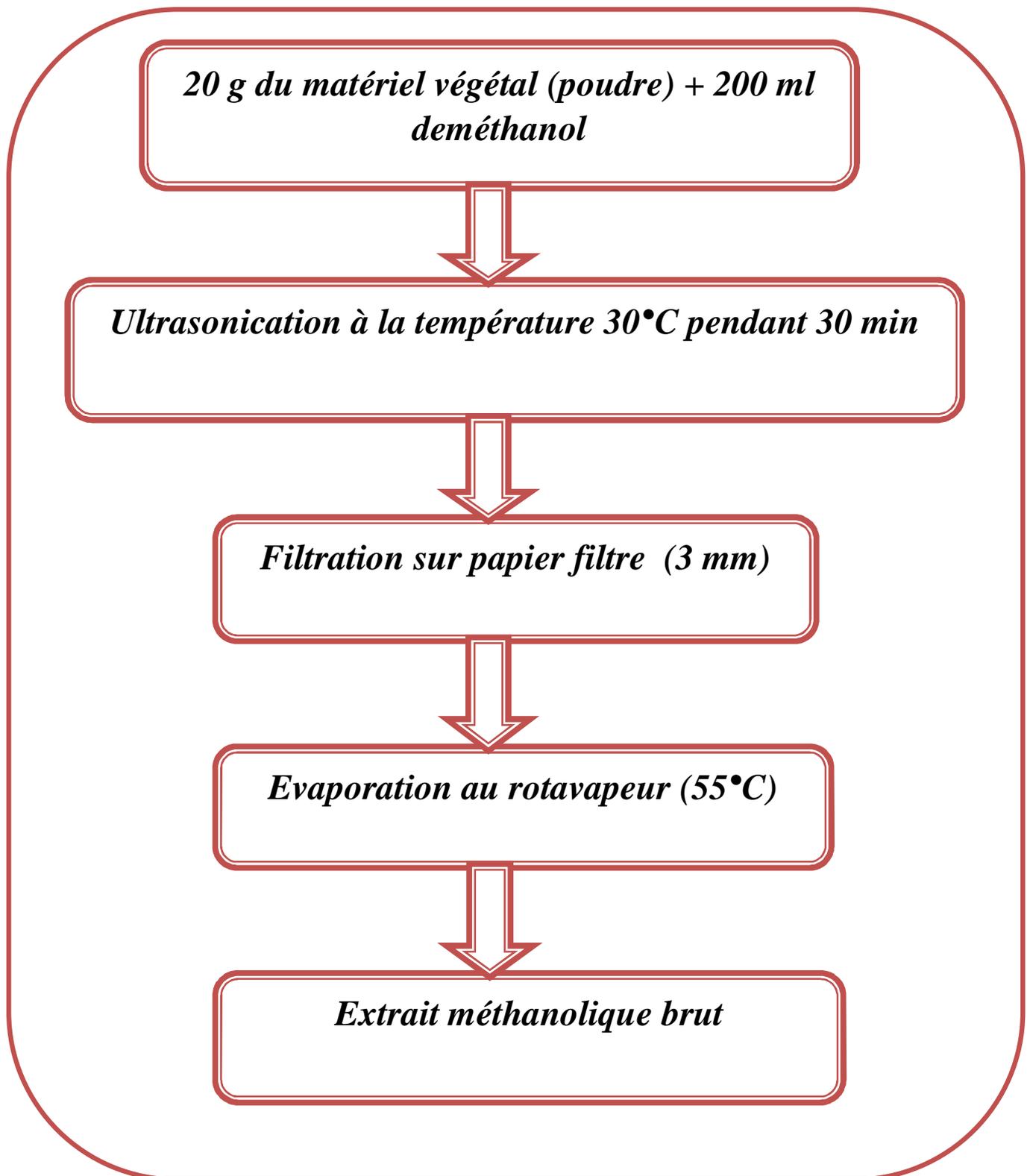


Figure 03 : Protocole de préparation d'extrait méthanolique par macération.

III.7.2. Extraction assisté par ultrasons (EAU)

L'UAE est une technique peu onéreuse, utilisable avec n'importe quel type de solvant et simple à mettre en place. En effet, l'extraction peut être réalisée de manière très simple en utilisant un bain à ultra-sons, ce qui par ailleurs permet d'effectuer plusieurs extractions simultanément ou via une sonde ultrasonore combinée à un agitateur (VINATORU et al, 1997).

III.7.2.1. Principe

Les ultrasons sont des ondes sonores qui génèrent des vibrations mécaniques dans un solide, un liquide ou un gaz. Elles sont principalement caractérisées par leur fréquence (15 kHz-500 MHz) (SANTOS et al, 2009). À la différence des ondes électromagnétiques, les ondes sonores peuvent se propager dans une matière (BENAMOR, 2008). Dans un milieu liquide, la propagation des ondes va générer des cycles successifs de compression (haute pression) et de raréfaction (basse pression) (WANG et WELLER, 2006). Les séries de ces cycles de compressions et de raréfactions créent une pression acoustique. Au cours du cycle de basse pression, les ondes ultrasonores créent des petites bulles de cavitation dans le liquide (SUSLICK, 1998). Ces bulles vont croître pendant les phases de raréfaction et diminuer pendant les phases de compression. La répétition de ces cycles va conduire à l'implosion des bulles de cavitation, libérant ainsi une grande quantité d'énergie (PETRIER et al, 2008).

Lorsque les bulles de cavitation sont formées à proximité d'une surface solide elles deviennent asymétriques, et l'implosion qui en résulte produit des jets de liquide projetés à très grande vitesse vers la surface du solide, ainsi qu'une augmentation locale de la température et de la pression. Dans le cas d'une matrice végétale, ces jets de liquides vont percer les parois végétales et permettre ainsi la libération des molécules dans le milieu liquide (WANG et WELLER, 2006).

III.7.2.2. Mode d'opération

On met 20g de poudre végétale avec 200 ml de méthanol puis on le met dans bain ultrasonique pendant 30 min. Après la filtration on met notre extrait dans un rotavapeur de type Buchi R-200, à une température de 55°C, afin d'obtenir l'extrait brut (KHOSRAVI et al, 2013).

III.9. Détermination de rendement

Le rendement des extraits a été calculé par la formule suivante:

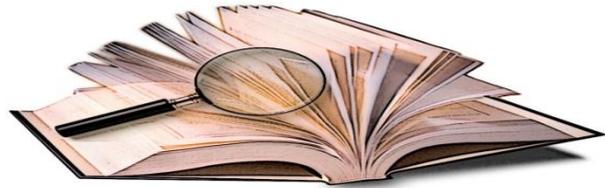
$$\mathbf{R (\%) = 100 M_{ext}/M_{éch.}}$$

Où :

R: est le rendement en %;

M_{ext}: est la masse de l'extrait après évaporation du solvant en g;

M_{éch}: est la masse sèche la plante en g (**FALLEH et al. 2008**).



Chapitre 2 : Aperçu bibliographique sur l'activité anti-inflammatoire

I. Inflammation

I.1. Définition

L'inflammation est un mécanisme physiologique de défense de l'hôte contre l'invasion par des agents pathogènes. Cependant, elle peut avoir des effets néfastes si elle n'est pas régulée. Elle est accompagnée par la production de divers médiateurs inflammatoires tels que les cytokines, les leucotriènes et les prostaglandines (Noack *et al*, 2018). En outre, les cellules inflammatoires peuvent produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de nitrogène qui peuvent déclencher des réactions d'oxydation toxiques, conduisant à des lésions tissulaires (Majdalawieh et Fayyad, 2015). L'inflammation se présente sous deux formes, aiguë ou chronique (Xu et Larbi, 2017).

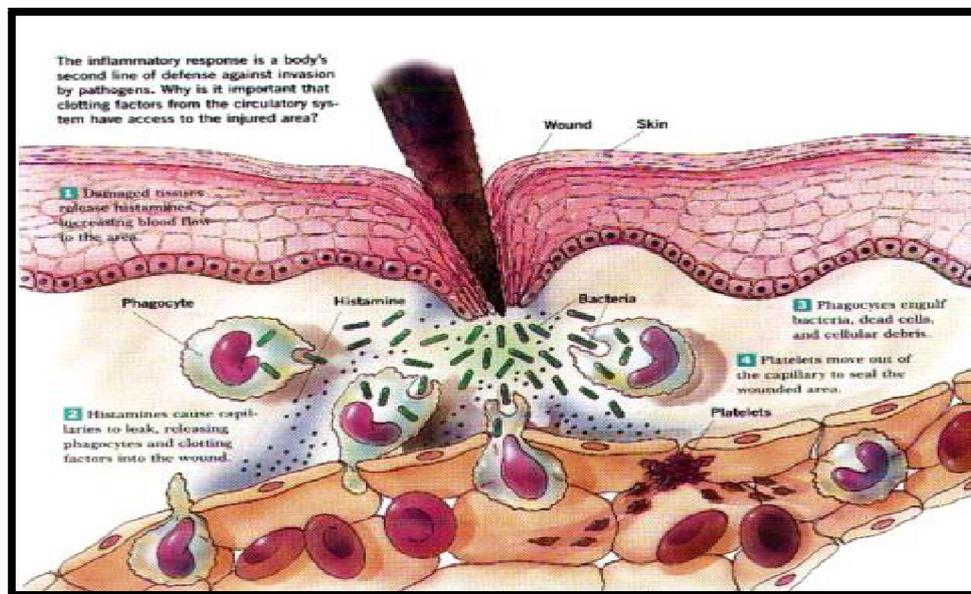


Figure04 : la réponse inflammatoire (Malik ,2007)

I.1.1. Signes cliniques de l'inflammation:

Elle est cliniquement définie comme un processus physiopathologique caractérisé par la rougeur, l'œdème, la fièvre, la douleur et la perte de fonction (AitEICadietal, 2012).



Figure05 : Les Signes cliniques de l'inflammation (**Figaro-santé, 2015**)

I.2.réaction inflammatoires

En réponse à une blessure, une infection ou un stress, les tissus mettent en œuvre toute une batterie de signaux dont la finalité est réparation du dommage causé et le rétablissement de l'homéostasie perturbée (**Coussens, 2002 ; Calvano, 2005 ; Gurtner, 2008**).

Au cours du processus de l'inflammation peut avoir de conséquences délétères, surtout, lorsqu'elle passe à la chronicité (**Medzhitov, 2008**). Il y a d'abord à la fois activation et migration dirigées de différents types de leucocytes (neutrophiles, éosinophiles et monocytes) depuis la lumière veineuse vers les sites qui ont été agressés, et activation des mastocytes et des plaquettes. Les neutrophiles sont les premiers attirés vers le site à réparer par un quadruple mécanisme incluant, l'activation de molécules endothéliales permettant l'adhésion des cellules de la circulation, l'activation par des cytokines leucocytaires de facteurs chimiotactiles (les intégrines), l'immobilisation des neutrophiles sur la surface endothéliale par les intégrines, enfin la migration des neutrophiles à travers l'endothélium. Les monocytes vont ensuite migrer sous l'influence d'une autre catégorie de cytokines et se différencier en macrophages, lesquels deviennent la source principale de facteurs de croissance et de cytokines. Les mastocytes deviendront source de différents médiateurs de l'inflammation, dont l'histamine, plusieurs cytokines et des protéases liées aux protéoglycanes et à des médiateurs lipidiques. L'activation des plaquettes et la formation de fibrine vont permettre la formation d'un caillot hémostatique (**Swynghedauw, 2009**).

I.3. causes d'inflammation

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme à diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique ou infectieuse. Les principales causes de l'inflammation (Ndiaye et al, 2006) sont :

- **L'infection par des agents pathogènes:** toxines bactériennes, virus, parasites et champignons (Revillard, 2001 ; Rousselet et al. 2005).
- **Les agents physiques:** chaleur, froid, traumatisme et l'irradiation par les rayons UV, X, ou Y (Revillard, 2001 ; Rousselet et al. 2005).
- **Les agents chimiques et métaboliques:** minérales, organiques ou biologiques (Revillard, 2001). Parmi eux, on peut citer le carragénine

I.4.Types d'inflammation

I.4.1. Inflammation aigue

L'inflammation aigue est la réponse immédiate de quelques jours à quelques semaines, d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Elle se traduit par quatre symptômes cardinaux: œdème, rougeur, douleur et chaleur. Cependant, un échec dans la résolution provoque une infiltration incontrôlée et persistante des cellules inflammatoires, conduisant ainsi à la progression en inflammation chronique (Khanna et al, 2010; Lee et Surh, 2012 ; Rathinam et Fitzgerald, 2016) (Figure 6). La réponse inflammatoire aiguë se déroule en trois phases :

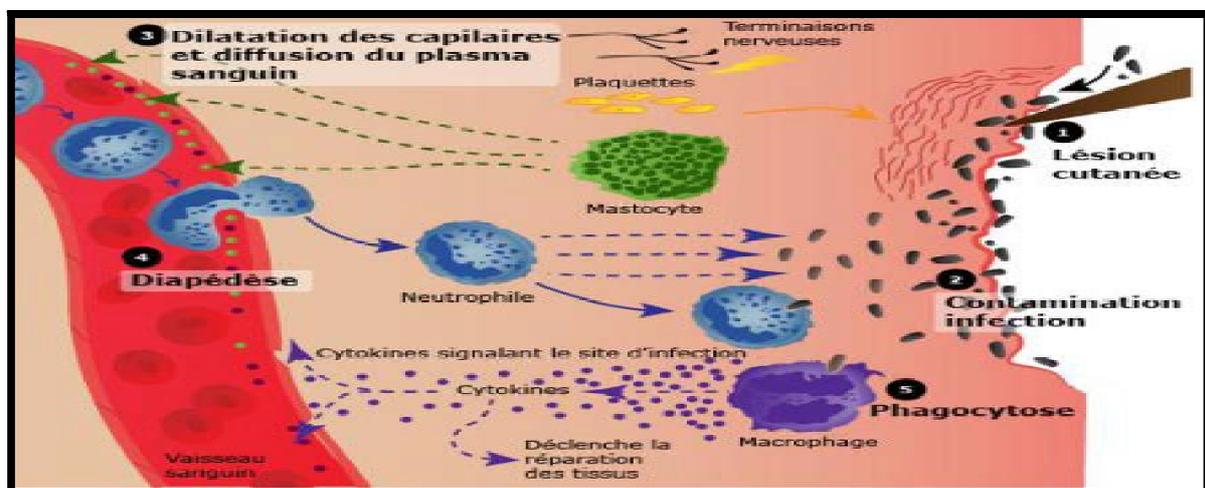


Figure06 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë (Patrice, 2014)

I.4.1.1.Phase vasculaire (Réaction vasculo-exsudative)

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

- **Congestion active** : à l'issue de l'agression tissulaire apparaît très rapidement une congestion active qui correspond à une modification du calibre vasculaire après une brève vasoconstriction. Elle consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire au niveau de la zone atteinte (**Carl et carole, 2010**).
- **L'œdème inflammatoire** : résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine (**Rousselet et al , 2005**).
- **Diapédèse leucocytaire** : la diapédèse leucocytaire est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 première heures), puis, un peu plus tard (en 24 à 48 heures), les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires (**Carl et carole, 2010**).

I.4.1.2.phase cellulaire (amplification)

Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire (**Rousselet et al, 2005**). Cette étape implique un recrutement cellulaire, avec un afflux de leucocytes polymorphonucléaires, une activation des cellules résidentes des tissus agressés et une libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoire (**Barnig, 2016 ;Ravat et al., 2011**). Elle dépend largement de la production locale de cytokines possédant une activité chimio-attractante et les chimiokines qui exercent leur activité sur les PNN(IL-8) ou les monocytes-macrophages et les lymphocytes, ce qui rend difficile l'identification des propriétés de chacune in vivo. Ceci explique également la variabilité de la réponse inflammatoire selon le type d'agression (**Cynober, 2000**).

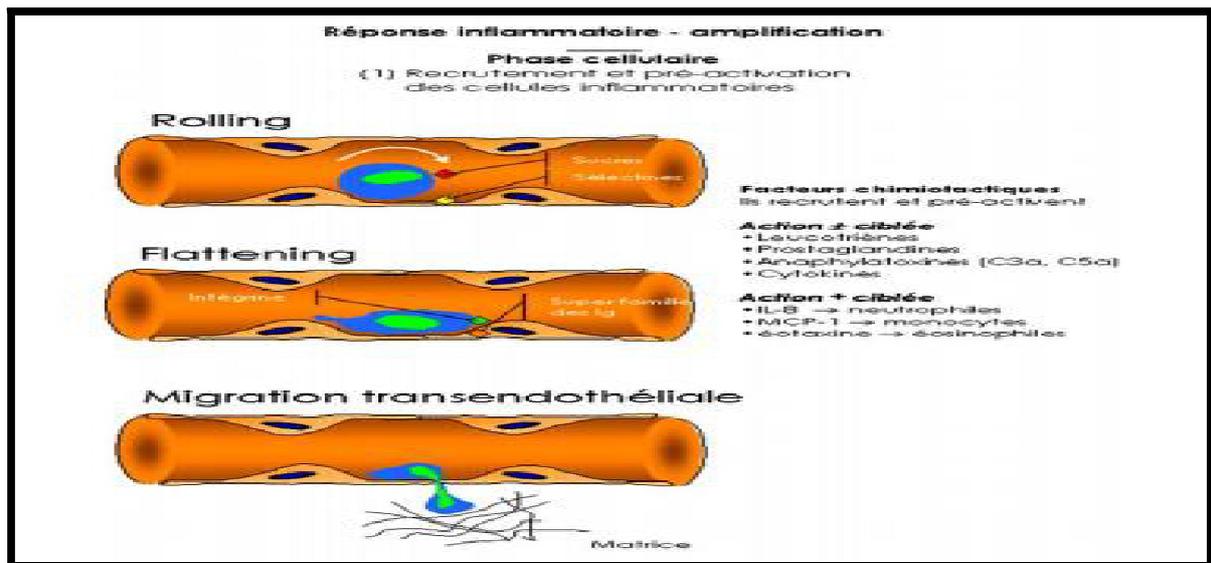


Figure 07:Phase d'amplification (Ramdan, 2010)

I.4.1.3. Phase de résolution

Est la troisième phase caractérisée par le rétablissement de l'homéostasie après une agression mais nécessite d'abord l'arrêt de la réaction immunitaire et ensuite la réparation des tissus lésés. L'arrêt de l'inflammation fait intervenir plusieurs médiateurs tels que les cytokines anti-inflammatoires et l'apoptose des cellules inflammatoires (Eming et al, 2007). La réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes (Eming et al, 2007). Dans les conditions les plus agréables les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles. Les produits de dégradations ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Le retour à l'état physiologique consiste dans un premier temps à la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes (Weill et al. 2003).

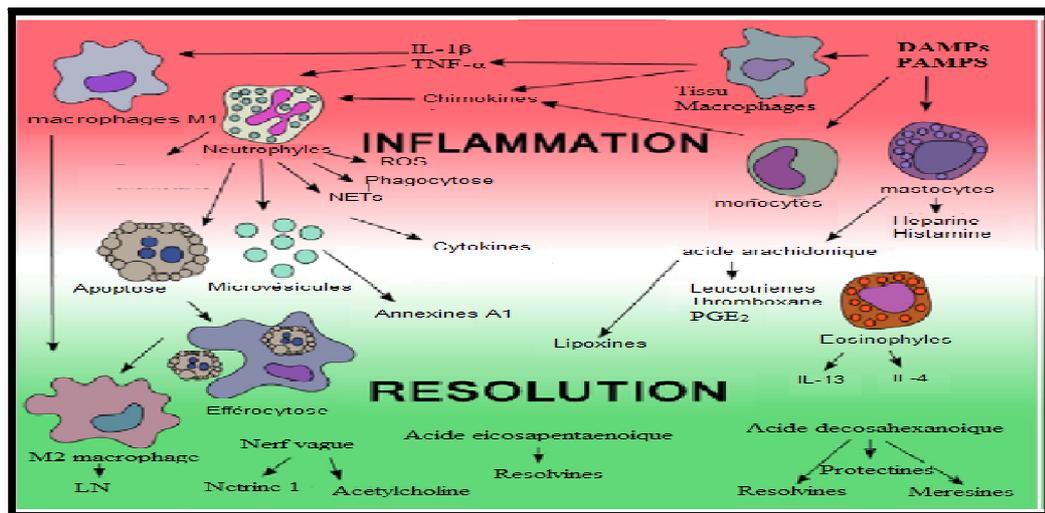


Figure 08 : Processus de résolution et de réparation tissulaire (Headland et Norling, 2015)

I.4.2. Inflammation chronique

L'inflammation devient chronique quand l'agent d'agression s'incruste et que la réaction aigüe persiste. Les symptômes peuvent se manifester pendant deux mois ou deux ans. Elle devient invalidante (Maud, 2016).

I.5. Cellules impliquées dans l'inflammation

Les polynucléaires neutrophiles (PNNs), représentent 50 à 70% des leucocytes circulants dans le sang (Botting et Botting, 2000). Ils constituent la première ligne de défense d'organisme contre les agents infectieux et les substances étrangères (Stevens, 2010). Les fonctions des différents leucocytes impliqués dans la réponse inflammatoire sont résumées dans le tableau 02

Tableau 02 : Différents leucocytes intervenant au cours de la réponse inflammatoire (Serhan et al, 2010).

Type cellulaire	Fonction basique dans l'inflammation
Neutrophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire, ont des propriétés phagocytaires et sont activés par des chimio-attracteurs dans le site de l'agression.
Mastocytes	phagocytaires, résidentes dans les tissus de connections et dans les muqueuses. Libèrent de médiateurs inflammatoires (essentiellement

	anaphylactiques).
Basophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire et ont des propriétés phagocytaires. Interviennent dans les réactions allergiques.
Eosinophiles	Migrent vers le tissu extravasculaire où ils peuvent survivre plusieurs semaines. Ils ont des propriétés phagocytaires et interviennent dans les infections parasitaires.
Plaquettes	Source initiales de médiateurs inflammatoires et interviennent aussi dans la cascade de coagulation
Monocytes	Se différentient en macrophages tissulaires, dans le foie, les poumons... où ils peuvent y survivre pendant des années. Ce sont de puissants phagocytes, ils sont impliqués dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et B et dans la libération des médiateurs inflammatoires.

Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre jouent un rôle important au cours de l'inflammation. Les cellules endothéliales sont capables de participer aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (**Aggarwal et Shishodia, 2006 ; Davoine et Lacy, 2014**).

Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase...etc. Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine (Botting et Botting, 2000).

I.6. Médiateurs de l'inflammation :

Les principaux médiateurs cellulaires et moléculaires de l'inflammation sont illustrés dans la figure 09.

kinines	kalicréine, ou par le facteur Hageman et augmentent la chaleur et la douleur. la bradykinine agit sur les terminaisons nerveuses en favorisant la douleur.
Médiateurs cellulaires	
Médiateurs lipidique	Lorsque qu'une cellule (phagocyte ou mastocyte) détecte un signal de danger, la phospholipase A2 est activée par le TNF α . Cette enzyme transforme les acides gras de la membrane plasmique des cellules en leucotriènes, prostaglandines et PAF.
Amines vasoactives	L'histamine et la sérotonine sont stockées dans les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les plaquettes, produisent une vasodilatation et une perméabilité vasculaire.
Les radicaux libres (RL)	Les cellules phagocytaires (les polynucléaires neutrophiles et les macrophages) activées, produisent des dérivés toxiques de l'oxygène (H2O2 , O21), générées l'acide hypochloreux (HOCL) et sécrètent (NO) a fort concentration.
Cytokines et Chimioamines	Sont des protéines sécrétés par (les lymphocytes et les monocytes-macrophages), elles permettent l'orientation de la réponse en fonction de la nature du signal détecté. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF α) et d'autres sont anti-inflammatoires (IL4, IL10, IL13). Les chimiokines sont des peptides apparentés aux cytokines, permettent le recrutement des monocytes et des polynucléaires pendant l'inflammation.

I .7.conséquences de l'inflammation

I .7.1. Dénaturation protéique

Une réaction inflammatoire non immune peut conduire à une inflammation immune après dénaturation des protéines endogènes devenues auto-antigéniques (**Clos, 2012**).

L'exposition d'une cellule au choc thermique provoque: l'altération des protéines, la réponse au choc thermique et enfin la récupération ou l'élimination des protéines altérées (**Nguyen et al, 1989 in Lanneau, 2010**).

➤ **Première étape (altération des protéines)**

L'albumine subit des changements structuraux avec perte de sa forme tridimensionnelle et exposition de certains sites hydrophobes (comme le résidu cystéine 34) qui sont **inaccessibles** dans le cas physiologique normal (protéine native fonctionnelle). Ces zones hydrophobes peuvent interagir et former des agrégats qui sont délétères pour la cellule (**Arrigo, 2005**).

➤ **Seconde étape (réponse au choc thermique)**

Il y'aura l'intervention des protéines de choc thermique (HSP ou heat shock proteins) qui vont reconnaître les régions normalement enfouies dans la molécule (l'albumine) et qui deviennent accessibles après dénaturation ou dégradation (**Jacquier-sarlin et Polla, 1994**).

L'interaction HSP-protéines dénaturées favorise soit leur dégradation, soit leur transport dans les différents organites et leur assemblage, et l'activation des lymphocytes T après présentation des auto-antigènes en présence des molécules de CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) et la différenciation des monocytes en macrophages (**Jacquier-sarlin et Polla, 1994**).

➤ **Dernière étape(Phase d'élimination)**

Elle consiste à éliminer les protéines anormales et empêcher la formation d'agrégats, ou permet la renaturation des protéines si les possibilités de réparation de la cellule (**Arrigo, 2005**).

I .7.2. Lyse du lysosome

Au cours de l'inflammation, la lyse des lysosomes induit la libération des enzymes qui provoquent un désordre. L'exposition des globules rouges à des substances nocives telles que la chaleur provoque la lyse des membranes accompagnée de l'hémolyse et l'oxydation de l'hémoglobine .La membrane érythrocytaire est analogue à la membrane lysosomale ,la stabilisation de la membrane érythrocytaire par l'extrait implique qu'il y'a la capacité de stabiliser la membrane lysosomale (**Chou, 1997**). Les composés avec la propriété stabilisante de la membranes sont bien connus avec leur capacité d'interférer dans la réponse

inflammatoire précoce, surtout l'empêchement du dégagement des phospholipases qui déclenchent la formation des médiateurs inflammatoires (Aitadafoun et al, 1996).

I.8.pathologies inflammatoires

L'inflammation conduit au développement de plusieurs maladies humaines telles que le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, les maladies pulmonaires, l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, et les maladies intestinales inflammatoires (Serhan et al., 2007; Leitch et al., 2008; Khor et al., 2011; Maskrey et al., 2011; Wynn, 2011; Lee et Surh, 2012), Quelques exemples sont rapportés dans le tableau 04.

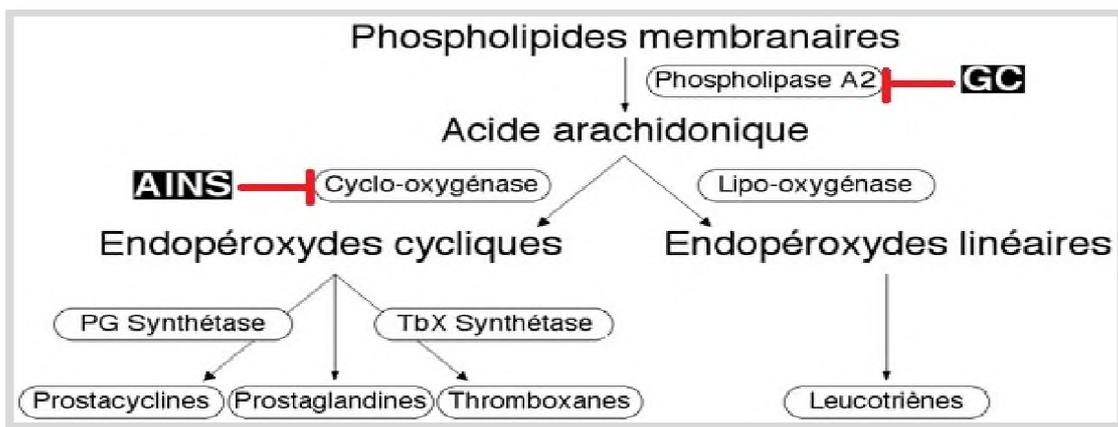
Tableau 04: Exemples de maladies liées à l'inflammation (Nathan, 2002).

Désordres dans lesquelles le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation	Artériosclérose Arthrose Asthme Polyarthrite rhumatoïde Eczéma Maladie de Crohn (MC) Goutte Maladie d'Alzheimer
Maladies d'origine infectieuse dans lesquelles l'inflammation contribue dans la pathologie.	Hépatite C Tuberculose Dysenterie bactérienne
Maladies d'origines divers dans lesquelles la fibrose poste inflammatoire est la cause principale de la pathologie.	Cirrhose hépatique poste virale ou alcoolique Fibrose pulmonaire idiopathique Bilharziose

I.9. Anti-inflammatoires

I.9.1. Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens regroupent un ensemble de molécules présentant des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Leur efficacité comme leurs principaux effets secondaires sont liés à leur mécanisme d'action principal qui est l'inhibition des cyclo-oxygénases, enzymes responsables de la synthèse des Prostaglandines et du thromboxane. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques, c'est à-dire non sélectifs, inhibent les deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2), contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la COX-2 (coxib). Ces derniers sont supposés avoir moins d'effets secondaires (**Figure 10**) (**Bacchi et al, 2012**).



Figur10: Schéma représentant l'action des AIS et AINS (**Bacchi et al, 2012**).

I.9.2. Anti-inflammatoires stéroïdiennes (AIS) ou glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont de puissants agents anti-inflammatoires, aux points d'impact multiples sur les différentes étapes et mécanismes, Il est tentant de les utiliser en thérapeutique et sont synthétisés sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien adrénérurgique. Le principal mécanisme d'action des glucocorticoïdes repose sur leur liaison avec leur récepteur (GR), ils sont exercent surtout des effets inhibiteurs qui limitent l'action des principaux médiateurs de la réponse inflammatoire, l'inhibition surtout de la synthèse de l'IL-1, de l'IL-6, et un moindre degré du $TNF\alpha$, réduction de production des prostaglandines et des leucotriènes, l'inhibition des facteurs chimiotactiques et baisse l'expression des molécules d'adhérence et limitation des processus de vaso-perméabilité. Cependant leurs effets secondaires peuvent être importants, sont liés à l'utilisation prolongée ou l'augmentation de la

posologie induisant à des divers troubles (ulcères gastrique, l'hypertension, l'hyperglycémie...)

I.9.3. Anti-inflammatoires d'origine végétal

Le nombre de composés phytochimiques, trouvés dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoires (**Fiebich et Chrubasik, 2004**). Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes. Quelques exemples de plantes douées d'activités anti-inflammatoires sont présentés dans le Tableau 05.

Tableau 05 : Quelques exemples de plantes médicinales douées d'activité anti-inflammatoire.

Nom Scientifique	Famille	Sites d'action	Références
Salix sp (Ecorces)	Salicacée	-Inhibe la synthèse des prostaglandines par inhibition de la voie de la COX-2 et de la lipoxygénase	Fiebich et Chrubasik, 2004
Ribes nigrum (Feuilles)	Grossulariacée	-Diminuent le taux de TNF- α et d'IL-1 β . -Effet inhibiteur de la COX-1 et de la COX-2.	Garbachi et al, 2004
Urtica dioica (Feuilles)	Urticaceae	-Inhibe l'activation du facteur NF- κ B en empêchant la dégradation de sa sous-unités -inhibitrice I κ B- α . -Inhibition de la COX-1 et COX-2 ainsi qu'une inhibition de la production de Prostaglandine D2	Marrassini et al, 2010
Fraxinus japonica (Feuille, écorce)	Oleaceae	-Inhibe l'activation de la voie classique et alterne du complément. -Inhibent la formation des leucotriènes issus de l'acide arachidonique par inhibition de la lipoxygénase	Kostova et Iossifova, 2007
Curcuma longa (Rhizome)	Zingibéracée	-Inhibe la production de PGE2 et l'augmentation de l'expression de COX-2.	Kim et al, 2012

I.10. Activité Anti- inflammatoire in vivo

I.10.1. Induction de l'œdème de par La carragénine

L'activité anti-inflammatoire est réalisée par le test de la carragénine. Cet agent induit au niveau de la patte un œdème considéré comme un signe caractéristique de l'inflammation et paramètre important dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés. Cette technique a été sélectionnée en raison de sa simplicité d'exécution et en raison de sa reproductibilité. L'étude expérimentale de l'activité anti-inflammatoire a été réalisée selon la méthode décrite par WINTER selon laquelle l'inflammation est induite par injection de la carragénine au niveau de la voute plantaire de la patte postérieure droite de la souris. L'œdème causé par cet agent phlogogène a été traduit en volume mesuré par le pléthysmomètre ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire. (**Chatter et coll, 2013**)

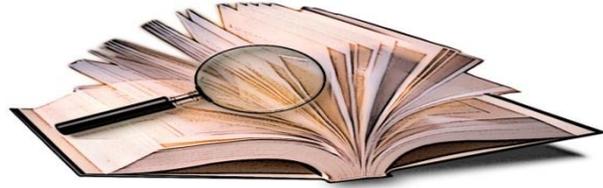
I.10.2. Induction de l'œdème de l'oreille par le xylène

L'œdème de l'oreille est induit par le xylène, selon la méthode de (**Akindale et Adeyemi, 2007**). Pratiquement, une inflammation cutanée a été induite sur la face interne de l'oreille droit de chaque souris, et ceci par l'application externe de 30µl de xylène comme agent irritant et cela après administration de l'extraits. (**Bechir et Yous , 2017**)

I.10.3. Induction de l'inflammation colique par l'acide acétique

L'étude expérimentale de l'activité anti-inflammatoire intestinale des alcaloïdes a été réalisée selon la méthode de Wang et ses collaborateurs (2008), qui consiste à provoquer une Colite via l'administration de 100 µl d'acide acétique (AA) à 5% par voie rectale. Les souris ont été privées de nourriture pendant 12h avec un accès libre à l'eau, et ont été subdivisées en 3 lots, un lot témoin et 2 lots colitiques dont 1 lot acide acétique (malade) et 1 lot traité (extrait alcaloïde). Chaque lot contenant six souris.

Les souris anesthésiées avaient reçu 100µL de l'acide acétique à 5% par voie rectale. Les animaux ont été ensuite maintenus dans une position de tête vers le bas pendant 20s pour limiter l'expulsion de la solution d'acide acétique. Après 2h de l'injection de ce dernier, une dose d'extrait de plantes médicinales (100 mg/kg) a été administrée quotidiennement pendant 2 jours par voie orale chez les 2 groupes colitiques, en vue de tester l'effet anti inflammatoire de cette plante. Il faut savoir que la toxicité des extraits du plante a été préalablement testée avant de traiter les souris. (**Afenai et Major ,2017**)



**Chapitre 3 : Effet anti-
inflammatoire de plantes médicinales
du genre *Thymus* chez un modèle
biologique (souris)**

Les espèces de *Thymus* sont considérées comme des plantes médicinales en raison de leurs propriétés pharmacologiques et biologiques. Le Thym est l'une des plantes les plus utilisées comme épices et extraits à fort pouvoir antibactérien et anti inflammatoire dans la pharmacopée traditionnelle.

Les huiles et les extraits de *Thymus* sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique et en parfumerie pour l'aromatisation et la conservation de plusieurs produits alimentaires (**Barati et al. 2013**)

I.L'effet anti-inflammatoire des huiles essentielles des plantes de genre *Thymus*

I.1. Thymus vulgaris

Les chercheurs ont évaluées la capacité de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* à réduire l'œdème de la patte induite par une injection subplantaire de 0,02 ml de carragénine à 1 % dans l'un des pattes arrière des souris .les résultats ont montrés une diminution de manière dépendante au temps d'exposition des souris aux différentes doses d'huile (après une heure).alors que ont trouvés aussi que cette huile entraine une inhibition de l'œdème qu'après 6 heures de traitement avec 58.4% pour *Thymus* de Tlemcen et 50.4% pour *Thymus* de Mostaganem(**Vaclav Vetvicka and Jana Vetvickova, 2016**)(**Wafae Abdelli et al, 2017**) .

I.2. thymus fontanesii

l'huile essentielle de *Thymusfontanesii* a une puissante activité anti-inflammatoire contre l'œdème induite par la carragénine à une dose de 100 mg/kg avec un pourcentage d'inhibition de (62.2%)(**Lamia Sidali et al, 2017**).

Le Thymol et le carvacrol sont les composés principaux dans la plupart des huiles essentielles de *Thymus* (**Ghasemi Pirbalouti et al. 2015**).

II .L'effet anti-inflammatoire des extraits des plantes de genre *thymus*

II.1. Thymus praecox subsp. skorpilii var. skorpilii

L'œdème induit par le carragénine est couramment utilisé comme modèle animal expérimental pour l'inflammation aiguë et est censé être biphasique, dont la première phase est médiée par la libération de l'histamine et du 5-HT suivis de la libération de kinines et de la prostaglandine dans la phase ultérieure.

L'injection de carragénine a montré une augmentation rapide du volume de la patte, atteignant son maximum de 4 h après injection

L'extrait de méthanol direct (TM) a démontré un effet anti-inflammatoire plus important et plus intense avec 22,69 % de la capacité inhibitrice de l'œdème altéré. Après la première heure d'injection de carragénine, l'effet inhibiteur de l'extrait méthanolique a augmenté pendant quatre heures et a atteint son maximum de 76,44 %.(**Taskinet al, 2018**)

II.2. Thymus atlanticus

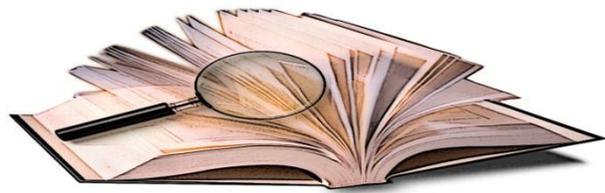
la capacité de l'extrait aqueux et les fractions des polyphénol de *Thymus atlanticus* de réduire l'inflammation induite par la carragénine. Les résultats ont montrés que les deux extraits ont un puissant pouvoir anti-inflammatoire a une dose de 50 mg/kg.

Cette étude a indiqué que l'acide rosmarinique (composé majeur) peut prévenir l'athérosclérose et ses maladies associées en réduisant les médiateurs pro-inflammatoires et les enzymes, inhiber le recrutement des cellules inflammatoires et diminuer la production de différentes formes de ROS par les cellules immunitaires(**Khouya et al, 2020**).

II.3. Thymus linearis

L'extrait méthanolique brut de *T. linearis* a été évalué pour son essai anti-inflammatoire par œdème de patte induit par le carragénine. Après 30 min de doses d'essai 100, 200 300 mg/kg de masse corporelle de l'extrait méthanolique, on a injecté 0,1 ml de suspension de carragénine fraîchement préparée à 1 % de sous-plantaire de la patte arrière de souris. L'œdème induit par la carragénine et l'effet anti-inflammatoire de l'extrait a été mesurés après 0, 1, 2, 3, 4 et 5 heures. La solution saline normale a été utilisée comme témoin négatif et le diclofénac sodique à une dose de 10 mg/kg de poids corporel a été utilisé comme témoin positif.

Les résultats ont montrés une réduction de l'œdème de la patte après 1 h de l'injection de La carragénine a une dose d'essai de 300 mg/kg. (**Naz et al, 2018**)

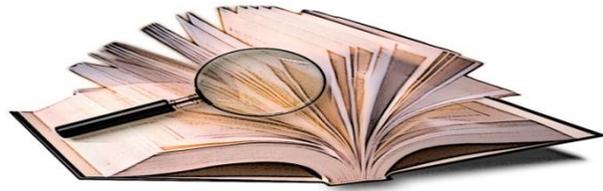


CONCLUSION

Les plantes médicinales ont été utilisées dans la médecine traditionnelle pendant plusieurs années. Ils sont toujours des sources essentielles de médicaments, et ce sont la source de la majorité des anti-inflammatoires naturels et elles restent encore sous-exploitées dans le domaine médical et l'industrie pharmaceutique, sachant que les anti-inflammatoires sembleraient de manière significative à la prévention des maladies, le développement de nouveaux médicaments à base d'anti-inflammatoire d'origine naturelle doit être à l'ordre du jour. Notre pays est riche de ce type de plantes qui sont utilisées souvent en médecine traditionnelle.

Ce travail a porté sur la détermination de l'activité anti-inflammatoire de la plante médicinale *Thymus*.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits de thymus à partir des expériences ultérieures montre que ces plantes possèdent un pouvoir pharmacologique, ce qui valide son usage traditionnel pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

Abdelli, W., Bahri, F., Romane, A., Höferl, M., Wanner, J., Schmidt, E., & Jirovetz, L. (2017). Chemical composition and anti-inflammatory activity of algerian thymus vulgaris essential oil. *Natural Product Communications*, 12(4), 611–614.

Afenai, S., Major, FZ. (2017) .Etude de l'activité anti-inflammatoire intestinale d'une plante médicinale locale. Université A.MIRA-Bejaia : 19.

Aggarwal, BB ., Shishodia, S. (2005). Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol* May p:1397-421.

Aitadafoun , M., Mounieri, C., Heymann, S.F., Binistic, C., Bon C., Godhold, J. (1996) 4 Alkoxybenzamides as new potent phospholipase A2 inhibitors. *Biochemical pharmacology*, vol.51, p.737-742.

AitElCadi, M., Makram, S., Ansar, M., Khabbal, Y., Alaoui, K., Faouzi, M.A., Cherrah, Y and Taoufik, J. (2012). Activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique de *Zygophyllum gaetulum* . *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 70: 113-116.

Al-Bayati, FA. (2008). *Journal of ethnopharmacology*. 166(3): 403-406.

analgésique des algues marines de la mer méditerranéenne. *Les Archives de l'Institut Pasteur de*

Arrigo, A.P. (2005) Chaperons moléculaires et repliement des protéines: L'exemple de certaines protéines de choc thermique. *M/S : médecine sciences*, 216-7: 619–625.

-B-

Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., Coppolino, MF. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-inflammatory Anti-allergy, Agents Med Chem*, (11): 52-64.

Barati, S., Baigi, G., Beigi, S., Dehghani, M. (2013). The effects of *Thymus daenensis* extract on maintenance and growth of yogurt starter bacteria. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 4 (2): 468-471.

Barnig, C. (2016). Médiateurs Lipidiques pro-résolvant dans l'inflammation allergique, *J. Revue française d'allergologie*. Vol. 56, p. 38-42.

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

Bazylko, A. et Strzelecka, H.(2007).Fitotherapia.,78: 391-395.

Bechir , B. ,Yous ,N .(2018).Etude des activités anti-inflammatoire et antioxydant des extraits des feuilles de Eriobotrya japonica . UniversitéA.MIRA-Bejaia :27.

Belaïch,R . ,Boujraf,S.(2016).Facteursinflammatoiresetstressoxydantchez leshémodialysés:effetsstratégies thérapeutiques.Médecinedesmaladies Métaboliques,10:38-42.

Bellakhdar, J. (1997). La pharmacopée marocaine traditionnelle. Paris : Ibis Press. p.358.

Benamor, B. (2008) .Maitrise de l'Aptitude Technologique de la Matière Végétale dans les Opérations d'Extraction de Principes Actifs; Texturation par Détente Instantanée Contrôlée DIC. Thèse de Doctorat. Université de La Rochelle, France. 186p.

Botineau, M.(2010). Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Ed TEC&DOC, Lavoisier, Paris. 1021-1043p.

Botting , R.M, Botting,J.H. (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. Clin Drug Investig, 19, 1-7.

-C-

Calvano, SE ., Xiao, W., Richards , DR .(2005). A network-basedanalysis of systemic Inflammation in humans. Nature, 437, pp. 1032-1037.

Carl crouzilles et carole siebert.(2010), processus inflammatoires et infectieux ; pp 200 ; (9,12) pp, Italie.

Charles, N.,Serhan ., Peter A., Ward et Derek W. (2010). Fundamentals of Inflammation. Cambridge Université, Press. 2-3.

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

Chatter, R., Tarhouni, S. et Kharrat, R. (2013). Criblage de l'effet anti-inammatoire et

Chou C.T. The anti -inflammatory effect of Tripterygium wilfordii Hook F on adjuvan induced paw edema in rats and inflammatory mediators release. Phytotherapy Res ,1997, vol.11:152-154.

Clos, J. (2012). L'immunité chez les animaux et les végétaux. Paris: Ed Elodie Lecoquerre.296p.

Colette, K. (2004) .Les plantes médicinales.

Coussens, LM., Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. Nature ; 420: 860-.

Cowan, M. M.(1999).Clinical microbiology reviews., 12: 564-570.

Cynober, L.(2000) médiateurs de l'inflammation : contrôle par les nutriments azotés, J. Nutr Clin Mdtabol. Vol. 14, p. 194-200.

-D-

Djeddi, S., Karioti, A.,Yannakopoulou, E., Papadopoulos, K., Chatter, R., Helen, S. (2015). Analgesic and Antioxidant Activities of Algerian Retama raetam (Forssk.) Webb & Berthel Rec. Nat. Prod. 7: 169-176 pp.

Dob, T ., Dahmane, D., Benabdelkader, T., Chelghoum, C.(2006). Studies on the essential oil composition and antimicrobial activity of Thymus algeriensisBoiss. et Reut. Int J Aromather 16: 95–100.

-E-

Eming, S A., Krieg , T., Davidson , J M .(2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. Journal of Investigative Dermatology, 127, 514– 525p.

-F-

Falleh , H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray ., Bouraoui, N., Trabelsi N., Boulaaba, M., Abdelly C.(2008).Phenolic composition of Cynara cardunculus L. organs, and their biological activities, C. R. Biologies. Vol. (331). 372-379.

Fiebich, BL., Chrubasik, S. (2004). Effects of an ethanolic Salix extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro. Phytomedicine, 11: 135–138.

Figaro-santé .,Vulgaris-médicinale.(2015) .Laboratoire d'Analyses Médicales Lachachi-Belkahla.

-G-

Ghasemi Pirbalouti, A., EmamiBistghani, Z., Malekpoor, F. (2015). An overview on genus Thymus. Journal of Herbal Drugs. 6 (2): 93-100.

Gherman, C .,Culea , M.,Cozar, O. (2000). Comparative analysis of some active principles of herb plants by GC/MS.53:253-62.

Golmakani, M. T. et Rezaei K.(2008).Food chemistry.,109 :925-930.

Gurib-Fakim, A .(2006).Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. Molecular Aspects of Medicine. (27): 1-93.

Gurtner , G., Werner S., Barrandon Y., Longaker M. T. (2008). Wound repair and regeneration. Nature 453, 314–321.

Guy, G. (2005). Les plantes aromatiques et huiles essentielles à Grasse l’Harmattan 5-7, rue de l’école polytechnique . 75005 Paris France.

-H-

Handa , S.S.(2008) .An Overview of Extraction Techniques for Medicinal and Aromatic Plants. (Eds) Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants. International Centre For Science and High Technology, Trieste. Italy. Pp 21-54.

Harrar A.E.N. (2012).Activités antioxydante et antimicrobienne d’extraits de Rhamnus alaternus L. Thèse de Magister Biochimie et physiologie expérimentale, Université Ferhat Abbas, Sétif. Algérie.73 p.

Hazzit, M., Baaliouamer, A.(2007). Essential oil composition of Thymus algeriensis Boiss. Et Reut. And Thymus numidicus Poiret from Algeria. Riv. Ital. EPPOS, 43, 11-18.

Hilan Christo, Rabiha Sfeir Et Souad Aitour .(2011) . chimiotypes de plantes communes au liban du genre origanum et du genre micromeria (lamiaceae), lebanese science journal, (12), no. 1.

-I-

Iserin , P., Vican, P. (2001). Encyclopédie des plantes médicinales/ Identification, préparations, soins. Larousse édition, Paris, 335p.

-J-

Jacquier-sarlin,M.Ret Polla,B.S.(1994).Protéines de stress: soi, non-soi et réponse Immune. Médecine/sciences, 10 (1): 31-41.

Jiménez- Arellanes A.,Martinez, R., Garcia, R., León- Diaz R., Aluna-Herrera J. Molina Soto A., Fernandez.S. (2006) *Pharmacologyonline*.3:569-574 pp.

Jiménez-Arellanes A., Martinez R., Garcia R., León-Díaz R., Aluna-Herrera J., Molina-Salinas G. et Said-Fernández S.(2006).*Pharmacologyonline*.,3 :569-574.

-K-

Khanna, S ., Biswas , S ., Shang, Y ., Collard E., Azad A., Kauh C., et al. (2010). Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS ONE*, 5, 953-959.

Khor, B., Gardet , A ., Xavier , R.J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474, 307-317.

Khosravi, M et al. (2013) .Interactive comment on “Diurnal variation of stratospheric HOCl, ClO and HO₂ at the equator: comparison of 1-D model calculations with measurements of satellite instruments”. *Atmos. Chem. Phys. Discuss.* Vol. (12): C12653–C12654.

Khouya, T., Ramchoun, M., Amrani, S., Harnafi, H., Rouis, M., Couchie, D., Simmet, T., & Alem, C. (2020). Anti-inflammatory and anticoagulant effects of polyphenol-rich extracts from *Thymus atlanticus*: An in vitro and in vivo study. *Journal of Ethnopharmacology*, 252, 112475.

Khouya, T., Ramchoun, M., Hmidani, A., Amrani, S., Harnafi, H., Benlyas, M., Zegzouti, Y. F., & Alem, C. (2016). Chemical Characterization and Evaluation of Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anticoagulant Activity of Aqueous Extract and Organic Fractions of *Thymus Zygis* L. Sub Sp. *Gracilis*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(4), 12.

Kim, KH., Lee, EN., Park, JK., et al.(2012). Curcumin Attenuates TNF- α -induced Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Pro inflammatory Cytokines in Human Endometriotic Stromal Cells. *Phytotherapy Research*, 26: 1037–1047 .

Kluczyńska, D. (2001) Medicinal properties of thyme. *Wiad Ziel*; 7/8:13-16.

Kostova, I., Iossifova, T. (2007). Chemical components of *Fraxinus* species. *Fitoterapia*, 78: 85–106.

-L-

Lakhani, S R., Dilly, S A. and Finlayson, C J. (2009). Basic pathology: an introduction to the mechanisms of disease. London : Hodder Arnold.

Lee, H.N., Surh, Y. J. (2012). Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochem Pharmacol*, 84, 1340-1350.

Leitch, A.E, Duffin R, Haslett C, Rossi A.G. (2008). Relevance of granulocyte apoptosis to resolution of inflammation at the respiratory mucosa. *Mucosal Immunol*,1, 350-363.

Leybros,J., Fremeaux, P. (1990) .Extraction solide-liquide aspects théoriques. *Techniques de l'ingénieur, Génie des procédés*. Vol. (2J2780): J2780.1-J2780.22.

-M-

Majdalawieh, A.F., Fayyad, M.W. (2015). Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol*, 28, 295-304.

Malik, H. (2007).Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine :Synthèses et activités anti-cytokine.Université, Louis Pasteur (Strasbourg I).

Marrassini, C., Acevedo, C., Mino, J., et al. (2010). Evaluation of Antinociceptive, Anti inflammatory Activities and Phytochemical Analysis of Aerial Parts of *Urtica urens* L. *Phytother. Res*, 24: 1807– 1812.

Maskrey, B.H, Megson I.L, Whitfield P.D, Rossi A.G. (2011). Mechanisms of resolution of inflammation: a focus on cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, 1001-1006.

Maud, M. (2016). L'Aromathérapie, une alternative thérapeutique efficace dans la prise en charge de la douleur; Savoir choisir et utiliser les huiles essentielles pour soulager le patient. *Méd. Trad.* Vol. (11). 13-29.

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

Medzhitov, R. (2008) origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454, pp. 428-435.

Miller, N., Diplock, A., Rice Evans C., Davies J.Goppinathan V., and Milner A. (2006). Novel method for measuring antioxidant capacity and its application monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clinical Science*.84:407-412 pp.

Morales .R.(1997) . Synopsis of the genus *Thymus* L. in the Mediterranean area. *Lagascalia*, 19(1- 2), 249-262p.

-N-

Nathan,C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420, 846-52.

Naz, A., Saeed, M., Ghaffar, R., & Shirazi, M. (2018). In Vivo Biological Investigation of Methanolic Extract of *Thymus linearis* Whole Plant. *American Journal of Ethnomedicine*, 05(01), 1–5.

Ndiaye , M., Sy G., Dièye A., Touré M. et Faye B.(2006) . Evaluation de L'activité Antiinflammatoire de feuilles d'*Annona Reticulata* (Annonaceae) Sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carragénine, *J. Pharm. Méd, Trad, Afr.* Vol. 14, p.179-186. of *Pharmaceutical Research*, 14, 131-140.

Nemudzhadi, V. and Masoko, P. (2014). In Vitro Assessment of Cytotoxicity, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities of *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) Leaf Extracts, 2014. *J. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. , p. 1-8.

Nguyen,V.T et al .(2010).in Lanneau,D. Rôle des protéines de choc thermique (2010).

Noack , M ., Kolopp-Sarda , MN. (2018). Cytokines et inflammation: physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Rev Fr Lab*, 489 (3), 28- 37.

-O-

Özcan, M., et Chalcha, J. C. (2004).*Bulgarian journal of plant physiology*.,30(3-4) : 68-73.

-P-

Petrier, C., Gondrexon, N., and Boldo, P.(2008) .Ultrasons et sonochimie. Techniques de l'ingénieur. Vol. (AF6310) : 1-14.

-Q-

-R-

Raghavan , S. (2006). Handbook of spices, seasonings, and flavorings. 2 nd edition, CRC Press, 330p.

Ramdane et al. (2010). Exploration biochimique d'un syndrome inflammatoire. Université, Abou Bekr Belkaid, Tlemcen.

Rathinam, V.A., Fitzgerald, K.A. (2016). Inflammasome complexes: Emerging mechanisms and effector functions. *Cell*, 165, 792–800.

Revillard, J.P. Immunologie .(2001). 4^{ème} édition, chapitre 14, Espagne. p. 219-234.

Rousselet, M.C., Vignaud, J.M., Hofman P. et Chatelet F.P.(2005) . Inflammation et pathologie inflammatoire, 2005. Chapitre 3, p. 1-58.

Rousselet, MC., Vignaud, JM, Hofman, P, Chatelet, FP. (2005). Inflammation et Pathologie Inflammatoire. Paris Maloine; 320-331.

-S-

Sahr et Nielson. (2003) . In Bensliman, Mémoire de Master. Etude de l'activité antioxydante des huiles essentielles de *Thymus ciliatus* eu *ciliatus* (Zaitra) de la région de Tlemcen. Université abou bekr belkaid Tlemcen.

Saidj F.(2006) . Extraction de l'huile essentielle de thym : *thymus numidicus kabylicathèse* de magister en technologie des hydrocarbures, département génie des procédés chimiques et pharmaceutiques, université M'Hamed Bougara-Boumesdes.

Santos, H.M., Lodeiro, C., Capelo-Martinez, J.L. (2009). The Power of Ultrasound. *Ultrasound in chemistry : Analytical Applications*. Edited by José-Luis Capelo-Martinez, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Germany. 32 p.

Selmi, S. et Sadok S.(2008). *Pan–American Journal of aquatic sciences.*,3(1) : 36-45.

Serhan, C.N. (2007). Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol*, 25, 101-37.

Sertel, S. Eichhorn, T. Plinkert, P.K., Efferth, T.(2011). Cytotoxicity of *Thymus vulgaris* Essential Oil Towards Human Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma, *Anticancer Research* 31:81-7pp.

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. 75-124.

Sekkoum, K., Belboukhari, N., Cheriti, A., Lahmer, N., & Naas, A. (2014). *PhytoChem & BioSub Journal. PCBS Journal*, 8(1), 51–58.

Stevens A, Lowe J. (2009). *Core Pathology*. Ed Mosby Elsevier, China, 50-54.

Suslick, K.S.(1998) .*Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 4^{ème} édition. Ed. J. Wiley & Sons, New York. USA. Pp 517-541 .

Swynghedauw Bernard.(2009). *Quand le gène est en conflit avec son environnement (une introduction à la médecine darwinienne)*. 366, pp. 131-132.

-T-

Takeuchi , H., Lu Z. G. et FujitaT.(2004).*Bioscience, biotechnology and biochemistry*,68 (5): 1113-1134.

Takeuchi, H., Lu Z.G .FujitaT .(2004).*Bioscience, biotechnology and biochemistry*,68 (5): 1113-1134.

Taşkın, T., Çam, M. E., Taşkın, D., & Rayaman, E. (2019). In vitro and In vivo biological activities and phenolic characterization of *Thymus praecox* subsp. *skorpilii* var. *skorpilii*. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 13(1), 536–544.

Tunis, (1-4) :19-28.

-U-

-V-

Vetvicka, V., & Vetvickova, J. (2016). Essential Oils from Thyme (*Thymus vulgaris*): Chemical Composition and Biological Effects in Mouse Model. *Journal of Medicinal Food*, 19(12), 1180–1187.

Vinatoru , M., Toma, M., Radu, O., Filip P.I.(1997)- The use of ultrasound for the extraction of bioactive principles from plant materials. *Ultrasonics Sonochemistry*. T. J. Vol. 4(2): 135-139.

-W-

Wang, L ., Weller, C.L.(2006). Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science & Technology*. Vol. 17(6): 300-312.

Weill, B ., Batteux, F., Dhainaut ,J. (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Eds, De Boeck Université, (Paris), p: 12-23.

Weill, B., Batteux, F., Dhainaut, J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université Paris : p 12-23.

Wilson, R.(2002) . Aromatherapy: Essential oils for vibrant health and beauty. Penguin edition , 340p.

Wynn, T.A. (2011). Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. J Exp Med, 208, 1339-1350.

-X-

Xu,WandLarbi,A.(2017). Immunity and Inflammation :From Jekyll to Hyde. Experimental Gerontology ,107:98-101.(in press).

-Y-

-Z-

Zghib, A. (2013) .Etude phytochimique et activités antioxydantes, antiprolatives, antibactérienne et anti -virales d'extraits et des huiles essentielles de quatre espèces endémiques du genre Thymus. Thèse de doctorat, Université de Constantine I. p07-09.

Webographie

<http://www.soin-du-corps.ooreka.fr>.

