

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة بلحاج بوشعيب عين تموشنت  
Université-Ain Témouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département de Biologie



Projet de Fin d'Etudes  
Pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie

**Thème**

**Propriétés anti-inflammatoire et cytotoxique des extraits de  
feuilles d'*Origanum vulgare* (Origan) de la région d'Ain  
Témouchent**

Présenté par :

- ✓ Melle. CHAIBI Chahinez Chams
- ✓ Melle. FEKIR Nadjat
- ✓ Mme. MANSOURI Romaiassa

Devant le jury composé de :

Dr. Bennabi F	(MCA) UAT.B.B (Ain-Temouchent)	Président
Dr. Tahari F.Z.	(MCB) UAT.B.B (Ain-Temouchent)	Examinatrice
Dr. Bentabet N	(MCA) UAT.B.B (Ain-Temouchent)	Encadreur

Année universitaire : 2021-2022

## ***Remerciements***

En premier lieu, nous remercions, Allah le tout puissant de nous donner la santé, la volonté, le courage et la force pour réaliser et finaliser ce travail.

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements, notre vive reconnaissance et notre sincère gratitude à notre encadreur Mme BENTABET N, qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants et pour ses conseils qu'elle n'a cessé de nous apporter tout au long de ce travail avec nous malgré tous.

Nos remerciements vont aussi aux membres de jury principalement à M. BENNABI F Maitre de Conférence Classe A à l'université Belhadj Bouchaib, qui nous a fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail et à Mme. Tahari F.Z Maitre de conférences classe B à l'université Belhadj Bouchaib, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre manuscrit.

Mes sentiments de reconnaissance et mes remerciements vont également à tous les enseignants de biochimie et de tronc commun biologie pour leur aide leur soutien, surtout leur gentillesse.

C'est un grand merci que j'adresse à tous les membres du laboratoire de Biochimie de l'université d'Ain Témouchent.

Enfin, nous remercions gracieusement toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

***CHAIBI CHAHINEZ***

***FEKIR NADJET***

***MANSOURI ROMAÏSSA***

## ***Dédicace***

Je remercie le dieu, pour m'avoir aidé à atteindre ce stade, et je le remercie pour sa constance malgré tous les obstacles.

### **A mon bras droit-Papa,**

Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour  
Vous êtes et vous restez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin.

### **A mon cœur -Mama,**

Ce travail est la constance et les sacrifices que vous avez faits pour nous, malgré tous les obstacles auxquels vous avez été confrontés. Je vous remercie pour vos encouragements et votre soutien permanent. J'espère que votre semence y portera ses fruits et témoignera de votre fierté.

### **A mes très chères sœurs,**

ichrak, marwa, iness , vous êtes sources de vie et de joie dans ma vie , que je suis fière de vous et je vous souhaite plus de succès inchaallah .

Je demande à Dieu Tout-Puissant de vous donner santé, longue vie et bonheur et d'amour.

### **A mes très chers amours,**

**Feriel, Ilies, ma petite Halima,** je vous remercie pour votre patience, en souvenir des moments heureux que j'ai passé avec vous et je vous souhaite de la réussite, du bonheur, de la sante, et que dieu vous garde et vous protège.

### **A mon frère Abdelkader,**

je vous remercie pour votre soutien et encouragement.

### **A mes chères ami(e)s,**

**Tata salima, Oussama, Moulouk, Saido, Rihem , fatima , Romaissa , Nadjet** pour votre amour et appréciation. je vous souhaite du bonheur

**Wahiba, Imane,** merci pour votre aide. J'espère que Dieu vous ouvrira un chemin de bonheur avec votre petite famille.

A toute ma famille, à toutes mes amies et collègues, à tous les étudiants de la promo 2022/2023, à tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer .....

## *Dédicace*

J'ai le grand plaisir de dédier ce travail :

À ma très cher Mama :

À celle qui m'a donné la vie

À mon âme

Merci d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir joué à la fois le rôle d'une fondation solide sur laquelle je me suis construit et en absorbant mes doutes, crainte et en trouvant toujours les mots justes pour me rassurer et me faire aller de l'avant. Sans vous, je ne serai jamais arrivé là où j'en suis aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi.

À la personne la plus chère du monde, mon papa :

Vous qui étiez toujours là pour m'encourager et pour me soutenir ; que dieu vous récompense

À toi ma sœur Amina :

À ces bons moments passés en colocation, nos moments de rire et de partage, pour ton encouragement toujours et tes bons conseils.

À Mohamed mon petit frère :

Pour ta bonne humeur

À ma grand-mère Mama KHEIRA :

Je t'exprime ma profonde gratitude pour ton soutien moral ainsi que pour tes encouragements durant tout mon parcours vers un avenir meilleur.

À mon oncle YAMINE

Même à des milliers de kilomètres tu as été d'une aide précieuse tout au long de ces années. Vous étiez un oncle, un père, un frère et un ami vous maîtriser tous les rôles. Merci de m'avoir aidé lorsque j'avais besoin d'aide.

A ma tante YAMINA, a tous mes oncles, mes cousins KARIM, IMAN, SOUMIA

A tout la famille FEKIR et BENMIMA

Tati SALIMA, FATIMA et ma copine HADJER et pour tous les temps que nous avons passé ensemble et tous les souvenir

Et a toute personne que j'aime et que je n'ai pas nommé en écrit mais que je garde en esprit je vous dis merci.

Enfin, je dis merci à, qui de près a contribué à la réalisation de ce travail mes chers collègues CHAIBI CHAHINEZ et MANSOURI ROMAÏSSA.

*NADJET*

## *Dédicace*

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

A celle qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation et de ses dévouements.

A ma chère mère.

A celui qui s'est changé la nuit en jour pour m'assurer les bonnes conditions et m'encourager.

A Mon cher père.

A mon mari IBRAHIM

qui est toujours à mes côtés pour m'encourager .Que ce travail traduit mon affection.

A mon frère : YASSA

A tous mes collègues et amis.

À mon bébé d'amour MOATASSEM mon bonheur et ma raison de vivre... J'ai toujours prié Dieu de me donner un beau gosse comme toi, Le 3-09-2021, Ma prière s'est réalisée, c'était le plus beau jour de ma vie, le jour où tu es venu au monde, qui fût pour moi une renaissance et un renouveau

Que Dieu le tout puissant te garde, te protège et te bénisse fiston !!

Puisse Dieu vous donnez santé, et surtout réussite.

En fin, je remercie mon trinôme : CHAHINEZ et NADJET. Sans oublier mes enseignants.

*ROMAISSA*

# Sommaire

Remerciements

Dédicace

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Résumé

<b>I</b>	<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>II</b>	<b>Synthèse bibliographique</b> .....	3
1.1	Phytothérapie .....	4
1.2	Principe actif .....	4
1.3	Caractère botanique et répartition du genre <i>Origanum</i> .....	7
1.3.1	Position systématique.....	7
1.3.2	Caractères botaniques du genre <i>Origanum</i> .....	7
1.3.3	Répartition géographique.....	8
1.3.4	Distribution géographique en Algérie .....	9
1.4	L'espèce <i>O. vulgare</i> .....	9
1.4.1	Description de l'espèce <i>O.vulgare</i> .....	9
1.4.2	Composition chimique de l' <i>O. vulgare</i> .....	10
1.4.3	Propriétés biologiques de l'origan.....	10
1.4.4	Utilisation de l' <i>Origanum vulgare</i> .....	10
1.4.5	Toxicité.....	11
2.1	Plantes toxiques et phytothérapie.....	13
2.2	Causes de toxicité des plantes.....	13
2.3	Etude de la toxicité des plantes.....	13
2.3.1	Etude <i>in vivo</i> .....	14
2.3.2	Etude <i>in vitro</i> .....	14
2.4	L'hémolyse.....	15
2.4.1	L'hémolyse intratissulaire .....	15
2.4.2	L'hémolyse intravasculaire.....	15
2.4.3	L'hémolyse pathologique.....	16
3.1	L'inflammation .....	18

3.2	Les étapes de l'inflammation .....	18
3.3	Les différents types de la réponse inflammatoire .....	19
3.3.1	Inflammation aiguë .....	19
3.3.2	Inflammation chronique.....	19
3.4	Les facteurs déclenchant l'inflammation .....	19
3.5	Les inducteurs de l'inflammation.....	20.
3.6	Traitement de l'inflammation.....	20
3.6.1	Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....	20
3.6.2	Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AINS) .....	20
3.6.3	Anti-inflammatoires naturels.....	21
3.7	Méthodes utilisées dans l'étude de l'activité anti-inflammatoire.....	21
3.7.1	Choix des globules rouges comme modèle pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, <i>in vitro</i> , des extraits d' <i>Origanum vulgare</i> d'Ain Témouchent.....	22
3.7.2	Composition et hémolyse du sang.....	22
<b>III</b>	<b>Matériel et méthodes .....</b>	<b>24</b>
1	Matériel végétal.....	25
2	Méthodes .....	25
2.1	Préparation des différents extraits de <i>d'Origanum vulgare</i> .....	25
2.1.1	Macération.....	25
2.1.2	Infusion .....	25
2.1.3	Décoction .....	26
2.1.4	Rendements des extraits secs .....	26
2.2	Tests phytochimiques.....	26
2.3	Evaluation de l'activité anti-inflammatoire, <i>in vitro</i> , des extraits de feuilles d' <i>Origanum vulgare</i>	
2.3.1	Echantillons de sang humain.....	28
2.3.2	Préparation du phosphate buffered saline (PBS) .....	28
2.3.3	Préparation de la suspension des globules rouges humains .....	28
2.3.4	Préparation des extraits végétaux .....	28
2.3.5	Evaluation de la toxicité des extraits de fruits d' <i>Origanum vulgare</i> vis-à-vis des globules rouges .....	28
2.3.6	Evaluation de l'effet des extraits d' <i>Origanum vulgare</i> sur la stabilisation de la membrane des globules rouges .....	29

<b>IV Résultats et discussion</b> .....	30
1 Rendement d'extraction .....	31
2 Tests phytochimiques.....	31
3 Analyse biologique .....	34
3.1 Evaluation de la toxicité des extraits des feuilles d' <i>Origanum vulgare</i> vis-à-vis des globules rouges .....	34
3.2 Evaluation de l'activité anti-inflammatoire, <i>in vitro</i> , des extraits des feuilles d' <i>Origanum vulgare</i> .....	36
<b>V Conclusion et perspectives</b> .....	39
<b>VI Références bibliographiques</b> .....	42



## ***LISTE DES ABREVIATIONS***

<b>% :</b>	Pourcentage
<b>Ac :</b>	Absorbance de control
<b>At :</b>	Absorbance de l'échantillon
<b>°C :</b>	Degré Celsius
<b>FeCl<sub>3</sub> :</b>	Chlorure de fer(III) _ chlorure ferrique_ trichlorure de fer
<b>g :</b>	Gramme
<b>h :</b>	Heures
<b>Hcl :</b>	Chlorure d'hydrogène
<b>H<sub>2</sub>O :</b>	Molécule d'eau
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> :</b>	Acide sulfurique « sulfate d'hydrogène »
<b>K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> :</b>	Potassium hydrogène phosphate _ hydrogéné phosphate de potassium
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> :</b>	Potassium dihydrogène phosphate
<b>Kcl :</b>	Chlorure de potassium
<b>L :</b>	Litre
<b>M :</b>	Mole
<b>Mg :</b>	Milli gramme
<b>µg :</b>	Microgramme
<b>min :</b>	Minute
<b>mL :</b>	Milli litre
<b>mM :</b>	Milli molaire
<b>mm :</b>	Millimètre
<b>Nacl :</b>	Chlorure de sodium
<b>NaOH :</b>	Hydroxyde de sodium
<b>NH<sub>4</sub>OH :</b>	Ammoniaque
<b>nm :</b>	Nanomètre
<b>PBS:</b>	Phosphate buffered saline
<b>pH :</b>	Potentiel d'Hydrogène
<b>Rdt :</b>	Rendements des extraits secs
<b>Rpm :</b>	Rotation par minute
<b>Uv :</b>	Ultraviolets

## ***LISTE DES TABLEAUX***

<b><u>Tableau N°01</u></b> : Les plantes médicinales algériennes et leurs effets biologiques .....	<b>6</b>
<b><u>Tableau N°02</u></b> : Répartition géographique des deux espèces d'origan en Algérie.....	<b>10</b>
<b><u>Tableau N°03</u></b> : Quelques méthodes d'études de l'activité anti-inflammatoire, <i>in vitro et in vivo</i> .....	<b>22</b>
<b><u>Tableau N°04</u></b> : Aspect et rendement en extrait sec des différentes modes d'extraction.....	<b>32</b>
<b><u>Tableau N°05</u></b> : Résultats des tests phytochimiques des extraits d' <i>Origanum vulgare</i> .....	<b>33</b>

## ***LISTE DES FIGURES***

<b><u>Figure N°01</u></b> : Aire de distribution du genre <i>Origanum</i> .....	<b>9</b>
<b><u>Figure N°02</u></b> : Photo d' <i>O.vulgare</i> .....	<b>10</b>
<b><u>Figure N°03</u></b> : Les médiateurs de l'inflammation.....	<b>19</b>
<b><u>Figure N°04</u></b> : Photo du matériel végétal.....	<b>26</b>
<b><u>Figure N°05</u></b> : Evolution du taux d'hémolyse (%) en fonction des différentes concentrations du diclofenac.....	<b>35</b>
<b><u>Figure N°06</u></b> : Evolution du taux d'hémolyse (%) en fonction des différentes concentrations d'extraits de feuilles d' <i>Origanum vulgare</i> .....	<b>36</b>
<b><u>Figure N°07</u></b> : Pourcentage d'inhibition (%) d'hémolyse des globules rouge en fonction des différentes concentrations du diclofenac.....	<b>38</b>
<b><u>Figure N°08</u></b> : Pourcentage d'inhibition (%) d'hémolyse des globules rouge en fonction des différentes concentrations d'extraits de feuilles d' <i>Origanum vulgare</i> . .....	<b>38</b>

## Résumé

L'Algérie est un pays riche en plantes aromatiques dont l'origan (famille de lamiacées) qui est utilisée comme tisane par la population locale pour guérir plusieurs maladies telles que le rhumatisme, la toux, le rhume et les troubles digestifs. La présente étude vise à évaluer le pouvoir anti-inflammatoire des différents extraits aqueux obtenus après la macération, l'infusion, et la décoction des poudres de feuilles d'*Origanum vulgare*. Dans ce but bien précis, une analyse phytochimique qualitative ainsi qu'une étude de la cytotoxicité des extraits se sont révélées nécessaires.

Les résultats obtenus ont montré un meilleur rendement d'extraction estimé à 39.5% pour le décocté. Tandis que les tests phytochimiques ont montré une richesse des trois extraits en flavonoïdes, tanins, terpenoïdes, quinones et composés réducteurs.

L'analyse de la toxicité effectuée selon la méthode spectrophotométries *in vitro* a permis de s'assurer que nos trois extraits des feuilles d'*Origanum vulgare* possèdent un très faible taux de toxicité qui est considéré comme inoffensif comparé au diclofenac.

Ces résultats ont permis d'entamer en toute sécurité l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de nos trois extraits préparés. Concernant l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, les résultats obtenus montrent que nos trois extraits possèdent des capacités importantes, allant de 72.51 à 98.47 % et comparables à l'effet protecteur de la molécule de référence, à savoir le diclofenac.

Cette investigation a permis de conclure que nos différents extraits des feuilles d'*Origanum vulgare* ont une importante capacité de lutte contre l'inflammation en empêchant la lyse de la membrane lysosomiale. Cette capacité varie dans notre étude en fonction de la technique d'extraction utilisée.

**Mots-clés** : *Origanum vulgare*, extrait aqueux, tests phytochimiques, toxicité, activité anti-inflammatoire.

## Abstract

Algeria is a country rich in aromatic plants including oregano (*Lamiaceae* family) which is used as an herbal tea by the local population to cure several diseases such as rheumatism, coughs, colds and digestive disorders. The present study aims to evaluate the anti-inflammatory power of the different aqueous extracts obtained after maceration, infusion, and decoction of *Origanum vulgare* leaf powders. For this very specific purpose, a qualitative phytochemical analysis as well as a study of the cytotoxicity of the extracts proved necessary. The results obtained showed a better extraction yield estimated at 39.5% for the decoction. While the phytochemical tests showed a richness of the three extracts in flavonoids, tannins, terpenoids, quinones and reducing compounds.

The toxicity analysis carried out according to the *in vitro* spectrophotometric method made it possible to ensure that our three extracts of the leaves of *Origanum vulgare* have a very low level of toxicity which is considered harmless compared to diclofenac.

These results made it possible to safely evaluation of the anti-inflammatory activity of our three prepared extracts. Concerning the evaluation of the anti-inflammatory activity, the results obtained show that our three extracts have significant capacities, ranging from 72.51 to 98.47% and comparable to the protective effect of the reference molecule, namely diclofenac.

This investigation led to the conclusion that our different extracts of *Origanum vulgare* leaves have an important ability to fight against inflammation by preventing the lysis of the lysosomal membrane. This capacity varies in our study depending on the extraction technique used.

**Keywords:** *Origanum vulgare*, aqueous extract, phytochemical tests, toxicity, anti-inflammatory activity.

## ملخص

الجزائر بلد غني بالنباتات العطرية بما في ذلك الأوريغانو (عائلة الصفيحات) الذي يستخدمه السكان المحليون كشاي عشبي لعلاج العديد من الأمراض مثل الروماتيزم والسعال والبرد واضطرابات الجهاز الهضمي. الغرض من هذه الدراسة هو تقييم القوة المضادة للالتهابات لمختلف المستخلصات المائية التي تم الحصول عليها بعد النقع والتسريب وتفكيك مساحيق أوراق *Origanum vulgare* لهذا الغرض بالذات، كان من الضروري إجراء تحليل كيميائي نباتي نوعي ودراسة للسمية الخلوية للمستخلصات.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها كفاءة استخراج أفضل تقدر بنسبة 39.5% للديكوتي. بينما أظهرت الاختبارات الكيميائية النباتية ثراء المستخلصات الثلاثة في الفلافونويد والعفص *terpenoïdes* والكينونات وتقليل المركبات.

يضمن تحليل السمية باستخدام طريقة القياس الطيفي في المختبر أن المستخلصات الثلاثة من أوراق *Origanum vulgare* لها مستوى منخفض جدًا من السمية التي تعتبر غير ضارة مقارنة بـ *diclofenac*.

مكنت هذه النتائج من البدء بأمان في تقييم النشاط المضاد للالتهابات لمستخلصاتنا الثلاثة المعدة. فيما يتعلق بتقييم النشاط المضاد للالتهابات، تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن المستخلصات الثلاثة لدينا لها قدرات مهمة، تتراوح من 72.51 إلى 98.47% ويمكن مقارنتها بالتأثير الوقائي للجزيء المرجعي، *diclofenac*.

أدى هذا التحقيق إلى استنتاج مفاده أن مستخلصات مختلفة من أوراق *Origanum vulgare* لديها قدرة مهمة على محاربة الالتهاب عن طريق منع انحلال الغشاء الليوزومي. تختلف هذه السعة في دراستنا اعتمادًا على تقنية الاستخراج المستخدمة.

**الكلمات الرئيسية:** *Origanum vulgare*، مستخلص مائي، اختبارات كيميائية نباتية، سمية، نشاط مضاد للالتهابات..

# ***I**ntroduction générale*

L'inflammation est cliniquement définie comme un processus physiopathologique caractérisé par la rougeur, l'œdème, la fièvre, la douleur et la perte de fonction. Bien que les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens actuellement utilisés traitent des désordres inflammatoires aigus, ces médicaments conventionnels n'ont pas été couronnés de succès pour guérir des désordres inflammatoires chroniques comme la polyarthrite chronique évolutive et la dermatite atopique (Kim, 2004). Les produits naturels ont acquis une grande importance comme des agents porteurs d'activité potentielle intéressante.

En Algérie, les plantes sont utilisées depuis longtemps et leur utilisation s'inspire d'expériences des populations ainsi que de la médecine arabe classique. Cependant, cette utilisation ne suit pas des règles précises et ne tient pas compte des nouvelles nécessités de la thérapeutique actuelle.

Beaucoup d'études se sont intéressées à l'étude des plantes utilisées en médecine traditionnelle. C'est dans ce but s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire et toxique des extraits des feuilles d'*Origanum vulgare*, connu en Algérie sous le nom de Zaater. Cette plante est utilisée en médecine traditionnelle algérienne comme un agent astringent, expectorant et cicatrisant. A notre connaissance, il existe très peu de travaux sur l'activité anti-inflammatoire d'origan d'Ain Témouchent. Pour ce faire, un criblage phytochimique a été mené afin de caractériser les principaux groupes chimiques bioactifs susceptibles de conférer à la plante les activités décrites ainsi que une évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits aqueux vis-à-vis des globules rouges humains ont été réalisés.

Notre étude est structurée en trois parties :

- La première partie propose une mise au point bibliographique concernant les plantes médicinales et *Origanum vulgare* suivie par une description de la toxicité des plantes et finalement quelques notions sur l'inflammation et l'activité anti-inflammatoire.
- La seconde comporte la partie expérimentale où nous avons réalisé : la préparation des différents extraits bruts aqueux des feuilles d'*Origanum vulgare*, ainsi que des tests phytochimiques. Nous avons aussi évalué l'activité anti-inflammatoire de cette plante médicinale, en déterminant aussi la toxicité de ces extraits vis-à-vis des globules rouges.
- La troisième partie présentera les résultats obtenus qui seront suivis d'une discussion et d'une conclusion générale.



# *Synthèse bibliographique*

**1.1. Phytothérapie**

La phytothérapie vient du grec et signifie « soigner par les plantes ». Elle repose en partie sur une pratique traditionnelle, fondée sur l'utilisation ancestrale et locale des plantes. Les plantes médicinales renferment de nombreux actifs (plus de 250) qui ont des activités thérapeutiques diverses (**Abdou, 2022**).










Pendant des millénaires, l'utilisation des plantes médicinales fut le principal recours pour guérir l'homme. Cette utilisation est généralement adaptée aux pathologies légères, en visant un traitement symptomatique. Il y'a environ 500.000 plantes sur terre, 100.000 d'entre elles, environ, possèdent des propriétés médicinales attribuées à leur principes actifs qui agissent directement sur l'organisme. On les utilise aussi bien en médecine classique qu'en phytothérapie : elles présentent en effet des avantages dont les médicaments conventionnels sont souvent dépourvus ( (**Gilles, 1976**) ; (**Iserin, 2001**).

**1.2. Principe actif**

Les principes actifs d'une plante médicinale sont les composants biochimiques naturellement présents dans une plante, ils lui confèrent son activité thérapeutique. Les principes actifs se trouvent dans toutes les parties de la plante, mais de manière inégale et ils n'ont pas les mêmes propriétés, par exemple l'orange ses fleurs sont sédatives, mais son écorce est apéritive (**Sebai & Boudali, 2012**) .

Il faut donc aujourd'hui distinguer l'utilisation des plantes médicinales, ce terme désigne une plante ou une partie d'une plante possédant des propriétés médicamenteuses par l'action synergique de ses composés actifs sans avoir des effets nocifs aux doses recommandées. L'Algérie est le plus grand pays riverain de la Méditerranée. Il est reconnu par sa diversité variétale en plantes médicinales. La richesse de la flore algérienne est donc incontestable, elle recèle un grand nombre d'espèces classées en fonction de leur degré de rareté (**FAO, 2012**). Parmi ces plantes nous retrouvons celles citées dans **le tableau N°01**.

**Tableau N°01 :** Les plantes médicinales algériennes et leurs effets biologiques.

<b>Plante médicinale</b>	<b>Effet biologique</b>	<b>Photo</b>	<b>Référence</b>
<b>Gingembre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiémétique</li> <li>- Protecteur gastrique</li> </ul>		<b>(Gigon, 2012)</b>
<b>Mélisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antispasmodique</li> <li>- sédatrice et intestinale</li> <li>- Protecteur gastrique</li> </ul>		<b>(Clere, 2018)</b>
<b>Chardon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protecteur hépatique-cholagogue</li> <li>- Action sur le métabolisme des sucres et des lipides</li> </ul>		<b>(Boussadia, 2020)</b>
<b>Réglisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiinflammatoire</li> <li>- Antivirale</li> <li>- Protecteur gastrique (ulcère)</li> </ul>		<b>(Cael, 2009)</b>
<b>Griffonia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stimulant des hormones</li> <li>- anti_stress</li> <li>- anti_migraineux</li> </ul>		<b>(Kumar, 2010)</b>
<b>Reines des prés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antalgique</li> <li>- Anti-inflammatoire</li> <li>- Décongestionnant</li> </ul>		<b>(Lamendin, 2004)</b>
<b>Platan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antitussif</li> <li>- Antiallergique</li> </ul>		<b>(Robert, 2012)</b>
<b>Cyprés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiviral</li> </ul>		<b>(Orhan, 2015)</b>
<b>Safran</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidépresseur</li> </ul>		<b>(Palomares, 2015)</b>

<b>Origan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-inflammatoire</li> <li>- cytotoxiques</li> <li>- Antioxydant</li> </ul>		<b>(Maurent, 2017)</b>
---------------	---	--	------------------------

### 1.3. Caractère botanique et répartition du genre *Origanum*

#### 1.3.1. Position systématique

La classification d'après (Deysson, 1967) est comme suite :

<i>Règne</i>	<i>Plante</i>
<i>Embranchement</i>	Spermaphytes
<i>Sous-embranchement</i>	Angiospermes
<i>Classe</i>	Dicotylédones
<i>Sous-classe</i>	Gamopétales
<i>Série</i>	Superovariées tétracycliques
<i>Super ordre</i>	Tubiflorales
<i>Ordre</i>	Lamiales
<i>Famille</i>	Lamiaceae
<i>Sous-famille</i>	Népétoïdées
<i>Genre</i>	<i>Origanum</i>
<i>Espèce</i>	<i>Origanum glandulosum</i> Desf <i>Origanum vulgare</i> L <i>Origanum floribundum</i> Mumby

La famille des *Lamiaceae* comprend 187 genres et 3 000 espèces. Elle est la plus homogène de la sous classe des gamopétales, et la plupart des genres sont riches en huiles essentielles (Atlan, 1998). L'ancien nom des *Lamiaceae* était *Labiées* qui dérive du nom latin "labium" qui signifie lèvre, en raison de la forme particulière des corolles.

#### 1.3.2. Caractères botaniques du genre *Origanum*

*Origanum* vient de 2 mots grecs, « Oros »= montagne, et « Ganos »= joie. Ce mot signifierait ornement des montagnes. Les caractères distinctifs du genre *Origanum* sont d'après Ietswaart (1980) comme suite :

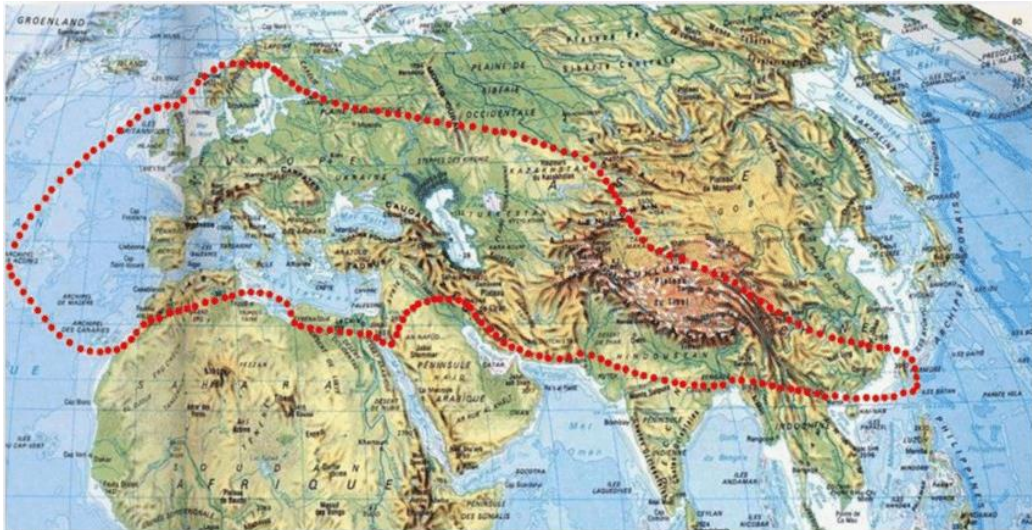
- **les tiges** : sur le quart ou la moitié il y'a plusieurs tiges dressées ou ascendantes, de

longueur très variable de 10 à 60cm et les parties basses sont ligneuses et persistantes.

- **les feuilles** : sont sessiles, subsessiles ou pétiolées. Elles sont poilues et glabres portant des glandes sécrétrices sessiles.
- **les inflorescences** : portées par chacune des tiges et chacune des branches. Les bractées sont arrondies, ovales ou lancéolées ; les plus petites ressemblent à des feuilles, les plus grandes sont fines et membraneuses, souvent pourpres ou de couleur jaune-vert. De nombreuses variations sont possibles dans la taille des inflorescences et/ou des bractées ; ce sont ces variations qui permettent entre autres de différencier les sections,
- **le calice** : est la partie la plus variable, dans le genre *Origanum*. Il possède 5 dents plus ou moins soudées ou il est formé par une ou 2 lèvres plus ou moins dentées.
- **la corolle** : généralement en forme de tube est dressée avec 2 lèvres de 3 à 14 mm, sa couleur est blanche, rose ou pourpre,
- **les étamines** peuvent être de forme et de taille très différente et sont adaptées à la pollinisation par les insectes.
- **les fruits** sont des akènes ovoïdes, bruns, mesurant 1 à 5 mm de long et 0,5 mm de large.

### 1.3.3. Répartition géographique

Le genre *Origanum* est défini par (Ietswaart, 1980). Il comporte 3 groupes, 10 sections, 38 espèces, 6 sous-espèces, et une autre avec 3 variétés et 17 hybrides naturels (Allardi, 2015). Le genre *Origanum* est largement présent des îles Canaries et des Açores, à l'Europe du Nord et jusqu'à l'est de l'Asie. Nous pouvons le rencontrer aussi en culture à Cuba ou dans l'île de Réunion, mais la région méditerranéenne représente son aire de distribution la plus importante (**Figure N°01**).



..... Limite de distribution

**Figure N°01** : Aire de distribution du genre *Origanum* (Ietswaart, 1980).

### 1.3.4 Distribution géographique en Algérie

L'origan est une plante très répandue en Algérie, elle est représentée par deux espèces à savoir *Origanum vulgare ssp glandulosum* et *Origanum floribundum*. Cette dernière est d'ailleurs une espèce endémique algérienne (Quézel & Santa, 1963)

Le tableau N°02 indique la localisation des deux espèces.

**Tableau N°02** : Répartition géographique des deux espèces d'origan en Algérie (Quézel & Santa, 1963)

Espèce	Localisation et caractéristiques
<i>Origanum floribundum</i>	Pousse en pâturage et surtout en montagne. C'est une espèce rare dans le sous-secteur du littoral et le secteur de Kabylie. Elle est endémique d'Algérie
<i>Origanum vulgare ssp. glandulosum</i>	Commune dans tout le tell. Elle est endémique des pays d'Algérie et de Tunisie. Elle pousse dans les garrigues et les broussailles.



**1.4.L'espèce *O. vulgare*****1.4.1. Description de l'espèce *O.vulgare***

Plante vivace et sarmenteuse, avec un port sous-arbustif, de 30 à 60 cm de hauteur. Les principaux caractères qui permettent de reconnaître cette plante sont les tiges toutes dressées, épis denses, à fleurs restant contiguës après floraison. Calice tubuleux à 5 dents courtes, bilabié ou non. Corolle blanche ou rosée, à lèvre supérieure émarginée et à lèvre inférieur trilobée bien longue que la lèvre supérieure (Quézel & Santa, 1963)(Figure N°02).



**Figure N°02 : Photo d'*O.vulgare***

**1.4.2. Composition chimique de l'*O. vulgare***

Les principaux composés chimiques de la plante entière d'*O.vulgare* sont les suivants :

- Phénols (60 à 70%) (Carvacrol, Thymol)
- Huile essentielle à carvacrol majoritaire,
- Monoterpènes (25 à 3%) Terpinène, Monoterpénols (5 à 10%) (Linalol),
- Tanins
- Flavonoïdes : (hétérosides de lutéoline)
- Apigénine, de Naringénine, et Acides Phénoliques)
- Dans les parties souterraines de l'origan on retrouve de stachyose (Machu, 2008) .

**1.4.3. Propriétés biologiques de l'origan**

En Algérie, communément appelé « zaâter », l'origan est une plante essentiellement médicinale qui jouit d'une grande ferveur populaire (Baba, 1990) .Elle est utilisée comme tisane par la population locale pour guérir plusieurs maladies telles que : rhumatismes, toux, rhume et troubles digestifs (Erdogan et Belhattab, 2010).

Cette plante possède plusieurs activités tel que :

- \_ L'activité antibactérienne et antifongique (**Kintzios, 2002**)
- L'activité antioxydante (**Kintzios, 2002**)
- L'activité antispasmodique et urolithique (**Kintzios, 2002**)
- L'activité anti-glycémique
- L'activité anti-inflammatoire (**Ocana-Fuentes, 2010**)
- L'activité antiparasitaire (**Kintzios, 2002**)
- L'activité nematicide (**Oka, 2000**)

#### **1.4.4. Utilisation de l'*Origanum vulgare***

Cette plante est une des plantes aromatiques les plus populaires qui est utilisée dans le monde entier. Ses applications touchent le domaine alimentaire et celui de la médecine traditionnelle (Adwan, 2009). La feuille et la sommité fleurie d'origan sont traditionnellement utilisées par voie orale dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que : le ballonnement épigastrique et la lenteur à la digestion ainsi que dans le traitement symptomatique de la toux et de la bronchite (**Bruneton, 1999**). Sa feuille a été employée en tant que branchospasmolytique, expectorant et antibactérien. (**Bruneton, 1999**) ; (**Kitajima, 2004**).

L'infusion de la plante entière est utilisée contre les maux de l'appareil respiratoire tels que la toux, la bronchite et l'asthme (**Debuigne, 1982**).

#### **1.4.5. Toxicité**

En règle générale, les plantes utilisées en phytothérapie de manière traditionnelle ont une toxicité faible. Il faut toutefois bien respecter les règles d'utilisation (fréquence, quantité, forme utilisée, durée du traitement), et les contre-indications si elles existent (**Labre, 2012**).



### 2.1.Plantes toxiques et phytothérapie

La phytothérapie se définit comme étant le traitement médical par les plantes. Pareille, on peut avoir des effets toxiques dans la phytothérapie. En effet, une plante toxique (vénéneuse) contient une ou plusieurs substances nuisibles pour l'homme ou pour les animaux et dont l'utilisation provoque des troubles variés plus ou moins graves voire mortels (**Fournier, 2001**).

Suite à l'absorption d'une plante toxique, le sujet présente, plus ou moins rapidement des troubles digestifs communs, notamment des nausées et des vomissements associés à une diarrhée violente visant à éliminer le toxique en cause.

Tous les organes de la plante contiennent des principes toxiques, mais surtout les racines et les graines, renferment des alcaloïdes diterpéniques dont le principal est l'aconitine qui a une toxicité principalement neurologique et cardiaque (Flesch, 2005).

### 2.2.Causes de toxicité des plantes

Les plantes médicinales sont des mélanges complexes de molécules diverses. Leur composition, souvent mal définie, est formée de molécules pourvues d'une activité biologique notoire, entre autres des hétérosides, des alcaloïdes, des anthocyanes, des tannins et des stéroïdes. Comme toutes les molécules bioactives, ces constituants peuvent, à un certain degré de concentration, présenter une toxicité intrinsèque. Les plantes peut devenir toxique à cause d'une préparation base, qui est susceptible d'avoir des effets toxiques graves, n'est pas identifié ou est mal identifié.

La toxicité peut être liée aux altérations chimiques des préparations à base de plantes suite à la présence de certains composants qui cause cette altération. Des réactions allergiques et/ou toxiques peuvent être causées en raison de la présence des contaminants toxiques dans les produits à base de plantes médicinales, cependant, les pesticides, les métaux lourds, des pollens, des champignons microscopiques, et des moisissures (**Hammiche et al., 2013**).

### 2.3. Etude de la toxicité des plantes

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes sur un organisme vivant, provoquées par une substance introduite à dose unique relativement élevée ou à des petites doses longtemps répétées (**Etame, 2017**).

Les effets causés par un élément toxique peuvent se traduire par des changements fonctionnels et morphologiques. La toxicité d'une substance au niveau de l'organisme dépend aussi de la nature de la substance, de la durée d'exposition, des différents facteurs liés à l'individu (sexe, âge, état nutritionnel et hormonal), des facteurs environnementaux et de l'exposition simultanée ou antérieure à d'autres produits chimiques.

Les facteurs propres à chaque individu peuvent modifier l'absorption, la distribution, l'excrétion, les transformations métaboliques et la sensibilité du récepteur dans l'organe cible (Tron, 2002). Les effets toxiques peuvent être classés de diverses façons selon :

- La durée: aigue, chronique
- Le type d'action: locale, systémique
- Le mécanisme d'action: stimulant, inhibiteur
- La voie de pénétration: respiratoire, cutanée, digestive
- Le tissu ou l'organe affecté: sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique)
- La nature de l'effet: irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérigène
- L'utilisation de pesticides, savons, solvants (Ababsa, 2009) .

L'homme est constamment exposé à une toxicité soit aiguë soit subaiguë ou encore chronique (**Bismuth, 1987**).

### **2.3.1. Etude *in vivo***

L'étude de la toxicité *in vivo* est évaluée dans le but de déterminer les paramètres toxicologiques qui sont la dose létale qui tue 50 % des animaux d'expérience (DL50) ainsi que la dose létale 100 % (DL100) et la dose maximale tolérée (DMT) qui représente la dose maximale qui ne tue aucun animal lorsque l'extrait est administré.

C'est l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenus dans le médicament. Cette étude décrit les symptômes observés et fournit pour autant que cela soit possible l'indication de la dose létale 50 (DL50) (**Ruckebusch, 1981**). Cette dose sert souvent de point de départ des études de toxicité, car elle fournit un minimum de connaissances (CSST, 2004).

### **2.3.2. Etude *in vitro***

Cette étude appelée aussi de substitution, qui représente un premier avantage, qui est la forte diminution de la consommation d'animaux vivants. Cependant, elle pose un problème de fond qui est la confrontation entre un mélange complexe.

D'autre part, la réponse biologique diffère d'une cellule artificiellement isolée de son

environnement normal par rapport à une cellule au sein d'un organe dans lequel elle maintient des interactions constantes avec les cellules voisines ou avec tout l'organisme (Rolland, 1988).

#### **2.4. L'hémolyse**

L'hémolyse est un phénomène physiologique irréversible due à une libération des composants intracellulaires des érythrocytes notamment l'hémoglobine, suite à une perturbation de la membrane cellulaire des globules rouges après une durée de vie de 120 jours qui est un laps de temps normal (Thomas, 2013) .

##### **2.4.1. L'hémolyse intra tissulaire**

Les globules rouges âgés, après une durée de vie normale de 120 jours, sont séquestrés dans le système réticuloendothéliale puis phagocytés par les macrophages du système des phagocytes mononucléés (**Beaumont, 2005**).

Chez le sujet normal, la majorité des globules rouges sont détruits dans les macrophages de la moelle osseuse (minimum 50%). Le reste de l'hémolyse se répartit dans l'organisme, en particulier dans la rate et le foie. (**Aguilar-Martínez, 2007**)

Cette phagocytose portée sur les globules rouges dont le vieillissement s'est traduit par :

- **des modifications biochimiques** : dont la diminution du contenu enzymatique, ralentissement métabolique, perte des lipides membranaires et phénomènes oxydatifs.
- **des modifications morphologiques** : qui ont tendance à la sphéricité par réduction de la surface membranaire et/ou hyperhydratation.
- **des modifications de la plasticité** : qui se traduit par une diminution de la déformabilité des globules rouges entraînant une stagnation dans les capillaires (Aguilar-Martínez, 2007) .

##### **2.4.2. L'hémolyse intravasculaire**

L'hémolyse intravasculaire: représente environ 15% de l'hémolyse physiologique, par lyse osmotique des GR vieillis ou fragmentation (diminution de déformabilité) dans les capillaires de taille réduite.

Module d'hématologie – Sétif: Dr (**Hamouda, 2020**)

L'hémolyse intravasculaire n'intervient que pour 5 à 10%. Elle se passe à l'intérieur des vaisseaux et libère de l'hémoglobine directement dans le plasma. Elle résulte de l'activation du complément à la surface des hématies ce qui aboutit à la formation d'un complexe d'attaque membranaire d'où une hémolyse intravasculaire aigüe (**Barker, 2000**).La libération des divers constituants de l'hématie notamment l'hémoglobine dans la circulation sanguine forme un complexe avec l'haptoglobine synthétisée par le foie (**Festus, 2012**).

Ce complexe est capté par l'hépatocyte au niveau duquel l'hémoglobine est dégradée

(Aguilar-Martínez, 2007).

Une hémolyse intravasculaire peut aussi affecter 10 à 20 % des globules rouges, voire plus dans le cas des culots globulaires. Les complications de la transfusion liées au métabolisme du fer peuvent aussi survenir dans ce cas (Beaumont, 2005).

### 2.4.3. L'hémolyse pathologique

Si la destruction des érythrocytes est un phénomène normal qui a lieu dans la rate lorsque les globules rouges sont en fin de vie, l'hémolyse anormale du sang peut avoir différentes causes. Il peut s'agir d'une pathologie qui aboutit à la destruction des globules rouges dans les vaisseaux sanguins, cas de certaines anémies, des accidents transfusionnels ou du paludisme. Des parasites sanguins, des infections bactériennes et virales, des agents chimiques, des plantes toxiques peuvent entraîner une hémolyse. Par définition l'hémolyse pathologique est la destruction précoce et exagérée des GR circulants sous l'effet d'un processus hémolytique qui peut être intrinsèque (Hémolyse corpusculaire) ou extrinsèque (Hémolyse extra-corpusculaire). Ce processus peut être congénital ou acquis.

Il affecte toujours un des constituants vitaux du globule rouge :

- Membrane
- Enzyme
- hémoglobine (Hgb) (Beaumont, 2005) .

Elle peut être due à deux mécanismes principaux qui sont :

- **Soit une anomalie du globule rouge** : hémolyses corpusculaires ou globulaires.
- **Soit à une agression extrinsèque des hématies** : hémolyse extra-corpusculaires (Aguilar-Martínez, 2007).



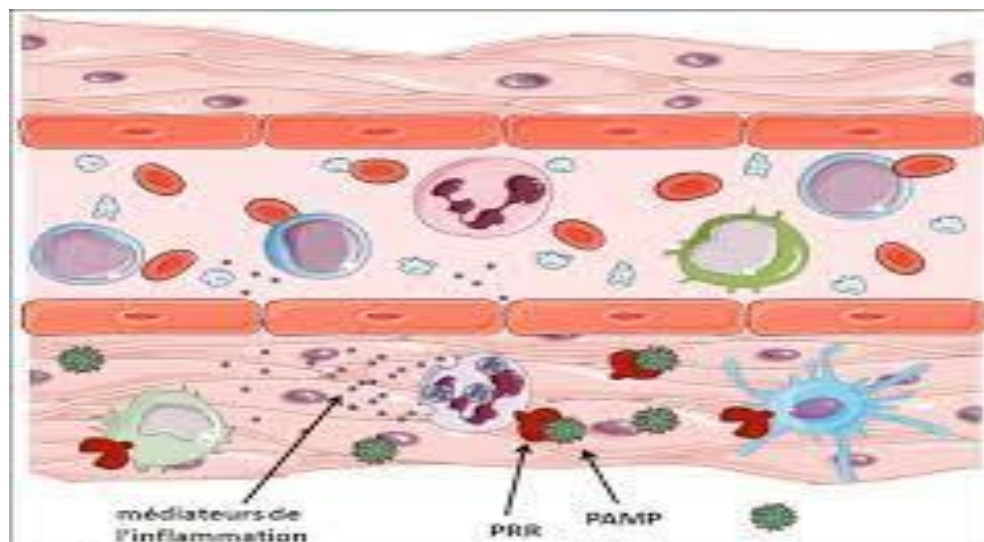
### 3.1. L'inflammation

L'inflammation est une réponse défensive (Calixto, 2003) et immunologique (Lugrin, 2014) complexe des tissus vasculaires (Ferrero-Miliani, 2007).

Cette réaction est provoquée, par des stimulateurs nocifs d'origine exogène ou endogène tels que des éléments solides comme les pathogènes microbiens ou le dard d'insectes, des produits chimiques et biologiques ou des éléments physiques comme la chaleur (les brûlures), le froid (les gelures) et les rayonnements ionisants (Weill & Batteux, 2003) ; (Rousselet, 2005).

L'inflammation comprend un certain nombre de médiateurs tels que les cytokines, l'histamine et les leucotriènes vont augmenter la perméabilité vasculaire, ce qui facilite la migration des leucocytes vers le site d'inflammation (Dassoler, 2004); (Falcão, 2005).

La réponse inflammatoire est une série de réactions précises engagées pour éliminer ces intrus pathogènes et assurer le retour à l'homéostasie du tissu lésé (Nathan, 2002)



**Figure N°03 : Les médiateurs de l'inflammation (Mayol, 2021)**

### 3.2. Les étapes de l'inflammation

L'inflammation se déroule en 4 étapes : d'après (Barton, 2008).

- ✓ la reconnaissance des signaux de danger
- ✓ le recrutement de cellules sur le site d'infection,
- ✓ l'élimination du pathogène
- ✓ la résolution de l'inflammation conduisant à un retour à l'homéostasie et à la cicatrisation du tissu lésé.

**3.3. Les différents types de la réponse inflammatoire :**

Il en existe principalement deux :

**3.3.1. Inflammation aiguë**

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur. Elle guérit spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. Elle dure de quelques jours à quelques semaines (Charles, 2010). Elle se déroule en trois phases :

- **Phase vasculaire** : c'est une phase immédiate de courte et brève durée (quelques secondes) elle est caractérisée par la libération de l'histamine, de la sérotonine et de la 0kinine accompagnée d'une douleur (Ferradji, 2018).
- **Phase cellulaire** : Qui a une durée de 6 heures, elle est caractérisée par un afflux extravasculaire des leucocytes, les plus souvent sont les polynucléaires et les monocytes (Nathan, 2002).
- **Phase de résolution** : résolution sert à limiter l'inflammation et restaurer l'homéostasie tissulaire une fois que le signal de danger est éliminé.

**3.3.2. Inflammation chronique**

L'inflammation chronique provoque un dérèglement des systèmes immunitaires grâce à des néopitopes endogènes causants la fibrose et le dysfonctionnement des tissus (Spite & Serhan, 2018).

**3.4. Les facteurs déclenchant l'inflammation**

Les facteurs qui déclenchent une réponse inflammatoire sont très variés. En voici une liste non exhaustive :

- **infection par des micro-organismes** (ex : bactéries, parasites..).
- **agents physiques** : traumatisme (ex : plaie) ou nécrose tissulaire (ex : infarctus), chaleur (ex : brûlure) ou froid (ex : gelure), radiations par des ultra-violettes (ex : coup de soleil) ou des rayons X, corps étrangers (ex : prothèse, poussières de silice, ...)
- **agents chimiques** (ex : toxines, venins).

**3.5. Les inducteurs de l'inflammation**

Les inducteurs de l'inflammation sont subdivisés en deux groupes :

- **Les inducteurs endogènes** : ils sont produits généralement par des lésions tissulaires] aiguës, la nécrose cellulaire, la dégradation de la matrice extracellulaire (**Medzhitov, 2008**) .
- **Les inducteurs exogènes** : ils regroupent les inducteurs microbiens (facteurs de virulence, les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs)) et les inducteurs non-microbiens (les allergènes, corps étrangers...) (**Medzhitov, 2008**).

**3.6. Traitement de l'inflammation**

Un anti-inflammatoire ou antiphlogistique, est un médicament destiné à combattre une inflammation. On en distingue de plusieurs classes tels que :

**3.6.1. Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Se sont une des classes thérapeutiques les plus prescrits dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-pyrétique et antalgiques .On trouve plus de 50 différents AINS sur le marché mondial (**Blain, 2000**) .

Les AINS inhibent compétitivement et réversiblement ou non, de la cyclo-oxygénase (COX), enzyme qui permet la synthèse de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique .Tous les AINS conduit à une diminution de la production des prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2). La production exagérée de prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale permet l'homéostasie tissulaire (**Nicolás, 2001**) .

Les premiers AINS commerciaux développés tels que, le diclofenac sont non-sélectifs, c'est-à-dire qu'ils inhibent non sélectivement COX-1 et COX-2. D'autres inhibent sélectivement la COX-2, ce sont les coxibes.

**3.6.2. Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AINS)**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont des dérivés des hormones stéroïdiens de la corticosurrénale, principalement les glucocorticoïdes .Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol.

Dans les tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs des glucocorticoïdes (GR) du cytoplasme de la cellule. Les anti-inflammatoires stéroïdiens agissent en inhibant la



réaction inflammatoire par l'inactivation de la phospholipase membranaire, ils empêchent la libération de l'acide arachidonique précurseur des prostaglandines et ils induisent la formation d'une protéine appelée lipocortine qui se fixe sur la phospholipase et la rend inactive.

### 3.6.3. Anti-inflammatoires naturels

En vue de la gravité des effets secondaires que présentaient les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, plusieurs études ont été menées dans le but d'obtenir des agents anti-inflammatoires avec moins d'effets indésirables. Ceci a conduit les chercheurs à s'orienter vers la médecine traditionnelle, plus essentiellement les plantes médicinales autrement appelés les anti-inflammatoires naturels qui contiennent un très vaste nombre de composés phytochimiques avec un spectre d'activité tout aussi grand (Barnes, 1998) .

### 3.7. Méthodes utilisées dans l'étude de l'activité anti-inflammatoire

L'étude de l'activité anti-inflammatoire peut être réalisée selon deux approches (*in vivo*, *in vitro*). La méthode *in vivo* est généralement exercée sur des animaux de laboratoire, où une inflammation aiguë peut être produite en utilisant divers agents chimique ou mécanique.

Les études, *in vitro*, peuvent éclairer le mode d'action des agents anti-inflammatoire au niveau moléculaire. Ces études sont souvent réalisées dans un système d'organes isolé, ou des préparations cellulaires ou subcellulaires (Naik & Sheth, 1976) .

Plusieurs méthodes soit *in vivo*, ou *in vitro* ont été utilisées pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits de plantes médicinales. Quelques méthodes sont résumées dans le **tableau N°04**.

**Tableau N°04 : Quelques méthodes d'études de l'activité anti-inflammatoire, *in vitro* et *in vivo*.**

Etude	Référence
<i>In vivo</i>	
Induction d'un œdème, par l'injection de carragénine dans la patte de la souris	(Ouedraogo, 2012)
Les contractions abdominales produites par l'injection de l'acide acétique chez la souris.	
Induction d'un œdème en faisant chuter un poids de 50 g au-dessus de la pate gauche des rats	(El Hachimi, 2016)
L'accumulation des cellules de l'inflammation induite par l'injection de curdlane	(Maruyama, 2005)

Induction d'œdème en appliquant l'huile de corton sur l'oreille de souris	(Sawadogo, 2008)
<i>In vitro</i>	
Inhibition de la Dénaturation des protéines (albumine)	- (Mizushima & Kobayashi, 1968)- (Sakat, 2010)- (Govindappa, 2011)
Action inhibitrice sur les protéinases	- (Sakat, 2010)
Test de stabilisation des membranes d'érythrocytes via l'induction d'hémolyse des globules rouges par hypotonie et par chaleur	- (Govindappa, 2011)

### 3.7.1 Choix des globules rouges comme modèle pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, *in vitro*, des extraits d'*Origanum vulgare* d'Ain Temouchent

La membrane érythrocytaire est analogue à la membrane lysosomale (Chou, 1997) . C'est la raison pour laquelle les membranes des érythrocytes humains sont choisies comme modèle dans le test de stabilisation membranaire avec le but de mettre en évidence l'activité anti inflammatoire.

La stabilisation de la membrane des érythrocytes signifie la stabilisation des membranes lysosomales. C'est le processus clé et important dans la limitation de la réponse inflammatoire par l'empêchement de la libération des constituants lysosomaux de neutrophiles activés tels que les enzymes bactéricides et les protéases, qui provoquent inflammation (Murugesan, 1981); (Vadivu & Lakshmi, 2008).

Certains des AINS sont connus leurs propriétés qui conduisent à la stabilisation membranaire. Ces propriétés peuvent contribuer à la puissance de leur action anti-inflammatoire (Vadivu & Lakshmi, 2008). De plus, les érythrocytes ne contiennent pas des organites et possèdent seulement une membrane plasmique, ce qui facilite l'étude des interactions entre médicament et biomembrane (Reddy, 2007) .

### 3.7.2 Composition et hémolyse du sang

Le sang est un tissu conjonctif fluide qui permet d'approvisionner les organes et les tissus de l'organisme en oxygène et différents nutriments essentiels, tout en protégeant l'organisme.

Le sang se compose de cellules et de plasma. Le plasma contient des protéines diverses, dont

les immunoglobulines, l'albumine, les facteurs de coagulation. Les cellules du sang se divisent en trois catégories : les globules rouges qui transportent l'oxygène des poumons aux tissus et captent le gaz carbonique qui est éliminé ensuite par les voies respiratoires ; les globules blancs qui défendent l'organisme contre les agressions des microbes, bactéries et virus ; les plaquettes qui empêchent le saignement en colmatant les lésions des vaisseaux **(Tazerout, 2008)**.

Le globule rouge humain avec une forme biconcave et un diamètre moyen d'environ 8  $\mu\text{m}$  ont une durée de vie typique de 120 jours, où il circule dans le corps humain près d'un demi-million de fois **(Dao, 2003)**. Le globule rouge a une structure relativement simple avec une membrane composée de quantités égales de lipides et de protéines **(OP DEN KAMP, 1979)**; **(Haest, 1982)** qui forment la bicouche phospholipidique renferment un fluide (cytosol) de volume fixe et de viscosité connue. Le globule rouge ne contient pas de noyau **(Bao & Suresh, 2003)**. L'hémolyse de ce dernier est définie comme une rupture des globules rouges avec libération d'hémoglobine et d'autres contenus intracellulaires dans le plasma **(Lowe, 2008)**.

# ***M***atériel et méthodes

## Matériel et méthodes

### 1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué des feuilles d'*Origanum vulgare* acheté de chez un herboriste de la Wilaya d'Ain Témouchent, située dans l'ouest d'Algérie. Ces feuilles ont été séchées à l'ombre et à l'abri de l'humidité à température ambiante pendant quelques jours. Une fois séchées, ces dernières ont été réduites en poudre en utilisant un broyeur automatique puis soumises à l'extraction (**Figure N°4**).



**Figure N°4 : Photo du matériel végétal**

### 1. Méthodes

#### 1.1. Préparation des différents extraits de *d'Origanum vulgare*

Pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire d'*Origanum vulgare*, des extraits bruts sont préparés à partir des feuilles de la plante.

##### 2.1.1 Macération

20 g de la matière végétale sont mises en contact avec 100mL d'eau distillée froide. L'ensemble est laissé macérer durant 24 h sous agitation continue. L'opération est répétée une deuxième fois avec renouvellement du solvant (eau) toutes les 24 heures. Les fractions sont réunies et filtrées puis évaporées à sec dans une étuve à une température de 50°C.

##### 2.1.2 Infusion

20 g de la matière végétale sont mises en contact avec 100mL d'eau distillée chaude. L'ensemble est laissé infuser durant 24 h sous agitation continue. L'opération est répétée

## Matériel et méthodes

deuxième fois avec renouvellement du solvant (eau chaude) toutes les 24 heures. Les fractions sont réunies et filtrées puis évaporées à sec dans une étuve à une température de 50°C

### 2.1.3 Décoction

Nous avons utilisé la technique d'extraction sous reflux continue. 20 g de la matière végétale broyée sont mises en contact avec 100mL d'eau distillée froide et sont portés à ébullition. L'opération est répétée trois (03) fois en renouvelant le solvant toutes les 30 minutes. Les trois fractions sont réunies et filtrées puis évaporées à sec dans une étuve à une température de 50°C. Le produit est récupéré sous forme de poudre de couleur marron.

### 2.1.4. Le rendements des extraits secs

Nous avons déterminé le rendement en extrait sec, en calculant le rapport entre le poids de l'extrait sec (poudre) en gramme, et le poids du matériel végétal utilisé pour l'extraction en gramme ; selon l'équation suivante :

$$\text{Rdt (\%)} = [(P1 - P2) / P3] \times 100$$

**P1** : poids du boîte après le séchage ;

**P2** : poids du ballon avant le séchage ;

**P3**: poids de la matière végétale initial.

## 2.2 Tests phytochimiques

Les tests phytochimiques sont réalisés sur les extraits des écorces de fruits d'*Organum vulgare*.

### • Les tanins (Karumi, 2004)

On ajoute 3 gouttes de FeCl<sub>3</sub> 1% à 1 ml d'extraits. Après deux minutes d'incubation, un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration bleue ou verte foncée.

### • Les flavonoïdes (Karumi, 2004)

2mL de chaque extrait végétal sont traités avec quelques gouttes d' HCL 37%, et avec 0.5 g de tournure de magnésium (Mg). Le test positif est marqué par l'apparition d'une couleur rouge ou orange qui caractérise les flavonoïdes.

### • Les Terpénoïdes

On ajoute 1 ml de chloroforme et 1.5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrée à 2.5 ml de nos extraits. La présence des terpénoïdes est révélée par l'apparition de deux phases et une couleur marron en

## Matériel et méthodes

interphase.

- **Les stérols :** (Liebermann-Burchard)

On traite 1 ml d'extrait avec 2.5 ml d'anhydride acétique et 10 gouttes d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrée. Les stéroïdes donnent avec cette réaction une coloration violacée virant au vert.

- **Les coumarines**

A 1 ml de chaque extrait, on ajoute 1 ml d'eau chaude. La solution obtenue est divisée en deux parties égales dont la première représente un témoin et la deuxième est traitée avec 0.5 ml de NH<sub>4</sub>OH à 10%.

L'examen est réalisé sous la lumière ultraviolette et l'apparition d'une fluorescence intense révèle la présence de coumarines (Bruneton J. , 1999) .

- **Les alcaloïdes**

2.5 ml d'HCl à 1 %, sont ajoutés à 0.1 ml d'extrait, et incubés au bain- marie pendant 10 min. La solution obtenue est divisée en deux parties. On ajoute à l'une le réactif de Mayer et à l'autre le réactif de Wagner. L'apparition d'un précipité blanc ou brun révèle la présence des alcaloïdes.

**Réactif de Mayer:** Dissoudre 1.358g d'HgCl<sub>2</sub> dans 60 ml d'eau distillée puis 5g de KI dans 10 ml d'eau distillée. Mélanger les deux solutions et ajuster le volume total à 100mL.

**Réactif de Wagner:** Dans 75mL d'eau distillée, dissoudre 2g de KI et 127g de I<sub>2</sub>. Le volume obtenu est ajusté à 100 ml avec l'eau distillée.

- **Les quinones libres**

A un volume de 1mL de chaque extrait, on ajoute quelques gouttes de NaOH à 1%. L'apparition d'une couleur qui vire au jaune, rouge ou violet indique la présence des quinones libres (Oloyede, 2005)

- **Les saponosides**

On ajoute 1 ml d'eau distillée à 2 ml de chaque extrait, puis la solution est agitée pendant 1 minute. La présence des saponosides est confirmée par l'apparition d'une mousse qui persiste durant 15 minutes. Le test est considéré comme positif si l'épaisseur de la mousse dépasse 1cm.

- **Les composés réducteurs**

On ajoute à 1 ml de nos extraits 0.5 ml de Liqueur de Fehling A et B puis on chauffe les tubes au bain marie à 100°C. Un test positif est indiqué par l'apparition d'un précipité de couleur rouge brique (Trease & Evans, 1987) .

## **Matériel et méthodes**

### **2.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire, *in vitro*, des extraits de feuilles d'*Origanum vulgare***

#### **2.3.1. Echantillons de sang humain**

Des échantillons de sang frais (environ 6 ml) ont été récupérés dans des tubes héparines, à l'université Belhadj Bouchaib d'Ain Témouchent, où la prise de sang a été effectuée, sur un volontaire sain âgé de 23 ans n'ayant pas pris de médicaments anti-inflammatoires, durant les deux dernières semaines avant le prélèvement.

#### **2.3.2. Préparation du phosphate buffered saline (PBS)**

Pour préparer la solution tampon de PBS à pH=7,4, nous avons utilisé les composés suivants avec les concentrations qui leurs correspondent :  $K_2HPO_4$  (8Mm) ;  $KH_2PO_4$  (2Mm) ; KCl (2,7Mm) ; NaCl (137mM) (Mohan, 2006) .

#### **2.3.3. Préparation de la suspension des globules rouges humains**

Les échantillons de sang récupérés ont été centrifugés à 3000 rpm, pendant 10 min. Le surnageant est, par la suite, éliminé et le culot de globules rouges a été lavé trois fois avec du PBS, jusqu'à l'obtention d'un surnageant clair, en centrifugeant à chaque fois à la vitesse de 3000 rpm, pendant 5 min. La suspension érythrocytaire ainsi obtenue été diluée 20 fois par PBS (1mL de culot est dilué dans 19mL de solution tampon).

#### **2.3.4. Préparation des extraits végétaux**

Différentes concentrations d'extraits de feuilles de notre plante (3.125 mg/ml, 6.25 mg/ml, 12.5 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml et 100 mg/ml) sont solubilisées dans le PBS.

#### **2.3.5. Evaluation de la toxicité des extraits de feuille d'*organum vulgare* vis-à-vis des globules rouges**

Avant d'entreprendre le test de l'activité anti-hémolytique des extraits de feuille d'*organum vulgare*, un test de toxicité est nécessaire, afin de cibler les concentrations à utiliser. En effet, 1,6 ml de différentes concentrations des trois extraits à tester, ainsi que du diclofenac, pris comme molécule anti-inflammatoire de référence, ont été mélangées avec 0.4 ml de la suspension de globules rouges à 10 %. Le mélange a été incubé à 37 °C pendant 30 min, puis centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min. L'absorbance du surnageant a été effectuée à 560 nm,



## Matériel et méthodes

à l'aide d'un spectrophotomètre, contre un blanc contenant du PBS.

Dans les mêmes conditions et les mêmes démarches expérimentales, un contrôle incluant 0.4 ml de la suspension de globules rouges et 1.6 ml d'eau physiologique ou de l'eau distillé, à la place de l'extrait, a été préparé pour vérifier l'état des globules rouges ou le 100 % d'hémolyse, respectivement.

Le pourcentage d'hémolyse est calculé comme suit :

$$\% \text{ d'hémolyse} = (At. / Ac) * 100 \text{ (Shobana \& Vidhya, 2016)}$$

At. : absorbance de l'échantillon (test)

Ac : absorbance de control (100 % d'hémolyse)

### 2.3.6. Evaluation de l'effet des extraits d'*Origanum vulgare* sur la stabilisation de la membrane des globules rouges

Le test se base sur l'effet des extraits de la plante étudiée sur la stabilisation des érythrocytes, après induction de l'hémolyse par une solution hypotonique associée à une température élevée, selon le protocole de (Gadamsetty, 2013).

Dans des tubes à hémolyse, 0.5 ml d'extraits de feuilles d'*Origanum vulgare*, 1.5 ml du tampon phosphate (0.15 M, pH 7.4) et 2 ml de la solution hypo saline (NaCl à 0.36 %) ont été mélangés et incubés, à 37 °C pendant 20 min. Par la suite, un volume de 0.5 ml de la suspension des érythrocytes (10 %) a été rajouté pour chaque tube, enchainé d'une incubation, à 56 °C pendant 30 min. Les tubes ont été mis dans de l'eau froide pendant 20 min, afin d'arrêter la réaction ensuite centrifugé, à 3000 rpm pendant 5 min. La lecture d'absorbance du surnageant est faite à 560 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre, Le contrôle consiste en un mélange de 2 ml de la solution hypo saline, 2 ml du tampon PBS, 0.5 ml de la suspension de globules rouges et 0.5 ml d'eau physiologique.

Le diclofenac est utilisé comme molécule de traitement anti-inflammatoire, avec les mêmes concentrations que l'extrait.

Le pourcentage d'hémolyse a été calculé selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition de l'hémolyse} = [(Ac - At.) / Ac] * 100$$

Ac : absorbance de control

At. : absorbance de l'échantillon (test)

# ***R**ésultats et discussion*

## Résultats et discussion

### 1. Rendement d'extraction

Le rendement en extrait sec et l'aspect des extraits obtenus lors des différentes extractions ont été présentés dans le **tableau N°04**.

**Tableau N°04** : Aspect et rendement en extrait sec des différentes modes d'extraction.

	Aspect	Rendement %
<b>Infusion (filtrat 1 +2)</b>	Cristallisé	19
<b>macération (filtrat 1+2)</b>	Cristallisé	14.5
<b>Decoctions (filtrat 1 +2)</b>	Cristallisé	39.5

Dans notre étude, les résultats des rendements en extraits obtenus des feuilles d'*Origanum vulgare* varient de 19% à 39.5%. Le décocté correspond au meilleur rendement obtenu avec un pourcentage de l'ordre de 39.5% suivie par la macérât une teneur de 14.5%, tandis que l'extrait aqueux préparé sous forme d'infusion a aboutis à l'obtention du plus faible rendement estimé à 19%.

Notre résultat reste supérieur à celui trouvé par (NADJI, 2019) et dont le rendement du décocté des feuilles récoltées dans la région de Tizi-Ouzou ne dépassait pas les 16.66%.

Ces résultats traduisent une influence significative de la technique d'extraction utilisée sur le rendement. En général, les composés phénoliques des plantes sont des composés polaires, qui sont généralement extraits avec des solvants polaires tels que l'eau et le méthanol (Molinier, 2010) ; (Wissam, 2012) , puisque la solubilité des polyphénols est principalement affectée par la polarité des solvant utilisés (Wissam, 2012) .

Le rendement de l'extraction au solvant dépend de divers facteurs y compris le type de solvants avec ces polarités variables, le temps et la température d'extraction, la composition chimiques de la partie de la grenade utilisée comme échantillon (Sood & Gupta, 2015) , ainsi que l'influence du pH , l'influence du nombre d'extraction, l'influence de la température de stockage et de la procédure d'extraction choisie (Wissam, 2012).

### 2. Tests phytochimiques

Les tests phytochimiques réalisé sur les différentes modes de préparations nous ont permis de mettre en évidence la présence de quelque métabolites secondaires présent dans notre plante étudiée par des réactions qualitatives de caractérisation coloration, précipitation, par un examen sous la lumière UV, ou par un examen sous la lumière UV. Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau N°05**.

## Résultats et discussion

**Tableau N°05** : Résultats des tests phytochimiques des extraits d'*Origanum vulgare*.

Métabolites secondaires	Réaction	Extraits aqueux		
		Infusion	Décoction	Macération
<b>Les tannins</b>	3 gouttes de FeCl <sub>3</sub> 1 ml d'extrait	++++	++++	++++
<b>Les flavonoids</b>	4 goutte HCL 37% 2 ml d'extrait 0.5 g Mg	++++	++++	++++
<b>Les terpénoides</b>	1ml de chloroforme 2.5ml d'extrait 1.5 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	++++	++++	++++
<b>Les sterols</b>	2.5 ml anhydre acétique 10 goutte H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1 ml extrait	-	-	-
<b>Les coumarone</b>	1 ml extrait 1 ml eau chaud	Témoin	Témoin	Témoin
	0.5 ml NH <sub>4</sub> OH Fluorescence UV	-	-	-
<b>Les alcaloids</b>	Mayer	-	-	-
	Wagner	-	-	-
<b>Les quinones</b>	1 ml extrait NaOH 1 %	++++	++++	++++
<b>Les saponosides</b>	1 ml d'extrait 2 ml d'eau distillée (mousse)	+	++	++
<b>Les composés reducteurs</b>	1 ml d'extrait 0.5 ml de liqueur de Fehling A+B	+++	+++	+++
<b>++++ : Fortement positif ; ++ : Moyennent positif ; + : Faiblement positif ; - : négatif</b>				

## Résultats et discussion

Les tests phytochimiques réalisés sur les différentes préparations (infusion, décoction et macération) d'*O.vulgare* ont révélé la richesse de cette plante en métabolites secondaires. Ces tests ont montré la richesse de cette plante avec quantité abondante en tanins, flavonoïdes, terpénoïdes, quinones et les composés réducteurs. Les saponosides quant à eux se sont révélés présent avec une quantité moyenne jusqu'à faible dans l'infusé. Cependant, on a remarqué une absence totale en stérols, coumarines et alcaloïdes dans les trois extraits testés.

Les tests phytochimiques effectués sur les feuilles d'*O.vulgare* récoltées au niveau d'Ain Témouchent, ont révélé la richesse de cette plante en composés phénoliques et en composés terpéniques qui sont considérés comme des antioxydants naturels.

Nos résultats obtenus sont similaires à ceux trouvés par **(Toubal, 2012)**, qui ont montré la présence des flavonoïdes, des anthocyanes, des stérols et triterpènes, des tanins, et des leucoanthocyanes dans les feuilles de l'origan.

Notre étude révèle l'existence des tanins catéchiques dans tous les échantillons analysés. Les tanins sont tenus comme bons remèdes dans le traitement des maladies respiratoires et contre la toux. Les tanins exercent une activité anti-diarrhéique certaine. Ses propriétés antiseptiques, antibactériennes et antifongiques sont clairement démontrées dans le traitement des diarrhées infectieuses et de dermatites. Les tanins possèdent une forte activité antioxydant et sont considérés comme de très bons pièges à radicaux libres car ils inhibent la formation de radicaux superoxydes **(Bediaga, 2011)**.

Les quinones libres sont présentes en intensité importante dans les trois préparations d'extraits aqueux. Cette gamme de composés stimule le péristaltisme de l'intestin grêle et augmentent les mouvements péristaltiques du côlon. L'antraquinone est utilisée comme laxatif ou purgatif **(Müller-Lissner, 1993)**.

Concernant les composés terpéniques nous avons mis en évidence la présence de saponosides, de stéroïdes, de stérols et triterpènes. Ces derniers forment la base des stéroïdes qu'on retrouve dans de nombreuses vitamines. Ils sont connus par leurs activités cytostatiques, insecticides, anti-inflammatoires et analgésiques **(Bruneton, 1999)**.

Les saponosides qui ont été moyennement présents dans nos extraits possèdent des activités expectorante et anti-inflammatoire. De plus, ils possèdent également des propriétés édulcorantes, largement utilisées dans l'industrie agro-alimentaire **(Bruneton, 1999)**.

D'autre part les travaux de **Steinmetz et ses collaborateurs (1993)**, ont mis en évidence l'activité antifongique de saponosides triterpéniques extraits du lierre sur les levures et les dermatophytes.

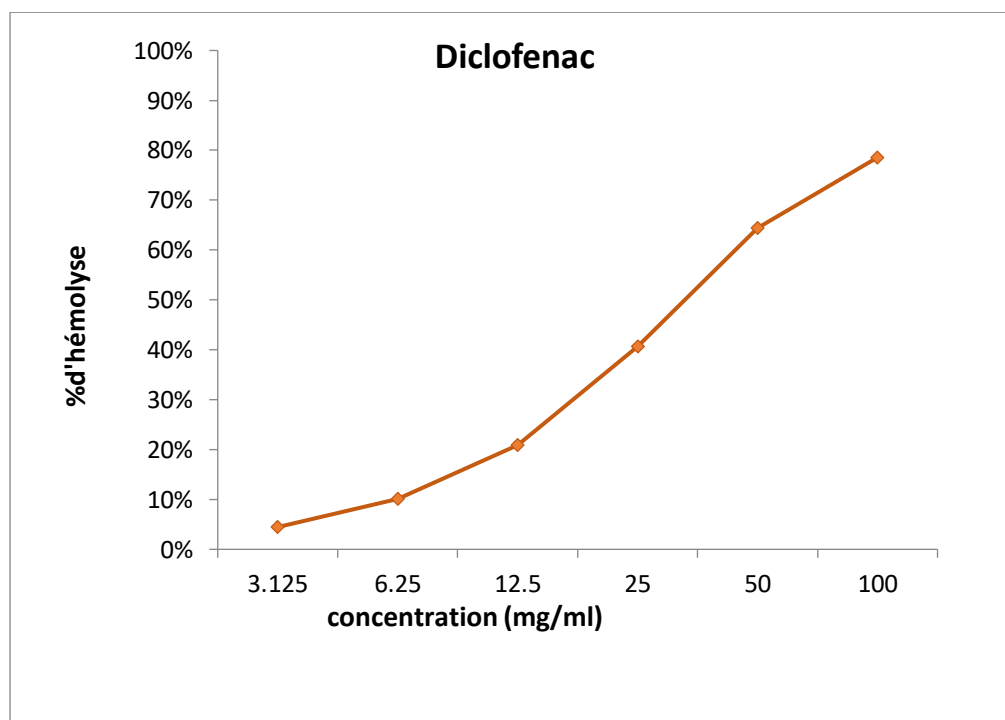
## Résultats et discussion

L'extrait éthérique d'*O.vulgare* contient des quinones qui sont considérés comme des laxatifs stimulants. D'autres activités antidépressives, anti-protozoaires, antivirales, antibactériennes, fongicides et antiallergiques des feuilles d'origan ont été décrites et plusieurs molécules du groupe ont une toxicité non négligeable ( (Bruneton, 1993) ; (Hennebelle, 2004).

### III. Analyse biologique

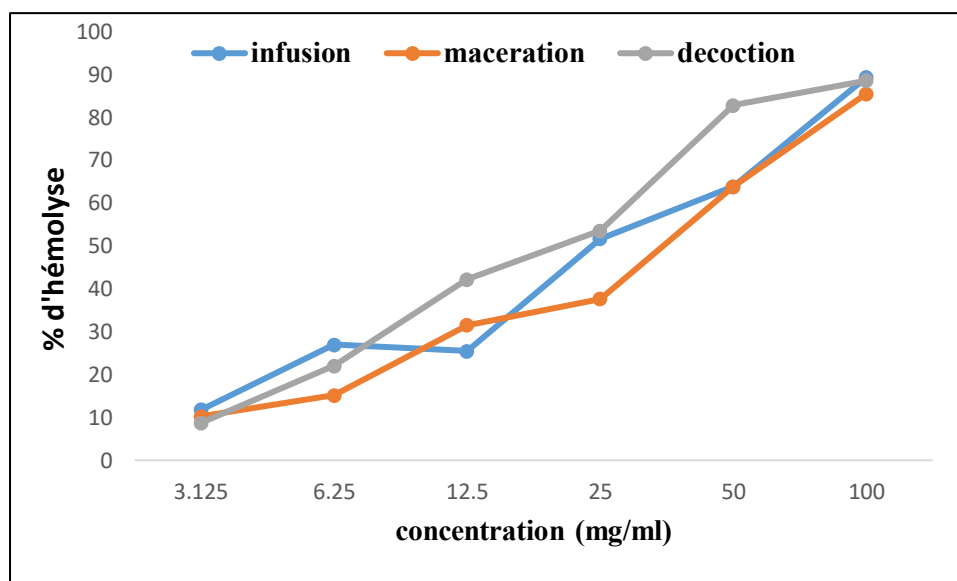
#### III.1. Evaluation de la toxicité des extraits des feuilles d'*Organum vulgare* vis-à-vis des globules rouges

Afin d'étudier la cytotoxicité dans notre présente étude, les globules rouges humains ont été choisis comme modèle de la cellule animale *in vitro*. Ce test permet de déterminer l'activité cytotoxique des produits testés par pourcentage d'hémolyse. Les résultats sont représentés sous forme de courbes mettant en pourcentage d'hémolyse en fonction des différentes concentrations de diclofenac et des extraits préparés à partir des feuilles d'*Organum vulgare* (Figure N°05 et N°06 ).



**Figure N°05** : Evolution du taux d'hémolyse (%) en fonction des différentes concentrations du diclofenac.

## Résultats et discussion



**Figure N°06:** Evolution du taux d'hémolyse (%) en fonction des différentes concentrations d'extraits de feuilles d'*Origanum vulgare*

Nos résultats obtenus révèlent qu'après le traitement des globules rouges par les différentes concentrations en anti-inflammatoire de référence 'le diclofenac', une augmentation en pourcentage d'hémolyse est notée.

Les résultats sont représentés sous forme de courbes mettant en valeur pourcentages de l'activité anti-inflammatoires. 3.125 mg/ml de nos extraits possède une bonne capacité inhibitrice (89.73 %), de manière dose-dépendante, avec une cinétique d'action semblable à celle de diclofenac (molécule de référence) (Figure N°03). L'analyse statistique des résultats ne révèle aucune différence significative entre l'effet de diclofenac (à 100 mg/kg) utiles dans le traitement des maladies inflammatoires.

Les extraits d'*Origanum vulgare* montrés une activité anti-inflammatoire dose-dépendante. Avec une inhibition de réaction inflammatoire jusqu'à 98.47 %. Cette valeur ne diffère pas significativement de celle de diclofenac (produit de référence). Les résultats obtenus à travers ce test montrent que l'extrait d'*Origanum vulgare* a une forte activité anti-inflammatoire, Ces propriétés anti-inflammatoires seraient liées au profil chimique de cet extrait.

Ces résultats révèlent que l'utilisation des doses inférieures à 1 000 mg/kg ne présente aucun risque. Comme le but de notre étude est l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des écorces de grenades, il s'est révélé important de vérifier d'abord si nos échantillons contiennent une certaine toxicité qui peut réduire ou empêcher totalement leurs utilisations.

## Résultats et discussion

Pour cela, les globules rouges humain ont été choisis comme modèle d'évaluation durant notre étude.

Ce choix est justifié par le fait que les membranes des globules rouges humain sont considérées comme similaires aux composants de la membrane lysosomale qui pendant l'inflammation, ces enzymes et les composants hydrolytiques sont libérés vers l'espace extracellulaire, ce qui provoque des dommages (Ackerman & Beebe, 1974) ; Hossain et al., 2014). Ainsi, la présence d'une toxicité au niveau de l'échantillon testé est traduite par une hémolyse résultant de la lyse de la membrane des érythrocytes.

Selon Meyer (1982), les extraits végétaux sont toxiques (actifs) si leur valeur LD50 est inférieure à 1 000 µg/ml, alors qu'ils sont non toxiques (non actifs) si elle est supérieure à 1 000 µg/ml. De plus, l'activité cytotoxique est considérée faible lorsque la valeur LD50 est comprise entre 1 000 et 500 µg/ml, modérée quand elle est entre 500 et 100 µg/ml et forte quand elle est comprise entre 100 et 0 µg/ml. Dans la présente étude, l'extrait d'*O.vulgare* a montré une valeur LD50 inférieure à 100 µg/ml (17,64 µg/ml), indiquant ainsi la présence des composés cytotoxiques .

### III.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire, *in vitro*, des extraits des feuilles d'*Origanum vulgare*

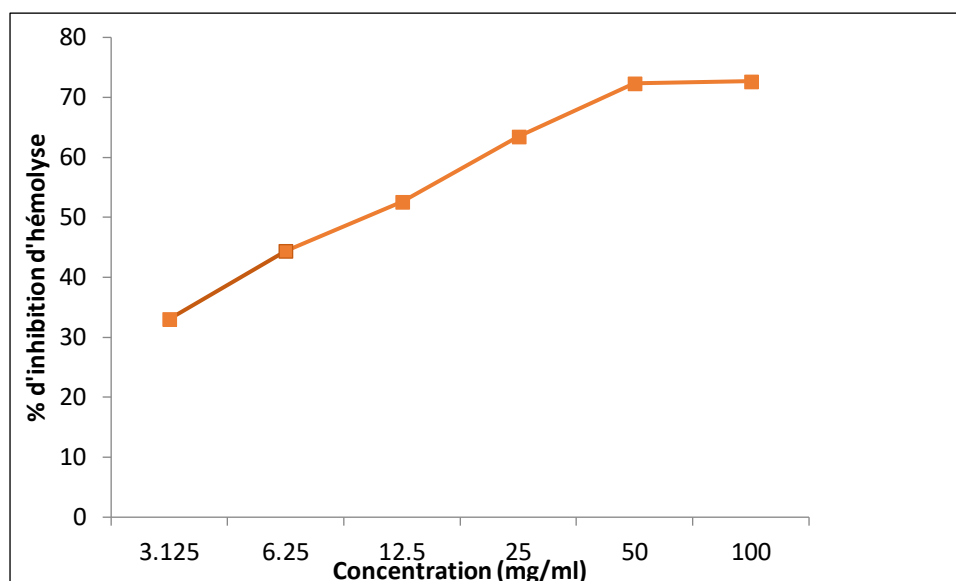
Après l'évaluation de l'activité anti-hémolytique des extraits de feuilles d'*Origanum vulgare*, un test de toxicité était nécessaire, pour cibler la concentration d'extrait à utiliser et celle du diclofenac, pris comme molécule anti-inflammatoire de référence.

Le test effectué se base sur l'effet protecteur des différentes concentrations choisies d'extraits d'*Origanum vulgare* sur la stabilisation des érythrocytes, après induction de l'hémolyse par une solution hypotonique associée à une température élevée.

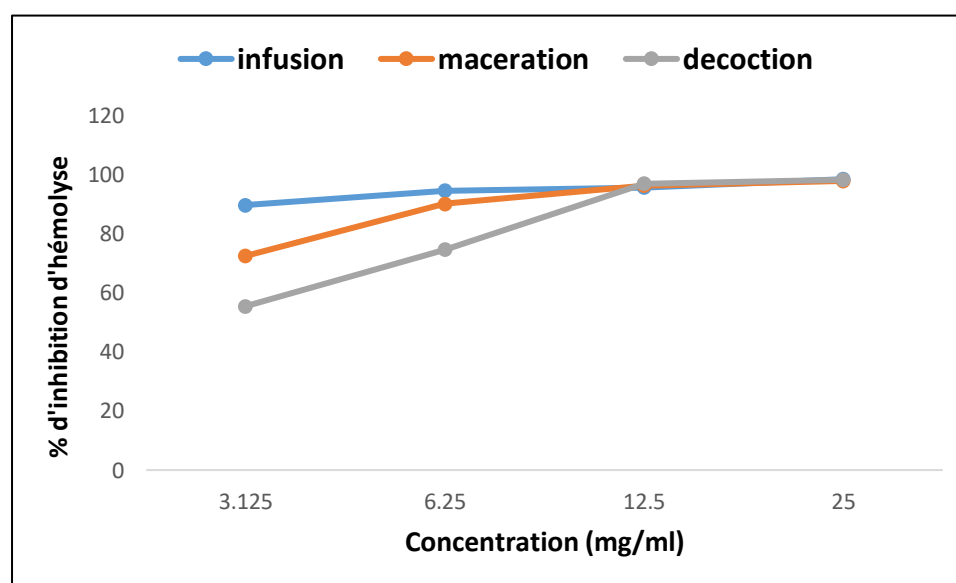
Les résultats sont représentés sous forme de courbes de pourcentage d'inhibition en fonction de différentes concentrations de la molécule de référence à savoir le diclofenac (Figure N°07) des concentrations des trois extraits de feuilles d'*O.vulgare* (FigureN°08).



## Résultats et discussion



**Figure N°07:** Pourcentage d'inhibition (%) d'hémolyse des globules rouge en fonction des différentes concentrations du diclofenac.



**Figure N°08 :** Pourcentage d'inhibition (%) d'hémolyse des globules rouge en fonction des différentes concentrations d'extraits de feuilles d'*Origanum vulgare*.

D'après les résultats obtenus et illustrés dans la figure N°8, nous constatons que le pourcentage d'inhibition augmente en parallèle avec l'augmentation de la concentration des extraits. Cependant, ce pouvoir anti-inflammatoire garde des pourcentages de protection bien élevé estimés à 98.47 % et à 100%.

Le maximum de protection 98.47 % est obtenu dès le traitement des globules rouges par l'extrait aqueux préparé par infusion à la concentration de 25 mg /ml. Tandis que pour

## Résultats et discussion

l'extrait préparé par macération le maximum de protection est de l'ordre de 97.88 % t de 98.27 pour le décocté à la même concentration.

Les résultats ont montré aussi que l'extrait de la plante a une excellente activité anti-inflammatoire. Selon les résultats enregistrés, les extraits aqueux (infusion, macération et décoction) d'*O.vulgare* sont dotés d'un pouvoir anti-inflammatoire important. Il est rapporté que les antioxydants phénoliques ont différentes activités biologiques comme l'activité anti-inflammatoire, anti-tumorale et cytotoxique (**Zhang, 2014**). Par conséquent, les effets anti-inflammatoires de l'extrait de feuille d'*O. Vulgare* qui a été obtenu dans la présente étude peuvent être liés, au moins en partie, à ses composés phénoliques et flavonoïdes de l'extrait aqueux de feuilles d'origan (**Sharifi-Rigia, 2018.**). Cela est en accord avec les travaux menés sur les extraits d'*O.vulgare récoltée* dans la région de Sibérie. Cette espèce riche en composés phénoliques qui sont responsables de nombreuses activités biologiques notamment l'activité anti-inflammatoires (**Bruneton , 1999**)

D'après (Sharifi-Rigi, 2018.) . Le traitement avec l'extrait de feuille d'origan a non seulement entraîné une réduction du taux sérique de TNF- $\alpha$ , mais également une diminution considérable de l'expression génique du TNF- $\alpha$  et une diminution de l'infiltration des cellules lymphocytaires hépatiques (CD). Il est rapporté que les antioxydants phénoliques ont différentes activités biologiques comme l'activité anti-inflammatoire, anti-tumorale et cytotoxique (**Zhang, 2014**) Par conséquent, les effets anti-inflammatoires de l'extrait de feuille de cette plante qui a été obtenu dans la présente étude peuvent être liés, au moins en partie, à ses composés phénoliques et aux flavonoïdes de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles d'*O.vulgare*. Cependant, le TNF- $\alpha$  sérique et les examens microscopiques du tissu hépatique dans le sixième groupe (plus 800 mg/kg d'extrait de feuille d'*O. vulgare*) ont démontré que le TNF- $\alpha$  sérique et l'infiltration des cellules lymphocytaires ont augmenté par rapport à ceux du cinquième groupe qui est due aux effets secondaires de l'extrait de feuille d'origan à des doses plus élevées (**Sharifi-Rigi, 2018.**) .

# *Conclusion et perspectives*

## Conclusion et perspectives

A l'issue de ce travail, consacré d'une part à l'analyse phytochimique des extraits d'un échantillon de feuilles d'*O.vulgare* et récoltée durant la période de mars 2022 dans la zone d'Ain Témouchent, et d'autre part, à l'évolution de l'activité cytotoxique et anti-inflammatoire des différents extraits aqueux préparés par infusion macération décoction.

Pour valoriser cette espèce, des extraits de métabolites secondaires des feuilles ont été évalués par des méthodes chimiques. Les tests phytochimiques menés sur cette plante ont montré une richesse remarquable en métabolites secondaires susceptibles d'avoir des propriétés pharmacologiques intéressantes. Les résultats obtenus ont montré que notre plante est riche en en phénols totaux représentés majoritairement par les tannins, flavonoïdes et quinones libre. Tandis que la fraction de coumarines, alcaloïdes et stérols était absents.

Cette espèce végétale a présenté des rendements variables en extraits. Le rendement le plus élevé est celui de l'extrait décocté (39.5%) suivi de l'extrait d'infusé (19%).

L'activité anti-inflammatoire de nos trois extraits des feuilles de notre plante a été évaluée selon la méthode spectrophotométrie de stabilisation des érythrocytes, *in vitro*, après induction de l'hémolyse par une solution hypotonique associée à une température élevée, en présence des différentes concentrations d'extraits de fruit ainsi que d'une molécule de référence : le diclofenac. Les résultats obtenus montrent que nos trois extraits possèdent des capacités anti-inflammatoires importantes allant de 72.51 à 98.47 % et comparable à l'effet protecteur de la molécule de référence à savoir le diclofenac. Ceci rend possible leurs utilisation pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.

Les résultats de cette étude révèlent que cette plante possède un éventail de substances potentiellement bioactives (composés phénoliques, composés terpéniques) susceptibles d'être exploités à plusieurs échelles.

Les effets utiles de l'extrait des feuilles d'*O.vulgare* peuvent être attribués à ses caractéristiques anti-oxydantes et anti-inflammatoires sur la diminution de l'expression du gène TNF- $\alpha$ , grâce à ces composants qui possèdent cet intérêt thérapeutique : anti-inflammatoires.

Ces résultats ne constituent qu'une première étape de valorisation de cette espèce végétale.

Ainsi, il est intéressant d'approfondir cette étude par :

- a- Des extractions sélectives des différentes familles chimiques ;
- b- Tester les différentes molécules isolées *in vivo* afin de trouver une application thérapeutique de ces molécules actives ;
- c- Evaluer d'autres activités d'*Origanum vulgare* ;

## **Conclusion et perspectives**

- d- Il serait également intéressant de compléter ce travail par la purification et l'identification de diverses molécules isolées en utilisant des techniques de chromatographie liquide à haute performance.

# *Références bibliographiques*

## Références bibliographiques

- Ababsa, M. (. (2009). *La recomposition des allégeances tribales dans le Moyen-Euphrate syrien (1958-2007)*. Études rurales,, (184), 65-78.
- Abdou, N. M.-S.-S. (2022). Foliar spray of potassium silicate, aloe extract composite and their effect on growth and yielding capacity of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) under water deficit stress conditions. *Saudi Journal of Biological Sciences*.
- Ackerman & Beebe, J. R. (1974). Release of lysosomal enzymes by alveolar mononuclear cells. *Nature*, 247(5441), 475-477.
- Adwan, G. A.-s. (2009). In vitro activity of certain drugs in combination with plant extracts against *Staphylococcus aureus* infections. *African journal of biotechnology*, 8(17).
- Aguilar-Martínez, J. A.-C. (2007). Arabidopsis BRANCHED1 acts as an integrator of branching signals within axillary buds. *The Plant Cell*, , 19(2), 458-472.
- Allardi, Z. A. (2015). . Herbal medicines use among diabetic patients in Oriental Morocco. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 7(2), 9.
- Atlan, A. E. (1998). Gynodioecy and reproductive trait variation in three *Thymus* species (Lamiaceae). *International Journal of Plant Sciences*, 159(6), 159(6), 948-957.
- Baba, H. L. (1990). Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism. *The Journal of clinical investigation*,.
- Bao & Suresh, S. (. (2003). Cell and molecular mechanics of biological materials. *Nature materials*, 2(11), 715-725.
- Barker, D. (. (2000). La croissance fœtale et infantile des personnes qui développent un diabète de type 2. 133 (3), 176-182.
- Barnes, P. J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical science*, 94(6), 557-572.
- Barton, G. M. (2008). The ectodomain of Toll-like receptor 9 is cleaved to generate a functional receptor. *Nature*, 456(7222), 658-662.
- Beaumont, C. &.-H. (2005). ). Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma memP., ... & Dougados, M. (2005). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: . *Annals of the rheumatic diseases*,, 64(5), 669-681.
- Bediaga. (2011). etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea*. *Thèse de doctorat, université*, , P.10.
- BISMUTH, H. S. (1987). Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Annals of Internal Medicine*, 107(3), 337-341.
- Blain, H. J. (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la

## Références bibliographiques

- cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *La revue de médecine interne*, 21(11), 978-988.
- Boussadia, N. B. (2020). Effet antioxydant et hépatoprotecteur de *Rosmarinus officinalis*. (*revue systématique*).
- Bruneton. (1993). Geological environment of the Cigar Lake uranium deposit. *Canadian Journal of Earth Sciences*, 30(4), 653-673.
- Bruneton, J. (1999). 6-Acylcoumarins from *Mesua racemosa*. . *Phytochemistry*, 50(7), 1243-1247.
- Cael, D. (. (2009). Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.): ses utilisations thérapeutiques et alimentaires . (*Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré*).
- Calixto, J. B. (2003). Anti-allodynic and anti-oedematogenic properties of the extract and lignans from *Phyllanthus amarus* in models of persistent inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, .
- Charles, D. C. (2010). Anti-inflammatory agents: present and future. *cell*, , 140(6), 935-950.
- Chou, H. S. (1997). New functional activities for the p21 family of CDK inhibitors. *Genes & developmen*, 11(7), 847-862.
- Clere, N. (. (2018). Stress et troubles digestifs. *Actualités Pharmaceutiques*, , 57(580), 43-46.
- CSST, I. (. (2004). Sécurité des machines: phénomènes dangereux, situations dangereuses, événements dangereux, dommages. . *Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec*, DC 900-337-1.
- Dao, M. L. (2003). . Mechanics of the human red blood cell deformed by optical tweezers. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 51(11-12), 2259-2280.
- Dassoler, S. C. (2004). Anxiolytic properties of the antipsychotic alkaloid alstonine. . *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 77(3), 481-489.
- Debuigne, J. (. (1982). Remarques sur le diagramme de phases Ti-Zr: Étude microcalorimétrique de la transition  $\alpha \rightleftharpoons \beta$ . *Journal of the Less Common Metals*, 84, 49-64.
- Deysson. (1967). Rapport moral pour 1966. *Bulletin de la Société Botanique de France*, 114(3-4), 109-111.
- El Hachimi, F. A. (2016). Activité anti-inflammatoire de l'huile des graines de *Zizyphus lotus* (L.) Desf. *Phytothérapie*, , 15(3), 147-154.
- Erdogan et Belhattab, R. Ş. (2010). Profiling of cholinesterase inhibitory and antioxidant activities of. . *Artemisia absinthium*, 566-71.



## Références bibliographiques

- Etame, A. K. (2017). Outcomes targeting the PD-1/PD-L1 axis in conjunction with stereotactic radiation for patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology*, 133(2), 331-338.
- Falcão, H. D.-F. (2005). Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 15(4), 381-391.
- FAO. (2012). Agriculture Organization of the United Nations.. <http://.> *World onion production. Food and.*
- Ferradji, A. (. (2018). Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies de pistacia lentiscus. (*Doctoral dissertation*).
- Ferrero-Miliani, L. N. (2007). Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 $\beta$  generation. *Clinical & Experimental Immunology*, 147(2), 227-235.
- Festus, C. &. (2012). Improving students' performance and attitude towards chemistry through problem-based-solving techniques (pbst). *International Journal of Academic Research in Progressive Education and Development*, 1(1), 167-174.
- Flesch, L. M. (2005). Constraining the extent of crust–mantle coupling in central Asia using GPS, geologic, and shear wave splitting data. *Earth and Planetary Science Letters*, 238(1-2).
- Fournier, A. E. (2001). Identification of a receptor mediating Nogo-66 inhibition of axonal regeneration. *Nature*, 409(6818), 341-346.
- Gadamsetty, G. M. (2013). Antioxidant and Anti-inflammatory Activities of the Methanolic Leaf Extract of Traditionally Used Medicinal Plant *Mimusops elengi* L. *Journal of pharmaceutical sciences and research*, 5(6), 125.
- Gigon, F. (. (2012). Le gingembre, une épice contre la nausée. *Phytothérapie*, 10(2), 87-91.
- Gilles, H. M. (1976). Pathology in the Tropics. Pathology in the tropics. 2nd Edition.,. (*2nd Edition*).
- Govindappa, M. &. (2011). Antimicrobial, antioxidant and in vitro anti-inflammatory activity of ethanol extract and active phytochemical screening of *Wedelia trilobata* (L.) Hitchc. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 3(3), 43-51.
- Haest, C. W. (1982). Interactions between membrane skeleton proteins and the intrinsic domain of the erythrocyte membrane. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA. Reviews on Biomembranes)*, 694(4), 331-352.
- Hammiche V, Merad R, Azzouz M (2013). Plantes toxiques a usage medicinal du pourtour mediterraneen. Springer-Verlag France, Paris.

## Références bibliographiques

- Hennebelle, T. S. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 2(1), 3-6.
- Ietswaart, J. H. (1980). A taxonomic revision of the genus *Origanum* (Labiatae). *Leiden University Press.*, (Vol. 4, p. 158).
- Iserin, L. (2001). Quality of life and perceived health status in surviving adults with univentricular heart. *Heart*, , 86(1), 69-73.
- Karumi, Y. (2004). Identification of Active Principles of *M. balsamina* (Balsam Apple) Leaf Extract Y. Karumi," PA. Onyeyili and "VO Ogugbuaja. *Journal of Medical Sciences*, 4(3), 179-182.
- Kintzios, S. E. (2002). . Profile of the multifaceted prince of the herbs. *Oregano. Oregano: the genera Origanum and Lippi*, 3-10.
- Kitajima, N. A.-c.-5. (2004). Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology*, 330(2), 501-505.
- Kumar, P. S. (2010). A review on *Griffonia simplicifolia*-an ideal herbal anti-depressant. *Phytomedicine*,, 18(10), 848-851.
- Labre, M. P. (2012). Public health interventions for asthma: an umbrella review, 1990–2010. *American journal of preventive medicine*, 42(4), 403-410.
- Lamendin, H. T. (2004). . Phytothérapie et aromathérapie buccodentaires. . . *EMC-Dentisterie*,, 1(2), 179-192.
- Liebermann-Burchard, r. (s.d.). Liebermann-Burchard reaction for steroids. *Nature*. 157(3978), 103-104.
- Lowe, G. S. (2008). Nursing blood specimen collection techniques and hemolysis rates in an emergency department: analysis of venipuncture versus intravenous catheter collection techniques. *Journal of Emergency Nursing*, 34(1), 26-32.
- Lugrin, J. R.-V. (2014). (2014). The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biological chemistry*, 395(2), 203-230.
- Machu, C. &. (2008). Live imaging of emerging hematopoietic stem cells and early thymus colonization. *Blood*, . *The Journal of the American Society of Hematology*, 111(3), 1147-1156.
- Maruyama, K. I. (2005). . Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. . *The Journal of clinical investigation*, , 115(9), 2363-237.
- Maurent, K. (. (2017). Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde:

## Références bibliographiques

- évaluation de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. (*Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III*).
- Medzhitov, R. (. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *nature* , 454(7203), 428-435.
- Meyer, F. N. (1982). ) Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plants constituents. *Planta Med*, 4:31-4.
- Mizushima & Kobayashi, M. (. (1968). Interaction of anti-inflammatory drugs with serum proteins, especially with some biologically active proteins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, , 20(3), 169-173.
- Mohan, J. &. (2006). Effect of higher levels of dietary selenium on production performance and immune responses in growing Japanese quai. *British Poultry Science*, 47(4), 511-515.
- Molinier, V. M. (2010). Françoise Silvestre (coordinatrice), Jean-Marie Aubry, Thierry Benvegno, Jocelyne Brendlé, Morgan Durand, Aurélie Lavergne, Christophe Len. *l'actualité chimique*, (338-339), 24.
- Müller-Lissner. (1993). Adverse effects of laxatives: fact and fiction. . *Pharmacology*, , 47(Suppl. 1), 138-145.
- Murugesan, N. H.-3. (1981). Revised structure for fumarofine, an indenobenzazepine type alkaloid. *Tetrahedron Letters*, 3135-3138.
- NADJI, S. B. (2019). EXTRACTION ET CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DES HUILES ESSENTIELLES A PARTIR DE *Cymbopogon schoenanthus* DANS LA REGION DE GHARDAÏA. *Revue des bio ressources*,, 9(2), 14-14.
- Naik & Sheth, U. K. (1976). Inflammatory process and screening methods for anti-inflammatory agents-a review. *Journal of Postgraduate Medicine*, 22(1), 5.
- Nathan, C. (. (2002). Points of control in inflammatio. *Nature*, 420(6917), 846-852.
- Nicolás, M. &. (2001). Oleanonic acid, a 3-oxotriterpene from *Pistacia*, inhibits leukotriene synthesis and has anti-inflammatory activity. *European journal of pharmacology*,, 428(1), 137-143.
- Ocana-Fuentes, A. A.-G. (2010). upercritical fluid extraction of oregano (*Origanum vulgare*) essentials oils: anti-inflammatory properties based on cytokine response on THP-1 macrophages. *Food and Chemical Toxicology*,, 48(6), 1568-1575.
- Oka, Y. N. (2000). Nematicidal activity of essential oils and their components against the root-knot nematode. *Phytopathology*, , 90(7), 710-715.

## Références bibliographiques

- Oloyede, O. I. (2005). Chemical profile of unripe pulp of *Carica papaya*. . *Pakistan journal of nutrition*,, 4(6), 379-381.
- OP DEN KAMP, J. A. (1979). Localization of Phospholipids in the Membrane of *Bacillus megaterium*. *European Journal of Biochemistry*, , 95(3), 613-619.
- Orhan, I. E. (2015). Potential of *Cupressus sempervirens* (Mediterranean cypress) in health. In *The Mediterranean diet* . *Academic Press*, (pp. 639-647).
- Ouedraogo, N. L. (2012). Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir.(Fabaceae). *Phytothérapie*, 10(5), 286-292.
- Palomares, C. (. (2015). e safran, précieuse épice ou précieux médicament. (*Doctoral dissertation, Université de Lorraine*).
- Quézel & Santa, S. (1963). : Catalogue des plantes vasculaires du nord du Maroc, incluant des clés d'identification,. *ouvelle Flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, 2. – Paris*.
- Reddy, M. J. (2007). Optimal reservoir operation for irrigation of multiple crops using elitist-mutated particle swarm optimization. *Hydrological Sciences Journal*, 52(4), 686-701.
- Robert, J. (. (2012). Vivre mieux avec les allergies de l'enfant. *Odile Jacob*.
- Rolland, C. &. ( 1988). Compression of high-power optical pulses. *JOSA B*, 5(3), 641-647.
- Rousselet, M. C.-A.-2. (2005). Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*, , 41(2), 257-264.
- Ruckebusch, Y. (. (1981). The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 4(2), 87-92.
- Sakat, S. S. (2010). Comparative study of *Erythrina indica* Lam.(Fabaceae) leaves extracts for antioxidant activity. *Journal of Young Pharmacists*, 2(1), 63-67.
- Sawadogo, W. R. (2008). Dosage des triterpènes et stéroïdes de *Dicliptera verticillata* et évaluation de leur activité anti-inflammatoire topique. . *Médecine d'Afrique Noire*, , 55(4), 223-229.
- Sebai & Boudali, M. (2012). La phytothérapie entre la confiance et la méfiance. Mémoire professionnel infirmier de la sante publique. *Institut de formation paramédical CHETTIA (Algérie)*.
- Sharifi-Rigi, E. H. (2018.). Protective and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic leaf extract of *Origanum vulgare* on oxidative stress, TNF- $\alpha$  gene expression and liver histological changes in paraquat-induced hepatotoxicity in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry The Journal of Metabolic Diseases*.

## Références bibliographiques

- Sharifi-Rigia. (2018.). Protective and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic leaf extract of *Origanum vulgare* on oxidative stress, TNF- $\alpha$  gene expression and liver histological changes in paraquat-induced hepatotoxicity in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry The Journal of Metabolic Diseases*.
- Shobana & Vidhya, R. (2016). Evaluation of in vitro hemolytic activity of different parts of *Abutilon indicum* (Linn.). *World J Pharm Pharm Sci*, 5(5), 1182-96.
- Sood & Gupta. (2015). Effect of fiber chemical treatment on mechanical properties of sisal fiber/recycled HDPE composite. *Materials Today: Proceedings*, 2(4-5), 3149-3155.
- Spite & Serhan, C. N. (2018).
- Steinmetz M.D., E. R. (1993). Recherche d'une activité antitumorale de saponosides triterpéniques. 2ème colloque Européen. *L'Approche Ethnopharmacologique*, 331-332.
- Steinmetz M.D., E. R. (1993). Recherche d'une activité antitumorale de saponosides triterpéniques. 2ème colloque Européen. *L'Approche Ethnopharmacologique*, , 331-332.
- Tazerout, M. G.-s.-1. (2008). Numerical investigation of the partial oxidation in a two-stage downdraft gasifie. . *Fue*, 7(7), 1383-1393.
- Thomas, P. .. (2013). Place du dosage pondéral dans le suivi des patientes enceintes allo-immunisées anti-RH1. *Transfusion Clinique et Biologique*, 22(4), 255.
- Toubal, A. .. (2012). SMRT-GPS2 corepressor pathway dysregulation coincides with obesity-linked adipocyte inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 123(1).
- Trease & Evans, .. (1987). A text book of pharmacognosy. *ELSB Baillere Tindal*.
- Tron, C. B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *first human case description*. *Circulation*, 106(24), 3006-3008.
- Vadivu & Lakshmi, K. S. (2008). In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of leaves of *Symplocos cochinchinensis* (Lour) Moore ssp *Laurina*. */// Bangladesh Journal of Pharmacology///*, 3(2), 121-124.
- Weill & Batteux, F. (. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. *De Boeck Supérieur*.
- Wissam, Z. G. (2012). Effective extraction of polyphenols and proanthocyanidins from pomegranate's peel. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(Suppl 3), 675-682.
- Zhang, X. e. (2014). Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities. . *Food chemistry*, 152, 300–30.

## Références bibliographiques