



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 الشهيد حمزة لخضر الوادي
Université Echahid Hamma Lakhdar - El Oued
كلية علوم الطبيعة والحياة
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية
Département de biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences
biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

THEME

**Effet biologique et étude chimique d'une
plante médicinale du Sahara central**

Salvadora persica

Présentés Par :

M^{me} NIBOUE Chahrazed

M^{me} LEMOUSSEKH Sadjia

Devant le jury composé de :

- | | |
|---|------------------------------|
| ➤ Président : M ^{elle} ZAIME Sihem | M.A.A, Université d'El Oued. |
| ➤ Examineur : M ^{elle} ALLOUCHED Janette | M.A.A, Université d'El Oued |
| ➤ Promoteur : M ^{elle} RAMDANE Farah | M.C.B, Université d'El Oued. |

Année universitaire 2017/2018-

Remerciements

Nos remerciements vont tout d'abord à ALLAH tout puissant pour nous avoir donné la volonté, la patience et le courage de réaliser ce modeste travail.

A l'issue de l'actualisation de cette étude, nous tenons à remercier Mlle Ramdane farahpour avoir bien voulu de prendre en charge ce travail. En tant que promoteur, ses conseils et son aide, à la fois sur le contenu et sur la rédaction, ont été très précieux. Nous lui adressons également toute notre gratitude pour son soutien moral. sans oublier les membres de Jerry qui ont accepté d'évaluer ce travail.

De même, nous remercions à chef de département Me deroiche samir qui nous avoir aidé à la réalisation de ce travail

De même, nous remercions à tous les membres de laboratoire de la faculté SNV qui nous avoir aidé à la réalisation de ce travail.

Nous adressons notre profonde gratitude à nous famille qui ont nous a toujours soutenu, et à l'ensemble des enseignant (e)s qui ont contribué à nos formation auniveau de tous les cycles d'études.



Dédicace

Nous dédions ce travail à nos chères mères, pères, sœurs, frères, et toutes nos familles et amies qui nous aident et nous encouragent durant toute le parcours d'étude.

Nous dédions sur tous nos maris et nos enfants qui nous aident et nous encouragent durant toute la période d' étude.

Résumé

De nombreuses plantes sont connues pour leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies inflammatoire comme l'arthrite. La présente d'étude a été réalisée pour étudier chimiquement et biologiquement l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des parties aérienne et racines de *salvadora persica* en utilisant à la fois deux méthodes in vitro et in vivo avec différentes doses (300mg/kg de pc) pour les deux extraits et (100mg/kg de pc) pour les racines. L'arthrite induite par l'administration de 0,1 ml de formaldéhyde (2%) chez des rates Albinos Wistar dans la région sous-plantaire de la patte arrière gauche. L'analyse phytochimique réalisé sur les extraits a montré leur richesse en composé phénolique tels que les tannins et les flavonoïde et la teneur en ces composés en polyphénol totaux, tanins et flavonoïde des différents extraits ont été déterminé par les méthodes de Folin-Ciocalteu et chlorure d'aluminium respectivement qui ont enregistré la présence d'une importante teneur en ces principes dans les extraits racine et partie aérienne infusion et macération. L'activité antioxydante a été évalué par des tests chimique tel que les tests de PM, DPPH et FRAP qui ont montré que la partie aérienne et racine macération a une activité antioxydante fort par rapport aux autres extraits. L'étude in vitro montre que les extraits à la dose 300mg/kg et 100 mg/kg pour la partie racine infusion et 300mg/kg de la partie aérienne possède un effet inhibitrice de dénaturation des protéines (sérum bovin et albumine) comparable à celui diclofénac dans les concentrations qui sont utilisées comme référence. Les doses ont été administrées pendant 10 jours. À la fin de la période d'étude, les changements dans le volume de l'œdème de la patte et le poids des rates, ont été enregistrés ainsi que l'histopathologie des articulations dans tous les groupes, et l'analyses sérologiques (VS, FR et CRP). Pour les résultats des analyses sérologiques (FR, CRP) une augmentation hautement significative a été observée ($p < 0.001$) chez le groupe CT par rapport aux autres groupes et même observation pour les paramètres hématologiques (GB, PLAT, VS). L'étude histologique de la patte des groupes traitées par le diclofinac et les extraits aqueux des racines et parties aériennes confirment que ces traitements ont une activité anti-inflammatoire plus importante à la dose 300mg/kg de racine infusion et l'infiltrat inflammatoire disparaît presque totalement. Les résultats ont démontré une activité anti-inflammatoire hautement significative ($p < 0.001$) des extraits aqueux à la dose (300mg/kg de pc) et une activité modérée à la dose (100mg/kg de pc) d'extraits.

Mots clé: Inflammation, *Salvadora persica*, Arthrite, Œdème, Diclofenac, Formaldéhyde

الملخص

ومن المعروف أن العديد من النباتات لاستخدامها في الطب التقليدي لعلاج العديد من الحالات الالتهابية مثل التهاب المفاصل. وقد أجريت هذه الدراسة كيميائيا وبيولوجيا دراسة النشاط المضادة للالتهابات من المستخلص المائي من الأجزاء الهوائية وجذور أراك باستخدام طريقتين سواء في المختبر والمجراة مع جرعات مختلفة (على 300 mg / كيلوغرام من وزن الجسم) لكل من المستخلصات و (100 مغ / كغ وزن الجسم) للجذور. التهاب المفاصل الناجم عن إعطاء 0.1 مل من الفورمالديهايد (2 ٪) في الجرذان Albino Wistar في منطقة الباطن من مخلب الخلف الأيسر. قام التحليل الكيميائي النباتي بها على مقتطفات أظهر مركب الفينول عالية على مثل التانين والفلافونويد، ومضمون هذه المركبات في إجمالي البوليفينول، التانين ومقتطفات مختلفة الفلافونويد تم تحديدها من قبل وسائل كلوريد فولينو من الألومنيوم على التوالي التي سجلت وجود محتوى كبير في هذه المبادئ في مقتطفات الجذر والجوية والتسريب التعفن. تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة عن طريق اختبارات الكيميائية كما PM الاختبارات، DPPH وFRAP الذين شنوا الجزء الجوي والنقع جذر له نشاط مضاد للأكسدة قوي بالمقارنة مع مقتطفات أخرى. وأظهرت دراسة أجريت في المختبر أن مقتطفات في جرعة 300 ملغم / كغم و 100 ملغ / كغ لضخ جزء الجذر وعلى 300 mg / كيلوغرام من الجزء الجوي لها تأثير كابح بشكل تمشخ من البروتينات (البقري ألبومين المصل) مماثلة ل ديكلوفيناك في التركيزات التي يتم استخدامها كمرجع. كانت تدار الجرعات لمدة 10 أيام. في نهاية فترة الدراسة، تم تسجيل التغيرات في حجم مخلب ذمة والطحال الأوزان والتشريح المرضي المفاصل في جميع الفئات، وأجراء التحليل الأمصال CR.P, FR, VS, f.لنتائج الاختبارات المصليةFR، CRP لوحظ وجود زيادة كبيرة للغاية ($p < 0.001$) في المجموعة CT مقارنة بالفئات الأخرى، وحتى يراقب لقياسات الدم (GB)، FLAT، (VS)دراسة نسيجية الجماعات التبويب تعامل مع ديكلوفيناكومقتطفات مائي من الأجزاء الهوائية والجذور تؤكد أن هذه العلاجات لها النشاط العالي المضادة للالتهابات في جرعة 300 ملغم / كغم من ضخ الجذر وارتشاح التهابي تقريبا يختفي تماما. أظهرت النتائج وجود نشاط كبير للغاية المضادة للالتهابات جرعة ($0.001 > ع$) مستخلص المائي (على 300 mg / كغ من وزن الجسم) والنشاط المعتدل في جرعة (100 ملغم / كغم من وزن الجسم) من معاینات.

الكلمات المفتاحية: التهاب ، سلفادوركا بيرسيكا ، التهاب المفاصل ، ديكلوفيناك ، فرمول.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS
DEDICACE
RESUME
SOMMAIRE
LISTE DES FIGURES
LISTE DES TABLEAUX
LISTE DES ABREVIATIONS
INTRODUCTION
PREMIERE PARTIE: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : INFLAMMATION ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I.1. GENERALITES	5
I.2. CAUSES DE L'INFLAMMATION	5
I.3.TYPES D'INFLAMMATION.....	6
I.3.1. Inflammation aigue	6
I.3.2. L'inflammation chronique	6
I.4.LES PHASES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE	7
I.4.1 La phase vasculaire	7
I.4.2. La phase cellulaire	9
I.4.3.La phase de résolution	9
I.5.CELLULES IMPLIQUEES DANS LA REACTION INFLAMMATOIRE.....	10
I.6. MEDiateURS DE LA REACTION INFLAMMATOIRE	12
I.7.LES MALADIES LIEES A L'INFLAMMATION.....	14
I.8.LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	14
I.8.1. Facteurs étiologique	16
I.8.2. Physiopathologie.....	17

I.8.3. Thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde	19
---	----

CHAPITRE II: PHYTOTHERAPIE DE L'INFLAMMATION DUE A LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

II.1. PLANTES MEDICINALES ET L'ARTHRITE	29
II.2. Etude de la plante sélectionnée.....	32
II.2.4. Répartition géographique	34
II.2.5. Utilisation traditionnelle	35
II.2.6. Utilisation à travers le monde.....	37
II.2.7. Etude phytochimique <i>Salvadora persica</i>	37

DEUXIEME PARTIE: PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODE

I. MATERIELS	42
I.1. Zone d'etude.....	42
I.2. Matériel végétal.....	42
I.3. Matériel animal	42
I.4. Produits chimiques et réactifs	43
II. METHODE	44
II.1. Extraction des polyphénols.....	44
II.2. Tests phytochimiques	46
II.3. Détermination des teneurs en principes actifs	47
II.4. Evaluation de l'activité antioxydante	48
II.5. Expérimentation animale	50
II.6. Méthodes de dosage.....	55
II.7. Evaluation de l'activité anti arthrite in vitro	59
II.8. Etude histologique	59
II.9. Etude statistique.....	59

CHAPITRE II : RESULTAT ET DICUSSION

I. RESULTATS	62
I.1 Rendement de l'extrait méthanolique et aqueux de <i>S.persica</i>	62

I.2. Tests phytochimiques.....	62
I. 3. Détermination des teneurs des composés bioactifs	63
I.4. Evaluation de l'activité antioxydante	65
I. 5. Evolution du taux d'inhibition de dénaturation du BSA in vitro	66
I.6. L'EFFET DE L'ADMINISTRATION ORALE DE L'EXTRAIT AQUEUX DES RACINE ET PARTIE ARIENNE DE S.PERSICA SUR LE POIDS DES RATS PENDANT 10 JOURS	67
I.7. PHOTOGRAPHIE DE LA PATTE GAUCHE (ŒDEMEUSE) DES RATES	68
I.8. EVOLUTION DE L'ŒDEME DE LA PATTE ŒDEMEUSE (ΔE) PENDANT LES HEURS H1, H2 ,H3 , H4 , H5 ET H6.....	70
I.9. EVOLUTION DE L'ŒDEME DE LA PATTE ŒDEMEUSE (ΔE) PENDANT LES HEURS J2, J4 ,J6, J8, J10	71
I.10. POURCENTAGE D'INHIBITION	72
I.11. POIDS DES PATTES.....	76
I.12.DOSAGE DU PROTEINE REACTIVE C	77
I.13. DOSAGE DU FACTEUR RHUMROIDE (FR)	77
I.14.DOSAGE DE VS	80
I.15.Etude histopathologie.....	81
II. DISCUSSION.....	82
CONCLUSION.....	90
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

Liste des figures

Figure 1 :Inflammation aiguë et l'inflammation chronique (causes et effets)	7
Figure 2: Modifications précoces de l'endothélium vasculaire au cours de la réponse inflammatoire	8
Figure 3: Phases de la réaction inflammatoire	10
Figure 4:Articulation inflammatoire	15
Figure 5:destruction de l'articulation au cours de la polyarthrite rhumatoïde PR	16
Figure 6 :Membrane synoviale et synovite rhumatoïde	18
Figure 7: Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	20
Figure 8: Eicosanoïdes, voie métabolique de la cyclo oxygénase:	21
Figure 9:Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la Société française de rhumatologie.....	27
Figure 10: Feuilles de <i>Salvadora persica</i>	34
.....	34
Figure 11: Ramaux de <i>Salvadora Persica</i>	34
.....	34
Figure 12: Fruits de <i>Salvadora persica</i>	34
.....	34
Figure 13 : Racine de <i>Salvadora persica</i>	34
.....	34
Figure14: Localisation géographiques de <i>salvadora persica</i>	35
Figure 15: Présentation géographique de la zone d'étude Tamanrasset	42
Figure 16: Protocole de préparation de différents extraits	45
Figure 17 : Structure de DPPH et DPPH •	49
Figure 18: Réaction d'essai de FRAP	50
Figure 19 : Protocole expérimentale	51
Figure 20: Injection de formaldéhyde 2% sous l'aponévrose plantaire de la patte gauche	52
Figure 21: Détermination du diamètre de la patte gauche	54
Figure 22:Test du latex et la réaction de Waaler-Rose	56
Figure23 : Effet de l'administration orale de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de <i>S.Persica</i> sur le poids des rats pendant 10jours.	68

Figure25 : L'effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de <i>S.Persica</i> sur L'évolution de l'œdème (ΔE) induit par le formaldéhyde chez la rates pendant ; 1h, 2h, 3h, 4h ,5h et 6h.....	70
Figure 26 : : L'effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de <i>S.Persica</i> et diclofenec sur l' évolution de l'œdème de la patte œdémateuse(ΔE) pendant les jours j2, j4 ,j6, j8, j10	71
Figure27: Effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de <i>S.Persica</i> sur le poids des pattes gauche enflammée à la fin de l'expérience (J10)	76
Figure 28 : Effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de <i>S.Persica</i> sur la concentration de CRP plasmatique chez les différents groupes à la fin de l'expérience (J10).....	77
Figure 29 : Effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de <i>S.Persica</i> sur la concentration de FR plasmatique chez les différents groupes à la fin de l'expérience (J10)	78
Figure 30 : Effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de <i>S.Persica</i> sur la concentration de GB plasmatique chez les différents groupes à la fin de l'expérience (J10).....	79
Figure 31: Effet de L'effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de <i>S.Persica</i> sur la concentration de PLAT plasmatique chez les différents groupes la fin de l'expérience (J10)	79
Figure32: L'effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de <i>S.Persica</i> sur la concentration de VS plasmatique chez les différents groupes la fin de l'expérience (J10).....	80
Figure 33 : coupes histologique chez les groupes traité par l'extrait de salvadora persica et diclofenac	81

Liste des tableaux

Tableau 1 : Causes de l'inflammation.	5
.....	10
Tableau 2 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires	12
Tableau 3: Exemples de maladies liées à l'inflammation.....	14
Tableau 4 : Exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.	21
Tableau 5 : Principaux glucocorticoïdes.....	22
Tableau 6 : Principaux traitements de fond de la Polyarthrite rhumatoïde, effets secondaires, surveillance	23
Tableau 7 : Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires	31
Tableau 8 : Noms utilisés de <i>Salvadora persica</i>	33
Tableau 9: Classification et systématique de <i>Salvadora persica</i>	33
Tableau 8: Traitement des rates	53
Tableau 9: Rendements des extraits de la plante étudiée.....	62
Tableau 10: Résultat des tests phytochimiques des extraits investigués	63
Tableau 11 : Teneurs en polyphénols totaux des quatre extraits	64
Tableau 12 : Teneurs en flavonoïdes des quatre extraits	64
Tableau 13 : Teneur en tannins totaux dans les quatre extraits	65
Tableau 14: Résultats des tests antioxydants des quatre extraits.....	65
Tableau 15: Résultats d'inhibition de dénaturation de sérum albumine bovine.....	67
Tableau 16: Effet de l'extrait aqueux racine et aérienne sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte induite par formol chez les rates pendant 1h, 2h, 3h, 4h, 5h et 6h.	73

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIS : Les anti-inflammatoires stéroïdiens

AM : Aérienne macération

AP-1: Activating Protein-1

BIT: Benzyl isothiocyanate,

CD: Cellule dendritique.

CPA: Cellules présentatrices d'antigènes.

CRP: C-reactive protein..

DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug.

EBV: Epstein-barr virus.

EAO :Espèces oxygénées activées

COX-2 :La cyclooxygénase de type et 2

CT : Contrôle non traité

CTLA4:Protéine de fusion soluble Formée du cytotoxic T lymphocyte associated protein 4

DI : Diclofenac

FNS : La formule et numération sanguine

FR: Facteur rhumatoïde..

HLA II: Human leukocyte antigen II.

IgG : Immunoglobuline humaine

Ik-B: Inhibiteur I kappa-B

IM: Intramusculaire

IV : intraveineuse

LT: Les lymphocytes T.

NO : Monoxyde d'azote

NOS: Enzyme NO Synthase

PAF : Facteur activateur des plaquette

PGE2: Prostaglandines E2.

PNN: Polynucléaires neutrophiles.

PNB : Polynucléaires basophile

PNE : Polynucléaires éosinophile

PR: Polyarthrite rhumatoïde.

RI : Racine infusion

RM : Racine macération

SC : Sous-cutané

VS : Vitesse de sédimentation

TNF : Tumor necrosis factor alpha.

-IL-1Ra : Interleukin-1 receptor antagonist

IL-2 : Interleukine 2

IL-4 : Interleukine 4

GB : Globule blanc

PLAT : Placette

DPPH : 2,2'-diphényle-1-picryl hydrazyl

PM : Phosphomolybdate

FRAP: Ferric ion reducing antioxidant power

Introduction

Introduction

L'inflammation est un mécanisme de défense indispensable pour l'intégrité de l'organisme. Cependant, elle se trouve impliquée dans un très grand nombre de pathologies humaines. tel que l'arthrite, le diabète, l'asthme, les allergies et le cancer(Viladomiu *et al.*, 2016).

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Comme beaucoup de maladies auto-immunes, c'est une affection poly factorielle relevant de facteurs psychologiques, endocriniens, environnementaux, génétiques et immunologiques. (Sany ,2003)Les facteurs génétiques ne représentent que 30 % des facteurs favorisant la PR. C'est dire l'importance des facteurs environnementaux qui expliquent peut-être les différences de prévalence de la PR selon les pays .Elle touche 0,5 à 1 % des individus de la population générale. Elle prédomine chez la femme, et peut survenir à tout âge.(Sany ,2003).

En Algérie, la polyarthrite rhumatoïde est très fréquente, mais il y a un sérieux déficit d'études épidémiologiques pour donner des statistiques concernant l'évolution de cette maladie dans notre pays. En gros, et selon certaines estimations, elle toucherait de 0, 7 à 1% de la population algérienne. C'est un peu plus de 300 000 personnes qui sont touchées par la polyarthrite rhumatoïde avec une très nette prédilection pour les femmes (Kaddem ,2011).

Pour le traitement de l'inflammation les anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Sont efficaces mais associées à des effets indésirables surtout en cas d'utilisation à longue durée, particulièrement dans le traitement des inflammations chroniques, parmi ses effets indésirables on trouve des dommages digestifs (ulcères gastroduodénaux, sténose, perforation), des toxicités rénales (insuffisance rénale aiguë, rétention hydrosodée) et même des complications cardiaques (Soubrier *et al.*, 2013 ; Yougbaré-Ziérou *et al.*, 2016).

En raison de ces problèmes causés, il est orienté la recherche vers de nouveaux agents thérapeutiques anti-inflammatoires qui présentent un minimum d'effets indésirables, c'est la thérapie naturelle basée sur les faits de la médecine traditionnelle fondée sur l'utilisation des drogues extraites essentiellement des plantes (kpéra *et al.*, 2004 ; Yougbaré-Ziérou *et al.*, 2016).

Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientées vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté et l'efficacité des substances utilisées et d'établir des règles scientifiques pour l'usage (Cheriti *et al.*, 2016).

Les plantes médicinales sont utilisées pour soulager et guérir les maladies humaines. En fait, leurs propriétés thérapeutiques sont dues à la présence de centaines, voire des milliers de composés naturels bioactifs appelés: les métabolites secondaires (Boudjouref, 2011).

Les plantes produisent déjà 70% de nos médicaments, déjà environ 170 000 molécules bioactives ont été identifiées à partir de plantes (Chaabi, 2008).

A cet effet, les métabolites secondaires font l'objet de nombreuses recherches qui amène à l'identification des principaux éléments actifs doués d'activités biologiques telles que les polyphénols, alcaloïdes, terpènes ...etc.

L'Algérie possède une flore végétale riche et diversifiée. Dans la perspective de rechercher, et développer, des phytomédicaments anti-inflammatoires à partir de ces plantes notre choix a porté sur *Salvadora persica*, c'est une plante ligneuse de la famille des Salvadoraceae très répandue.

Salvadora persica est décrite dans la littérature comme étant une plante riche en composés polyphénoliques, présentant un pouvoir antioxydant très marqué (Ribéreau-Gayon, 1968), et pourrait jouer un rôle intéressant dans la prévention des maladies inflammatoires.

A notre connaissance, les propriétés préventive de *Salvadora persica* n'ont jamais été étudiées. Ainsi nous nous proposons dans la présente étude d'évaluer *in vivo* les propriétés antiradicalaire et préventive d'extraits aqueux de parties aériennes et de racine de cette plante.

Le présent travail est partagé en deux parties l'une bibliographique comporte recherche exhaustive sur l'inflammation et polyarthrite rhumatoïde, une description de la plante étudiée et l'autre expérimentale constituée des matériels et méthodes utilisées pour extraire les molécules bioactives, avec la détermination de la concentration de certains groupes, comme elle vise à tester les activités biologiques des différents extraits aqueux (parties aériennes et racine) principalement l'activité antioxydante.

Première partie

Synthèse Bibliographiques

Chapitre I :

Inflammation et

polyarthrite rhumatoïde

Chapitre I : Inflammation et polyarthrite rhumatoïde

I.1. Généralités

L'inflammation est une réponse à une lésion tissulaire causée par un traumatisme physique, nocif agents chimiques ou microbiens. Il est déclenché par la libération de médiateurs chimiques de tissus blessés et cellules migratrice (Cheriti et *al.*, 2016)). Des modifications vasculaires, telle que l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire, la vasodilatation et la chimio taxie apparaissent au niveau du tissu enflammé (Raymondjean, 2007 ; Menaldo et *al.*, 2017). Cette augmentation de la perméabilité permet au liquide plasmatique de s'échapper vers le milieu extravasculaire, Ces modifications vasculaires permettent le recrutement des leucocytes dans le milieu extravasculaire qui se déplacent en suite vers le site inflammatoire. Ces leucocytes détruisent et éliminent les stimuli nocifs qui s'y présentent, laissant place à la réparation du tissu endommagé (Rankin, 2004).

Elle nécessite une régulation fine, généralement bénéfique, elle conduit à l'élimination d'éventuels pathogènes et au retour à l'homéostasie du tissu lésé (Nathan, 2002; Barton, 2008). Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Charles et *al.*, 2010).

I.2. Causes de l'inflammation

L'inflammation est une réponse physiologique complexe à des stimuli nocifs et à des conditions telles que des agents pathogènes ou des molécules endogènes (Viladomiu et *al.*, 2016). On peut classer ces causes en deux grands groupes (tableau 1):

Tableau 1 : Causes de l'inflammation. (Diebold et *al.*, 1995., Weill et Batteux., 2003)

Éléments physiques	Éléments solides exogènes ou endogènes
-la chaleur (brûlure); -le froid (gelure) ; -les rayonnements ionisants	-Les pathogènes microbiennes ; un dard d'insecte ou des microcristaux des produits chimiques (acide, base, toxique) ; -Des produits biologiques (toxine, produits de dégradation tissulaire) ; -Des composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques et cytokines).

I.3.Types d'inflammation

Elle est classée comme aiguë ou chronique, selon qu'il s'agit d'une réponse courte ou prolongée, respectivement (Decássia da silveira e sa et *al.*, 2014)(figure 1).

I.3.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est caractérisée par quatre phénomènes typiques qui sont l'œdème, la douleur, la chaleur et la rougeur. Elle peut également s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression (Botting et Botting, 2000). Elle dure de quelques minutes à quelques jours (Serhan et *al.*, 2010) Elle se caractérise aussi par l'absence de l'infiltration importante de monocytes et par l'évolution vers la guérison lorsque le stimulus disparaît (Jean, 2012).

I.3.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique se développe dans les conditions où persiste une agression, ou dans les tissus soumis à des réactions auto-immunes, où l'antigène ne peut être éliminé (Rankin, 2004). Elle est caractérisée par une durée prolongée sur des mois ou des années. Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu (Fauve et Hevin., 1998). À la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de l'inflammation. Des phénomènes de destruction tissulaire et de tentatives de réparation sont également présents (Weill et *al.*, 2003). Les cellules mononuclées et particulièrement les macrophages constituent l'essentiel de l'infiltrat cellulaire vers le site inflammatoire (Fauve et Hevin., 1998 ; Weill et *al.*, 2003).

La présence de lymphocytes dans l'infiltrat est habituelle. Tandis que la présence des polynucléaires éosinophiles est caractéristique des inflammations chroniques allergiques et parasitaires (Dombrowicz et Capron., 2007).

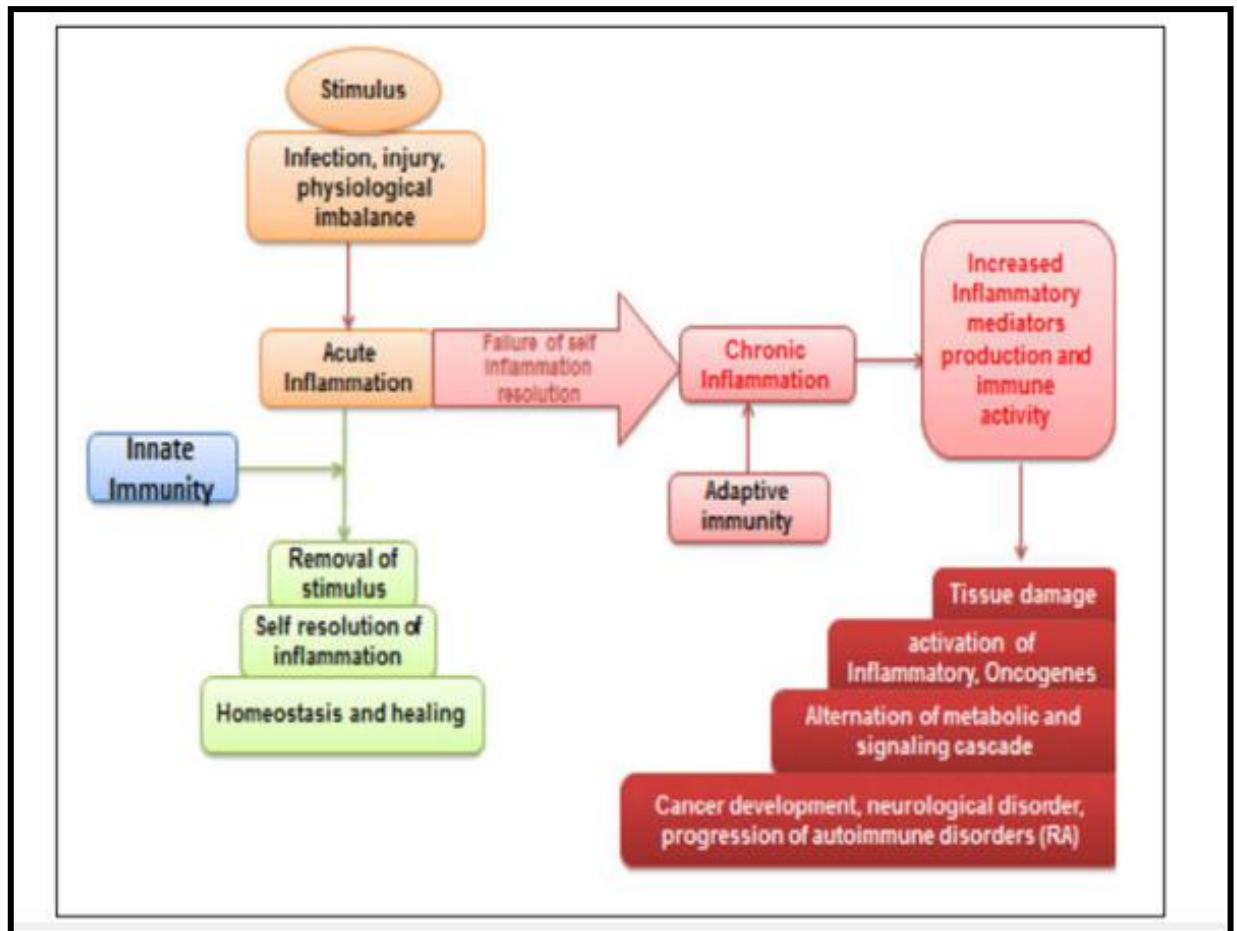


Figure 1 :Inflammation aiguë et l'inflammation chronique (causes et effets) (Tiwari, 2017)

I.4.Les phases de la réaction inflammatoire

L'inflammation est un mécanisme universel de défense et de réparation tissulaire après agression (Muster, 2005). Elle suit une voie similaire quel que soit le déclenchement initial (invasion de micro-organismes, un traumatisme, etc.), ce qui conduit à la libération de plusieurs protéines provoquant une cascade d'événements conduisant à la réaction inflammatoire (O'Connor et Nichol., 2015) (figure 3).

I.4.1 La phase vasculaire

La première étape de la phase vasculaire c'est l'activation des plaquettes suite à une lésion tissulaire touchant ou pas les veinules ou les artérioles, constitue la première étape de la phase vasculaire (Steinhubl, 2007). Les mastocytes résidents qui peuvent aussi être activés par un très grand nombre de stimuli, sont également susceptibles d'initier la réaction inflammatoire (Botting et Botting., 2000).

Plusieurs médiateurs tel que la sérotonine, l'histamine et des dérivés de l'acide arachidonique sont libérés, ces deux types de cellules activés d'une autre part, la cascade de

coagulation et du système du complément qui surviennent suite à une agression externe conduit à la génération de divers médiateurs douées d'activités vasodilatatrice et chimio attractante comme le facteur XII, la fibrine, la bradykinine, C3a et C5a (Fauve et Hevin., 1998).

Les neurones sensoriels sensibles sont également susceptibles de déclencher les événements de la phase vasculaire de l'inflammation. Ce phénomène est connu sous le nom de l'inflammation neurogénique (Borzsei et *al.*, 2008). Suite à une stimulation, ces neurones libèrent principalement deux médiateurs; la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine. Ces derniers induisent une vasodilatation et une exsudation plasmatique en agissant sur les cellules endothéliales et les muscles lisses des vaisseaux sanguins (Birklein et Schmelz., 2008). Comme ils peuvent activer directement les mastocytes et les autres cellules immunitaires. Il est également admis que les neurones sensoriels contiennent des cyclooxygénases capables de synthétiser les prostaglandines pro-inflammatoires (Richardson et Vasko., 2002).

L'augmentation du débit microcirculatoire au niveau du site enflamme explique partiellement l'apparition de chaleur et de rougeur. L'exsudation plasmatique induit un œdème par distension des tissus et provoque une hyperpression sur les terminaisons nerveuse locales, ce qui explique les sensations de la douleur (Weill et *al.*, 2003). Enfin l'expression de molécules d'adhérences à la surface des cellules endothéliales permet l'interaction entre l'endothélium et les leucocytes circulante favorisant la diapédèse (figure2) (Weill et Batteux., 2003).

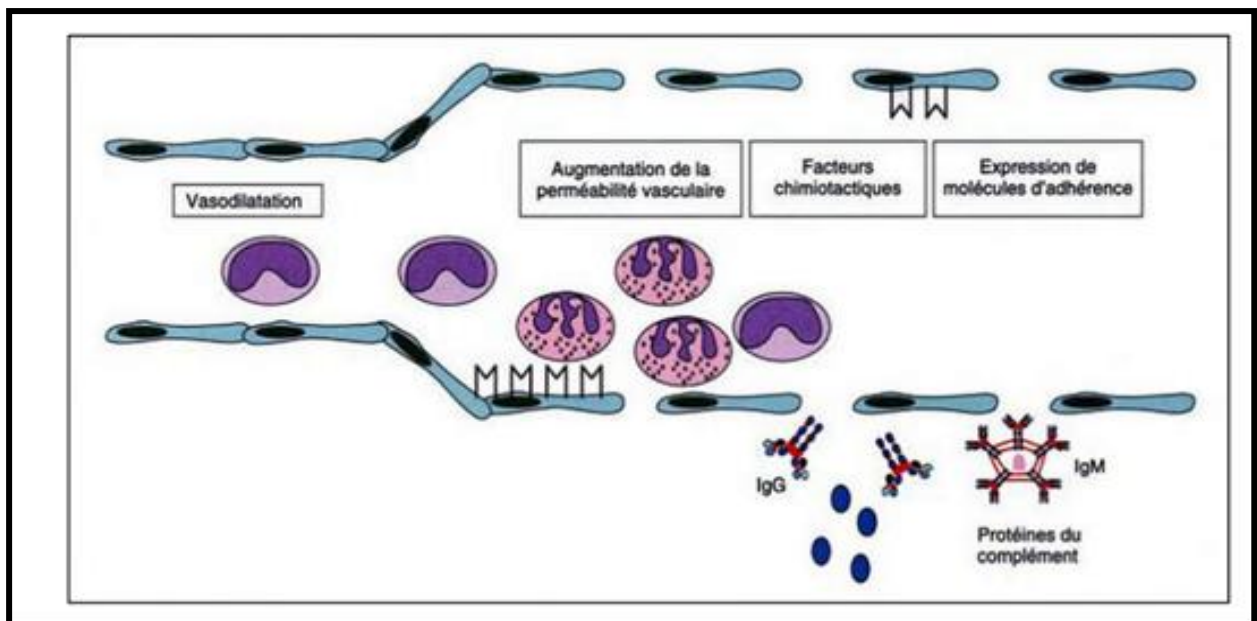


Figure 2: Modifications précoces de l'endothélium vasculaire au cours de la réponse inflammatoire (Weill et Batteux., 2003)

I.4.2. La phase cellulaire

Au cours de cette phase plusieurs substances sont apparues dans les espaces extravasculaires comme les anticorps, substances bactéricides, facteurs de coagulation, composants du complément, kininogènes, interleukines, interférons et des dérivés de l'acide arachidonique. Ceci conduit à un afflux extravasculaire des leucocytes attirés par les chimioattractants existants dans l'exsudat et ceux libérés au niveau du site enflammé (Schoroderet, 1992). La première étape de cet afflux consiste en une marginalisation des leucocytes grâce à l'expression d'adhésives (intégrines, selectines, membres de la superfamille des immunoglobulines) au niveau des cellules endothéliales et des leucocytes actives (Fauve et Hevin, 1998). Ceci permet l'interaction entre l'endothélium et les phagocytes du sang, principalement les polynucléaires neutrophiles et les monocytes, et leur passage à travers les cellules endothéliales contractées sous l'effet de certains médiateurs inflammatoires tel que la bradykinine et certains dérivés de l'acide arachidonique (Schoroderet, 1992). Guidées par le gradient de concentration des chimioattractants, les leucocytes parviennent au tissu lésé (Weill et *al.*, 2003).

Les monocytes achèvent leur différenciation en macrophages et amorcent avec les polynucléaires neutrophiles la phagocytose des agents extérieurs et/ou des débris cellulaires. De nombreuses protéases (collagenase, elastase) et des radicaux libres dérivés du métabolisme de l'oxygène et du monoxyde d'azote sont produits au cours de la phagocytose. Les effets cystoïdes locaux de ces produits sont très importants (Fauve et Hevin, 1998).

I.4.3. La phase de résolution

L'arrêt de la réponse inflammatoire fait intervenir plusieurs médiateurs tel que les cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- β 1), l'expression des récepteurs solubles comme TNF- α et l'apoptose des cellules inflammatoires (Eming et *al.*, 2007). Pour la réparation des tissus endommagés les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes sont intervenues (Eming et *al.*, 2007).

Les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles. Les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont éliminés par les macrophages. Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps à la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes (Weill et *al.*, 2003). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction tissulaire, ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui produisent les protéines de la matrice intercellulaires comme le collagène, la fibronectine et la laminine, pour

permettre la reconstruction des tissus. Le système de l'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (Weill *et al.*, 2003).

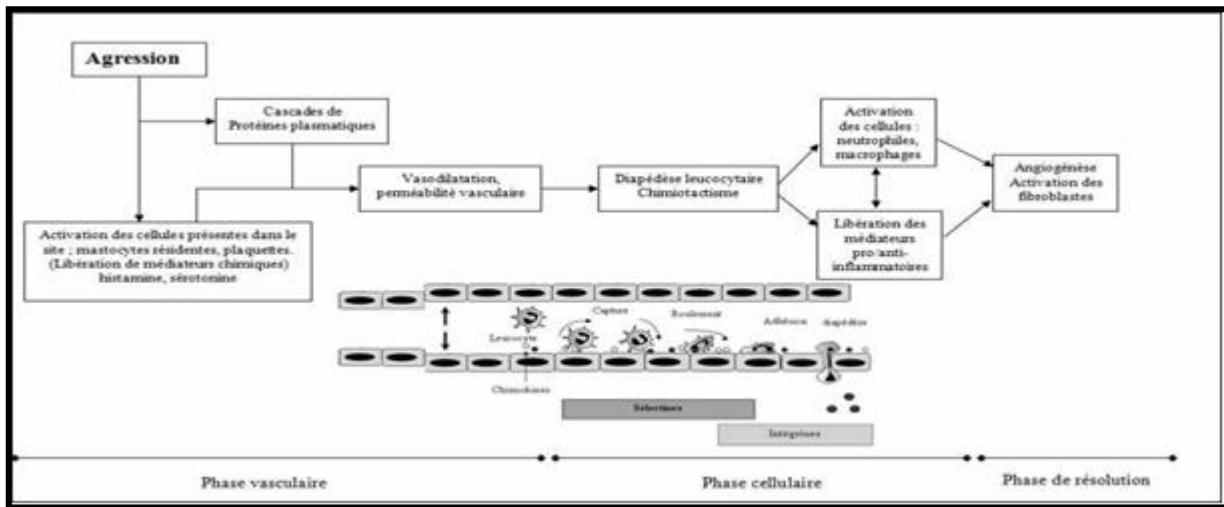


Figure 3: Phases de la réaction inflammatoire (Menkès *et al.*, 2004)

I.5. Cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

Les cellules font intervenir dans la réaction inflammatoire sont :

➤ Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Représentent le composant cellulaire majeur de l'inflammation aiguë (40–75 % des cellules inflammatoires). Ils migrent sous l'effet des chimio-attractants vers le site inflammatoire où ils phagocytent l'agent agresseur ou les débris cellulaires (Descamps-Latscha et Witko-Sarsat, 1999). Les neutrophiles libèrent différentes molécules telles que les protéinases, les radicaux libres, les chimokines et des cytokines pro-inflammatoires (Descamps-Latscha et Witko-Sarsat, 1996). Les polynucléaires neutrophiles sont également impliqués dans la réparation tissulaire (Eming *et al.*, 2007).

➤ Les mastocytes

Sont des cellules résidentes des tissus conjonctifs. Ils jouent un rôle très important dans le déclenchement de la réaction inflammatoire (Weill *et al.*, 2003). Leurs cytoplasmes riches en granulations contenant des médiateurs inflammatoires comme la sérotonine, l'histamine, l'héparine et des cytokines (Williams et Galli, 2000). Ils sont aussi impliqués dans la réparation tissulaire (Eming *et al.*, 2007).

➤ Les monocytes

Se sont des cellules migrent vers le site inflammatoire et se différencient en macrophages. Leurs rôle est la phagocytose de l'agent agresseur ou les fragments de tissus altérés (Descamps-Latscha et Witko-Sarsat., 1999). Ils interviennent aussi dans l'amplification de la réaction inflammatoire en libérant des médiateurs stimulant d'autres cellules inflammatoires. Les monocytes joue un rôle aussi dans la phase de réparation tissulaire (Eming et *al.*, 2007).

➤ Les plaquettes sanguines(PLT)

Jouent un rôle très important dans l'hémostase primaire. Elles contribuent au processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs comme le fibrinogène, le plasminogène, des protéases plasmatiques ainsi que de la sérotonine (Steinhubl, 2007).

➤ Les Polynucléaire basophiles (PNB)

Elle représente moins de 1 % des cellules inflammatoires. Elles présentent un cytoplasme qui contient de très nombreuses granulations riches en médiateurs pro-inflammatoires. Les basophiles sont des cellules phagocytaires qui interviennent principalement dans les réactions allergiques (Rankin, 2004).

➤ Les polynucléaires éosinophiles (PNE)

Représentent de 1 à 6% des cellules inflammatoires. Elles possèdent aussi des propriétés phagocytaires (Rankin, 2004). Leur fonction principale est de s'attaquer aux parasites via le contenu de leurs granules. Elles interviennent aussi dans la modulation et la propagation de la réponse immunitaire adaptative en activant directement les lymphocytes T (Hogan et *al.*, 2008).

➤ Les lymphocytes (LT)

Il existe deux types de lymphocytes impliqués dans l'inflammation: les lymphocytes T qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B acquièrent leur maturation dans la moelle osseuse. Ils interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par la production de différentes cytokines (Adrie et Pinsky, 2000).

➤ Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre

Elles jouent un rôle important au cours de l'inflammation (Wagner et Roth., 2000). L'état de jonction des cellules entre elles et avec la matrice extra-cellulaire contrôle le passage des

liquides et des macromolécules de l'espace intra-vasculaire vers les tissus interstitiels. Cet état de jonction fait intervenir de nombreuses protéines trans-membranaires ou intracellulaires tels que connexines, cadhérines, protéines du cytosquelette, intégrines de surface (Janeway et *al.*, 2001). Les cellules endothéliales sont capables de participer aux phénomènes de réparation post inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (Aggarwal et Shishodia., 2006).

I.6. Médiateurs de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire conduit à la formation et la libération séquentielle de médiateurs pro et anti-inflammatoires de nature divers ; amine (histamine et sérotonine), médiateurs lipidiques (prostaglandines et eukotrienes), et des cytokines de nature peptidique, protéique ou glycoprotéique. (Botting et Botting., 2000) (tableau 2).

Tableau 2 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires (Rankin ,2004; Male et *al.* ,2007)

Médiateurs	Origine	Actions
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes.	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes.	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteur activateur des plaquette (PAF)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales.	Assure la vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule la bronchoconstriction, l'aggregation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment, induit la production des EOR et la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
Kalicroïne	Présente dans le plasma	Transforme et active le système des Kinines
Plasmine	Présente dans le plasma	Clive le composant du complément C3 pour générer le

		C3a et le C3b
Leucotriènes : -LTC4, LTD4, LTE4	Essentiellement par les leucocytes	Augmentent la perméabilité des micro- vaisseaux.
-LTB4	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin local, induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR et attire et active les cellules inflammatoires.
Prostaglandine E2	Essentiellement par les leucocytes	Provoque la vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.
Bradykinine	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes.	Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteur de Hagman (XII)	Présent dans le plasma et est activé par l'adhésion des plaquettes.	Impliqué dans la cascade de coagulation.
Thrombine	Présente dans le plasma	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération de la sérotonine des plaquette.
Fibrine	Présente dans le plasma, formée à partir du fibrinogène	Intervient dans la formation du caillot sanguin.
C3a	Fraction C3 du complément inactif.	Provoque la dégranulation des mastocytes.

C5a	Fraction C5 du complément inactif	Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophile, exerce un effet chimiotactique en vers les phagocytes et stimule la contraction du muscle lisse.
-----	-----------------------------------	---

I.7. Les maladies liées à l'inflammation

L'inflammation est un mécanisme de défense indispensable pour l'organisme contre les antigènes. il ya plusieurs pathologies humaines contribue à l'inflammation dans le (tableau 3).

Tableau 3: Exemples de maladies liées à l'inflammation (Nathan, 2002)

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

I.8. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique, auto-immune (Afuwape et al., 2002). Dans laquelle est la destruction et l'inflammation d'articulation et du

cartilage (Singh et *al.*,2011) (figure 4). De plus, cette maladie s'accompagne d'une inflammation synoviale et d'une hyperplasie, la production d'auto-anticorps, le cartilage et la déformation osseuse avec une altération fonctionnelle et des complications systémiques, par exemple cardiovasculaires, pulmonaires, psychologiques et troubles squelettiques (McInnes et Schett., 2011).

Il se caractérise par des douleurs, des gonflements et des déformations articulaires responsables à court ou à long terme d'une impotence fonctionnelle et potentiellement d'une mortalité prématurée. La polyarthrite rhumatoïde touche plus souvent les femmes que les hommes. Elle débute le plus souvent à l'âge adulte avec un pic de fréquence autour de 30 ans et 55 ans, plus rarement dans l'enfance (Silman et Pearson., 2002; Carmona et *al.*., 2010).

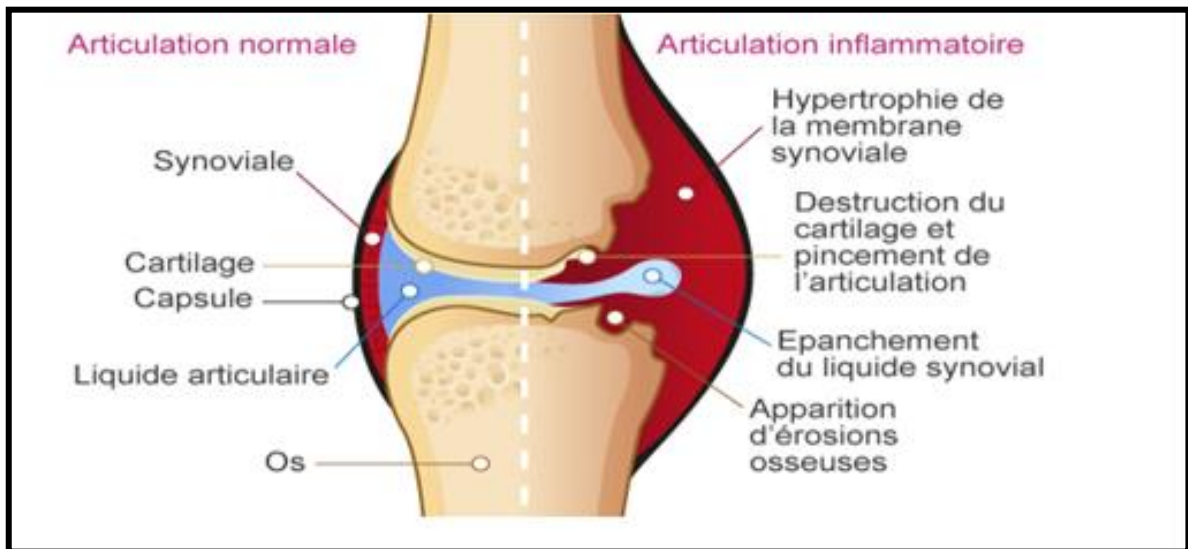


Figure4:Articulation inflammatoire (Site internet 1)

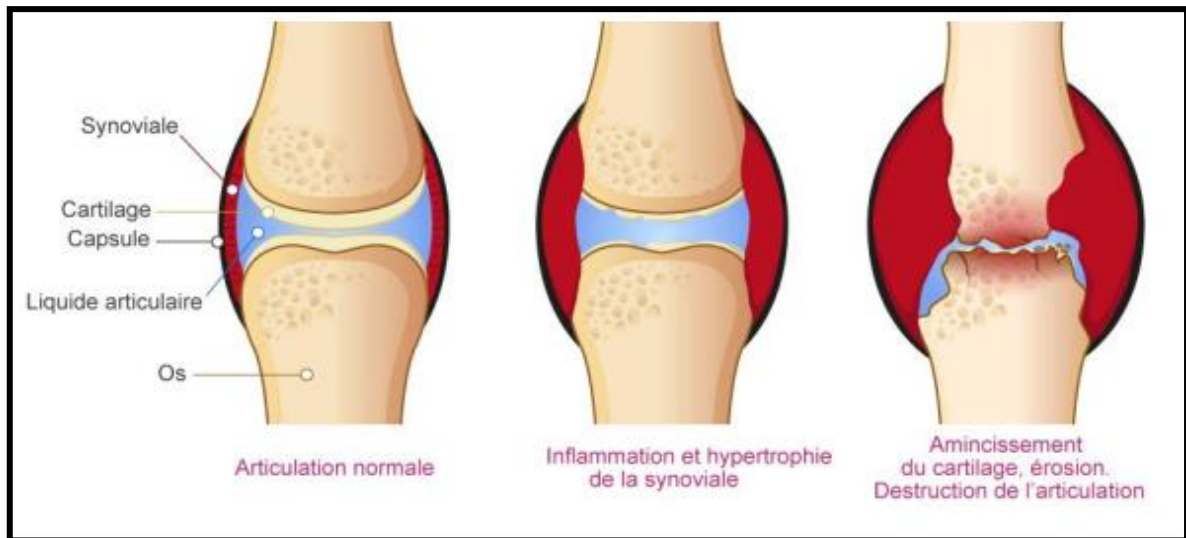


Figure 5:destruction de l'articulation au cours de la polyarthrite rhumatoïde PR (Site internet 1)

En cas de la polyarthrite rhumatoïde, les articulations touchées présentent un épanchement de synovie mais en plus, les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement, créant un épaissement de cette membrane appelé pannus synovial (figure 5). Le pannus synovial ou (hypertrophie) est caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde (Chandra *al.*,2001).

I.8.1. Facteurs étiologique

La polyarthrite rhumatoïde (PR) c'est une pathologie multifactorielle. Il résulte d'interactions entre différents facteurs, certains environnementaux et d'autres lié au patient (facteurs génétiques, hormonaux ou encore psychologiques. Plusieurs recherches menées sur la PR due que le ou les antigènes responsables du déclenchement de la pathologie restent inconnus. Le dysfonctionnement immunitaire pourrait être dû à des antigènes « endogènes » (comme le collagène, les facteurs rhumatoïdes) ou « exogènes » (agents infectieux, protéines de chocs thermiques...) (Guillemin et *al.*,2001).

➤ Facteurs génétique

Les facteurs génétiques interviennent pour 30% dans le déclenchement de la maladie. (Menkès, et *al.*,2004). Une pathologie identique est observée dans 15 à 30% des cas chez *les jumeaux homozygotes* et dans 5 à 10% des cas chez *les jumeaux dizygotes*. Globalement, la PR est deux à trois fois plus fréquent chez les parents de sujets atteints de la maladie (Andersson et *al.*,2008).

➤ Facteurs hormonaux

Plusieurs observations suggèrent qu'il existe une association entre des facteurs hormonaux et la survenue de PR, la PR touche trois à quatre femmes pour un homme, de plus l'apparition de la maladie est plus fréquente en période péri-ménopausique. Il est aussi souvent observé une rémission de la maladie au cours de la grossesse, particulièrement à partir du 2ème trimestre. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien contrôle la production des glucocorticoïdes endogènes. Il a été mis en évidence un dysfonctionnement de cet axe chez des modèles animaux de PR (Morand et Leech., 2011). La synthèse endogène de cortisol semble aussi anormalement basse chez les patients atteints de PR (Wilder, 1996 ; Masi et *al.*, 2000).

➤ Facteurs immunologiques

La PR est également une maladie auto-immune, cela implique un rôle prépondérant du système immunitaire dans la physiopathologie de la maladie. Plusieurs facteurs immunologiques indiqués dans l'apparition de la pathologie comme par exemple l'excès d'expression des antigènes des leucocytes humains (HLA) de classe II sur les cellules ou encore, une anomalie de la clairance et de la solubilisation des complexes immuns (Hord, 2017).

➤ Facteurs environnementaux

Les variations de prévalence de la PR entre différentes zones géographiques suggèrent la présence de facteurs environnementaux. Nombreux sont les facteurs incriminés mais seuls le tabagisme et l'exposition à des agents infectieux dont le virus d'Epstein-Barr (EBV) ont fait l'objet d'études scientifiques rigoureuses mettant en cause leurs rôles (Oliver et Silman., 2006).

➤ Facteurs psychologiques

Il n'existe pas de terrain psychologique particulier qui prédispose à la PR. Cependant, l'apparition de la maladie elle-même ou une poussée peuvent être induites par un important choc émotionnel (deuil, accident, accouchement...). Ces notions ne sont pas à négliger car elles peuvent orienter le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire. Ces phénomènes pourraient être expliqués par une dérégulation du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui, comme nous (Bacle, 2012 ; Hord, 2017).

I.8.2. Physiopathologie

La membrane synoviale est une structure de tissu cellulaire et conjonctif qui tapisse la capsule articulaire et qui s'attache aux marges des surfaces articulaires cartilagineuses et des structures osseuses. Elle produit le liquide articulaire qui a un rôle de lubrification et de nutrition du cartilage à vasculaire, mais elle assure également l'élimination des débris.

cellulaires, elle est constituée de trois couches, la couche bordante ou intima (« lining layer »), la couche profonde ou subintima (« sublining layer ») et la sub-synoviale. On distingue dans l'intima et la subintima principalement deux types cellulaires de synoviocytes, le type A et le type B (tokbarb et Firestein ., 2010 ; Noss et Brenner ., 2008).

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la membrane synoviale est le siège d'une infiltration massive de cellules inflammatoires (lymphocytes B ou T, macrophages) pouvant parfois s'organiser en « structure folliculaire à centre germinatif » semblables à un organe lymphoïde secondaire, d'une néovascularisation de la subintima et d'une hyperplasie de la couche bordante liée à la prolifération des fibroblastes synoviaux. On assiste à la formation du « pannus synovial », véritable lésion « *tumoral-like* », siège de multiples interactions cellulaires, de production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chémokines) et d'enzymes matricielles (metalloprotéases) qui envahit et détruit le cartilage et les structures osseuses adjacents. Toutes ces cellules ainsi que leurs interactions et les molécules qu'elles secrètent vont activement contribuer à la formation et l'entretien de la synovite rhumatoïde (Bartok et Firestein ., 2010)(figure6).

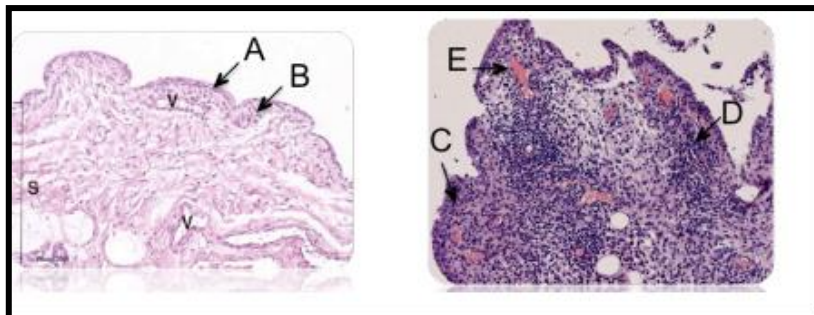


Figure 6 :Membrane synoviale et synovite rhumatoïde(Bartok et Firestein ., 2010)

1) La membrane synoviale normale est composée d'une couche bordante (A) et d'une couche profonde (B) qui recouvrent la subsynoviale (S) consitutée essentiellement de tissu conjonctif et de cellules adipeuses.

2) La synovite rhumatoïde se caractérise par une hyperplasie de la couche bordante (C), liéeprincipalement à la prolifération des fibroblastes synoviaux, par une infiltration massive de cellules inflammatoires (lymphocytes T et B, macrophages) (D) dans la couche profonde qui sera le siège d'une importante néovascularisation (E).

I.8.2.1.Mécanismes lésionnels de la polyarthrite rhumatoïde

La synovite rhumatoïde découle en quatre types de mécanismes:

- Mécanismes enzymatiques non spécifiques par production en large quantité d'enzymes protéolytiques (métalloprotéases dont les collagénases) qui dégradent le cartilage ;
- Mécanismes immunologiques à médiation humorale avec la production de facteurs rhumatoïdes, immuno anti-IgG.
- Mécanismes immunologiques à médiation cellulaire avec une hyperactivité des lymphocytes T CD4+.
- mécanismes faisant intervenir diverses interleukines, en particulier IL1, TNF α et IL6 par leurs actions sur l'inflammation et la production d'enzymes protéolytiques (collagénases, stromélysines), IL8 par son action polynucléaires neutrophiles. Par ailleurs, la production d'IL2, d'IL4 et de l'Interféron. (Bernard ,2006).

En plus la surproduction des espèces oxygénées activées(EAO) sont initiés par des cytokines produites lors de l'inflammation et les cellules phagocytaires en sont les principales productrice même si les cellules endothéliales, les fibroblastes et les chondrocytes peuvent également produire des EAO. De plus, il a été montré que les EAO interviennent dans la régulation de l'inflammation par la stimulation de la synthèse de molécules d'adhérence et de médiateurs de l'inflammation (Bernard ,2006).

I.8.3. Thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde

La base du traitement de la PR est médicamenteuse. Le médecin dispose de trois grandes classes de médicaments : les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les corticostéroïdes et les traitements de fond encore appelé disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD). La mise en œuvre d'un traitement de fond doit débiter sans délai, car il s'avère être plus efficace lors des premiers mois de la maladie. Son objectif est de ralentir la destruction ostéo-cartilagineuse et d'améliorer le pronostic de la maladie (Carli et *al.*, 2009 ; Guerne et *al.* 2005). Depuis une dizaine d'années, les principes de la prise en charge de la PR ont pris un nouveau tournant. Concernant les DMARDs, la stratégie de traitement est passée d'une prise en charge avec des arrêts dus à une hypothétique toxicité du produit à une approche plus agressive et continue dépendante de son efficacité (Sokka et Hannonen, 1999). Les anti-TNF α ont commencé à être prescrits pour le traitement de la PR depuis 1999 (Sidiropoulo,2006).

En parallèle d'une prise en charge médicamenteuse, des interventions non médicamenteuses doivent être systématiquement envisagées indépendamment de l'évolution de la PR. Selon la Haute Autorité de Santé, dans un souci de complémentarité, ces interventions

comprennent des techniques passives comme actives complétées par des moyens physiques, des orthèses, des attelles et des aides de marche (HAS, 2007).

I.8.3.1. Traitement médicamenteux

➤ I'Anti-inflammatoires non stéroïdien

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés avec succès pour le soulagement de la douleur, la fièvre et l'inflammation depuis plus de 3000 ans. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique résumée dans le (tableau 4) mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase (Bidaut-Russel, 2008).

Mais l'utilisation des AINS est associée à des plusieurs effets indésirables avec une prévalence considérable de nouvelles maladies et de mortalité (Bidaut-Russell, 2001) (figure7).

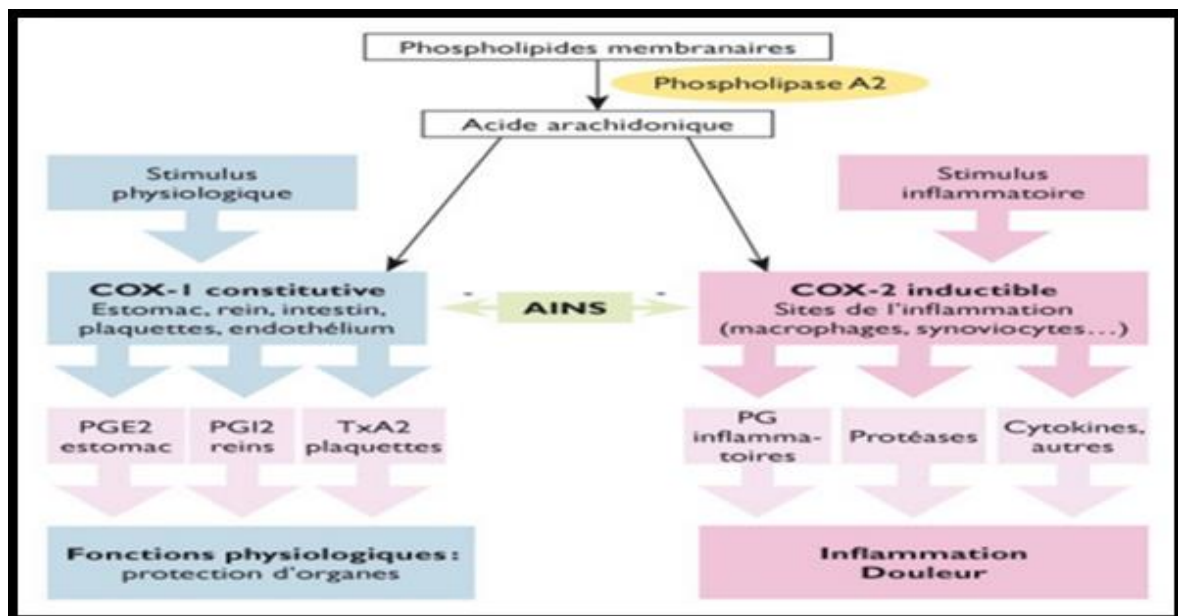


Figure 7: Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens

(Hilda et al., 2010)

L'action anti-inflammatoire des AINS s'explique par leur faculté à inhiber la cyclooxygénase de type 2 (COX-2) induisant ainsi une diminution de la synthèse des prostaglandines, qui sont des médiateurs de la réaction inflammatoire. (figure8).

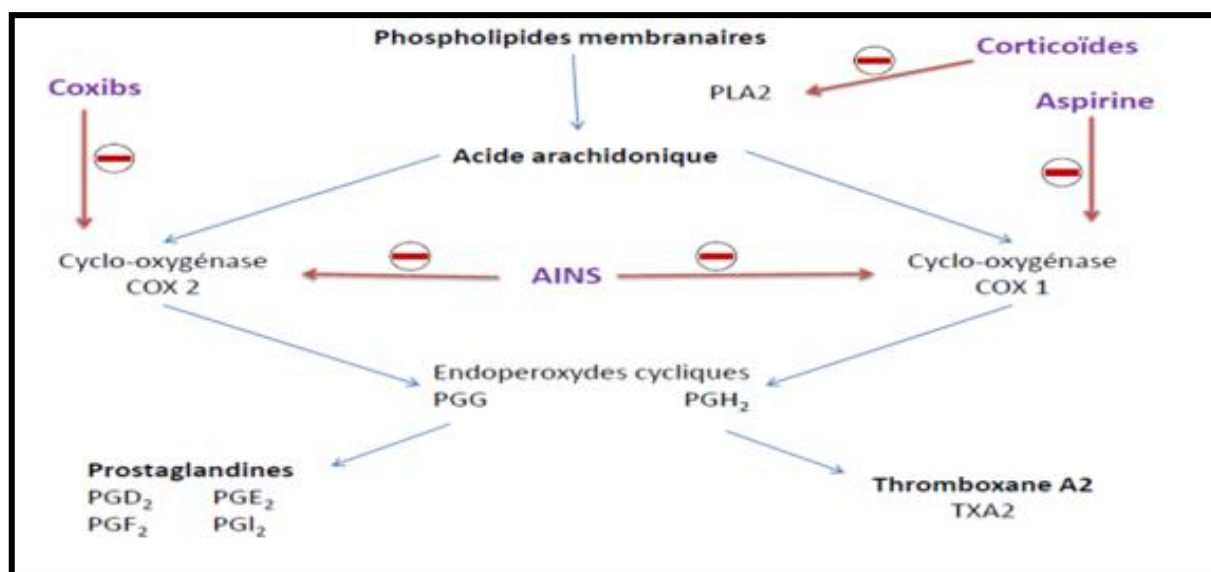


Figure 8 : Eicosanoïdes, voie métabolique de la cyclo oxygénase:(Bardin et *al.* ,2007)

Les laboratoires de l'industrie pharmaceutique ont essayé de développer des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 qui est une enzyme induite après l'exposition de l'organisme aux stimuli inflammatoire. (Vonkeman et *al.*, 2008). De nouveaux médicaments avec une efficacité comparable et une meilleur tolérance gastro-intestinal ont été mis sur le marché depuis l'an 2000 tel que le rofecoxib (VioxxR) et le celecoxib (CelebrexR) (Weir et *al.*, 2003).

Tableau 4 : Exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Wallace et Staats., 2004).

Classe structurale	Nom scientifique	Nom commercial
Salicylates	Acétyle salicylique Diflusal	Aspirine® Dolobid®
Dérivés d'acide propénoïque	Ibuprofene Fenoprofene Flurbiprofen Ketoprofen	Ibuprofene® Nalfon® Ansaid® Nalfon®
Dérivés d'acide acétique	Diclofenac	Voltarene®
Indoles	Indométacine Tolmetin Sulindac	Indocine® Tolectine® Clinoril®

➤ Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol présenté dans le (tableau 5). Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde (Payne et Adcock., 2001). Leur mécanisme d'action est le même que celui des glucocorticoïdes endogènes. Ils se lient au récepteur des glucocorticoïdes dans le cytoplasme induisant ainsi sa dimerisation et sa translocation vers le noyau où il se lie à son élément de réponse sur les gènes appropriés. Ceci conduit à une élévation de la transcription des gènes codants pour les protéines anti-inflammatoires tel que la lipocortine-1 et l'interleukine 10, avec une inhibition de l'expression de plusieurs gènes codants pour des protéines pro-inflammatoires incluant des cytokines, des enzymes, des récepteurs et des molécules d'adhésions (Barnes, 1998).

Tableau 5 : Principaux glucocorticoïdes (Henzen, 2003).

Glucocorticoïde	Nom commercial
Cortisol (Hydrocortisone)	Hydrocortone®, Solu-Corte
Cortisone	Cortison CIBA®
Prednisone	Prednison Streuli®
Prednisolone	Spiricor®t, Ultracorten®
Methylprednisolone	Urbason®, Solu-Medrol®
Triamcinolone	Kenacort®, Ledercort®
Bétaméthasone	Celestene®, Diprostene®
Dexaméthasone	Fortecortin®, Decadron®

➤ Traitements de fond :

Regroupés sous le terme anglo-saxon « DMARDs » (disease-modifying anti-rheumatic drugs), ces médicaments visent à bloquer plus spécifiquement l'évolution de la maladie et la progression radiologique. Leur but essentiel est de réduire l'activité de la maladie au mieux jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique. Le choix et l'adaptation des traitements de fond se basent sur l'estimation de la sévérité de la maladie, leur rapport bénéfice/risque, l'existence éventuelle de comorbidités associées, la rapidité d'action et le coût (Smolen, Landewé, et

Breedveld., 2013). Ils seront prescrits pendant toute la période où ils sont efficaces et bien tolérés. Dans cette classe thérapeutique, on distingue les DMARDs « conventionnels » et les DMARDs « biologiques ». Les DMARDs « conventionnels » sont prescrits en première intention, et le recours à la biothérapie se fait en deuxième intention dans les polyarthrites sévères réfractaires (échec des autres traitements de fond) mais également en présence de facteurs de mauvais pronostic (Carliet *al.*, 2009). Leurs principaux traitements et les effets indésirables sont rapportés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Principaux traitements de fond de la Polyarthrite rhumatoïde, effets secondaires, surveillance (Cofer, 2011)

Médicament	Mécanismes d'action	Administration	Principaux effets indésirables	Surveillance
Abatacept	Protéine de fusion soluble Formée du cytotoxique T Lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) et immunoglobuline (IgG1) humaine	Intraveineuse(IV), Mensuelle	Infections Céphalées Nausées	Hémogramme
Adalimumab	Anticorps monoclonal anti TNF recombinant humain	Sous-cutané (SC) Hebdomadaire	Infections ++ Eruptions aux points d'injection	Hémogramme
Anakinra	Antagoniste du récepteur de l'IL-1, recombinant	Sous-cutané (SC) quotidienne	Neutropénie	Surveillance rénale
Certolizumab-pégol	Fragment d'Ac humanisé recombinant anti-TNF	Sous-cutané(SC) toutes les 2 semaines	-	Hémogramme
Ciclosporine	Immunosuppresseur	-	Hypertension	Créatininémie

			artérielle Toxicité rénale Hypertrichose	
Etanercept	Récepteur soluble du TNF	Sous-cutané (SC) Hebdomadaire	Infections ++ Eruptions aux points d'injection cytopénie Induction d'autoanticorps	Hémogramme
Golimumab	Ac monoclonal humain anti TNF	Sous-cutané (SC), Mensuelle	-	-
Hydroxychlor oquine	Antipaludéen, anti inflammatoire	-	Troubles oculaires Prurit Vertiges Troubles digestifs	Contrôle Ophtalmologique
Infliximab	Ac monoclonal chimérique anti-TNF	Intraveineuse(IV), Hebdomadaire	Infections ++ Hypersensibilité ++ Induction d'autoanticorps	Hémogramme Transaminases
Léflunomide	Antiprolifératif, Immunosuppresseur	-	Diarrhée Anomalies hépatiques Hypertension artérielle	Pression artérielle Hémogramme Transaminases

Méthotrexate	Anti-métabolite, Immunosuppresseur	Orale ou intramusculaire(IM), ou Sous cutané(SC) Hebdomadaire	Nausées, vomissements, toux, dyspnée, fièvre, Anomalies hépatiques, Anomalies hématologiques Infections	Hémogramme Transaminase Créatinémie Albuminémie
Rituximab	Ac monoclonal chimérique Anti-lymphocyte B CD20+	Intraveineuse(IV) toutes les 2 semaines	Réactions à la perfusion Infections	Hémogramme Dosage pondéral des Ig
Sulfasalazine	Anti-inflammatoire	-	Digestifs Eruptions cutanées Leucopénies Céphalées++ Hépatite	Hémogramme Créatinine Bilan hépatique
Tocilizumab	Ac monoclonal Humanisé Anti-récepteur IL-6	Intraveineuse(IV), mensuelle	Hépatite Réactions à la perfusion Infections Hyperlipidémie	

SC : sous-cutané, IV : intraveineuse, IM : intramusculaire, Ig : immunoglobuline, CTLA4 :
cytotoxique T-lymphocyte associated protein 4

I.7.3.1.1. Traitements médicamenteux par voie locale

Les traitements locaux sont un complément indispensable au traitement médicamenteux au cours de la PR. Ils permettent en effet un soulagement rapide des patients. Ces traitements devront être effectués par des rhumatologues en respectant scrupuleusement certaines règles indispensables d'asepsie. Nous pouvons distinguer les

ponctions infiltrations, les synoviorthèses et les lavages articulaires (Dougados et *al.*, 2005 ;Sany, 2003).

I.7.3.2.Traitement non médicamenteuse

➤ Physiothérapie

Au cours de la dernière décennie, la prise en charge physio thérapeutique de la PR a grandement évoluée. Selon Mayoux-Benhamou et al. (2008), l'intérêt du travail actif a pu être mis en évidence, ce qui contraste avec le passé. En effet, l'activité physique était perçue comme délétère pour les patients. Hormis lors des phases de poussées inflammatoires aiguës, il est désormais démontré que les exercices actifs n'ont pas d'impact négatif sur l'activité clinique ou radiologique de la maladie (Carli et *al.*, 2009; Forestier et *al.*, 2009). Par conséquent, le très grand nombre de travaux effectués sur les exercices actifs, pratiqués de manière régulière, démontrent un réel bénéfice sur l'endurance cardio-vasculaire, la diminution des co-morbidités, la fonction articulaire, les capacités fonctionnelles, la force et le nombre d'articulations inflammatoires (HAS, 2007; Baillet et *al.*, 2010). Sachant que les affections cardiovasculaires représentent la cause la plus fréquente de décès tant dans la population atteinte de PR que dans la population générale, il apparaît d'autant plus pertinent d'attacher de l'importance à un traitement le plus actif possible (Vanies et *al.*, 2010).

➤ Traitement chirurgical

La chirurgie a pour but de contrôler la douleur, améliorer la fonction articulaire donc réduire le handicap fonctionnel et enfin prévenir les ruptures tendineuses et désaxations articulaire(Haute Autorité de Santé ,2007) Elle répond à deux principes majeurs(Nizard ,2005)

- la chirurgie conservatrice qui consiste à exciser le pannus synovial ou ténosynovial et à stopper la destruction articulaire.

- la chirurgie non conservatrice qui « sacrifie » la fonction articulaire naturelle (réservée aux cas de destruction articulaire majeure).

➤L'éducation thérapeutique

Celle-ci comporte une information sur la nature de la maladie et son potentiel destructeur, le mécanisme d'action et les effets indésirables des médicaments, l'adaptation de la vie sociale et des loisirs, l'aménagement des conditions professionnelles en accord avec le médecin du travail

(et éventuellement la reconnaissance du statut de travailleur handicapé), enfin l'information de l'existence d'associations de malades atteints de PR (Fautrel et *al.*, 2004).

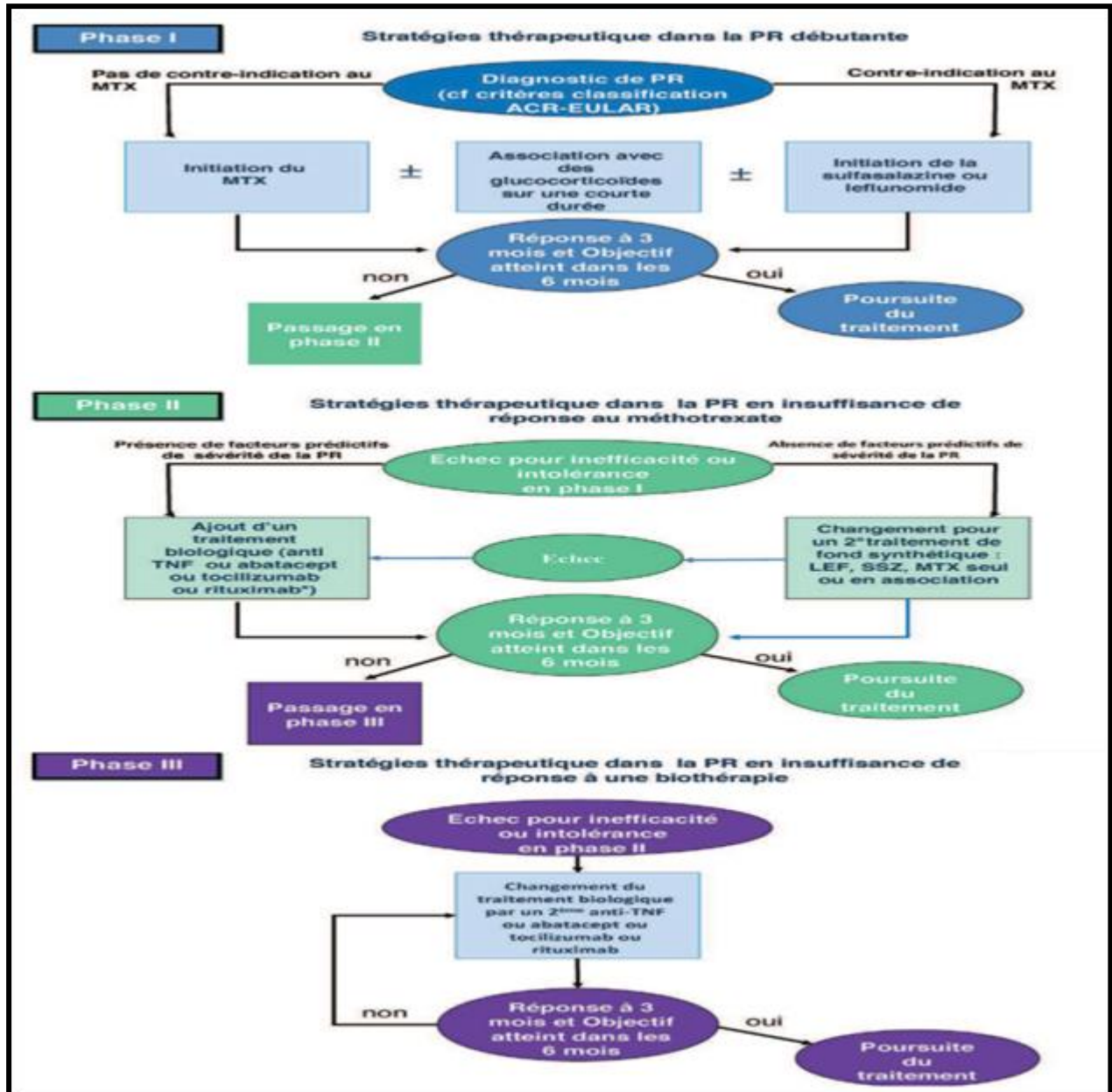


Figure 9: Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la Société française de rhumatologie (Gaujoux-Viala et *al.*, 2014)

Chapitre II :

Phytothérapie de

l'inflammation due à la

polyarthrite rhumatoïde

Chapitre II: Phytothérapie de l'inflammation due à la polyarthrite rhumatoïde

II.1. Plantes médicinales et l'arthrite

Les plantes médicinales sont très utilisées en médecine traditionnelle à travers le monde pour le soulagement des maladies inflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, la bronchite l'eczéma, l'arthrose, la goutte, la rhinite allergique, les ulcères gastriques et duodénaux (Setty et Sigal, 2005 ; Wiart, 2006) il ya quelques plantes médicinales traditionnelles utilisées dans la PR résumé dans le tableau 6.

L'activité anti-inflammatoire de ces plantes revient à leur contenue en métabolites secondaires doués d'activités biologiques; polyphénols, stérols, alcaloïdes, saponines, coumarines, terpènes et polysaccharides...etc. Des études menées *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'effet anti-inflammatoire d'un grand nombre de ces plantes ainsi que le mécanisme d'action de plusieurs d'entre elles.

Les substances actives des plantes peuvent agir a plusieurs niveaux de la réaction inflammatoire en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique, les mécanismes de transduction du signal impliqués dans l'activation des cellules inflammatoires, la synthèse des cytokines pro inflammatoires, l'expression des molécules d'adhésion, l'activation du facteur nucléaire kappa-B et la production des espèces oxygénées réactives ((Dowiejua et Zeitlin., 1993). Dans ce contexte, plusieurs exemples de plantes peuvent être cités :

❖ *Baccharis trimera* (Guayapi Tropical)

une plante médicinale utilisée pour le traitement du rhumatisme. Elle contient un diterpénoïde qui montre une inhibition importante de la phospholipase A2 (Januario et *al.*, 2004).

❖ *Urtica dioica* (ortie)

C'est une plante très utilisée dans la région méditerranéenne pour le soulagement de la rhinite allergique, l'eczéma et les douleurs arthritiques. Les extraits de l'ortie inhibent la dégradation protéolytique de l'inhibiteur I kappa-B (Ik-B), ce qui empêche l'activation du Facteur nucléaire kappa-B (Lin et *al.*, 1995). Une autre activité des extraits de l'ortie est l'inhibition du facteur de transcription AP-1. Des études antérieures ont montré que l'inhibition de l'Activating Protein-1 (AP-1) prévient l'arthrite induite par le collagène (Setty et Sigal., 2005).

❖ *Curcuma longa* (curcuma)

Il contient un pigment jaune appelé curcumine, un polyphénol qui inhibe la production de la prostaglandine E2 et l'expression de la cyclooxygénase 2 (Madden *et al.*, 2009). Le curcumine inhibe aussi l'expression des gènes de L'IL-6 et de L'IL-8 et diminue de manière dose dépendante la production de monoxyde d'azote (NO) et l'expression de l'enzyme NO Synthase (NOS) inductible (Jurenka, 2009). Le curcumine inhibe également le facteur nucléaire kappa-B (Aggarwal et Sung.,2008).

❖ ***Zingiber officinale*(gingembre)**

Il contient un grand nombre de constituants; gingerol, beta carotène capsaïcine, acide caféique et curcumine, dont l'activité anti-inflammatoire est bien évidente. Les extraits du rhizome du gingembre sont de puissants inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, comme ils inhibent la production du TNF- α en agissant sur l'expression des gènes (Setty et Sigal., 2005).

❖ ***Arnica montana* (Arnica)**

C'est également très utilisée pour le traitement des œdèmes et des meurtrissures. Son effet anti-inflammatoire revient à ces sesquiterpènes lactones tel que le helenaline et le dihydrohelenaline qui inhibent l'activation du facteur de transcription du Facteur nucléaire kappa-B, impliqué dans la transcription de médiateurs pro inflammatoires (Wiart, 2006).

❖ ***Harpagophytum procumbens***

C'est une plante issue de la médecine traditionnelle africaine. Son activité anti-inflammatoire a été largement investiguée *in vivo* et *in vitro*. Cette plante réduit significativement l'œdème de la patte induit par le carragénine (Catelan *et al.*,2006). Elle inhibe la synthèse des eicosanoides, comme elle inhibe la production du TNF- α par les monocytes humains. Elle réduit également la production de la myelopéroxydase par les neutrophiles et bloque la synthèse de la prostaglandine E2 (Setty et Sigal., 2005).

Tableau 7 : Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires (Erdemoglu et al., 2003)

Nom scientifique	Famille	Partie utilisée	Nom commun	Utilisation
<i>Helleborus orientalis</i> L.	Ranunculaceae	Racines	Lenten-rose	Œdèmes, douleurs rhumatismales
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Feuilles, Racines	Ortie	Rhinite allergique, eczéma, goutte, Douleurs rhumatismales
<i>Laurocerasus officinalis</i> R.	Rosaceae	Feuilles	Laurier	Fièvre, pharyngite, douleurs d'estomac, hémorroïdes
<i>Nerium oleander</i> L.	Apocynaceae	Fleurs	Laurier rose	Douleurs, maux de tête
<i>Rhododendron ponticum</i> L.	Ericaceae	Feuilles	Rhododendron pontique	Œdèmes, états grippaux, mal de dents
<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	Feuilles, fruits	Noyer commun	Douleurs rhumatismales, fièvre, eczéma. Malaria
<i>Oenothera biennis</i>	Onagraceae	Graines	Onagre bisannuelle	Douleurs rhumatismales,

II.2. Etude de la plante sélectionnée

II.2.1. Historique

La *salvadora persica* (Miswak ou Arak) existe depuis les temps anciens. Elle est utilisée par les Babyloniens, il y a quelques 7000 ans, par la suite son usage s'est rependu chez les Grecs et les Romains, les Egyptiens et les Islamistes. Aujourd'hui, se retrouve encore le miswak en Afrique, en Amérique du sud, en Asie, au Moyen-Orient, notamment en Arabie Saoudite et partout dans les pays musulmans (Khalid et *al.*, 2002).

II.2.2. Description botanique

Arbuste ou petit arbre à feuilles opposées, à inflorescences en longues grappes plus ou moins rameuses ; fleurs tétramère, à calice cupuliforme, à pétales courts vert jaunâtre, à étamines altérant avec des staminodes en forme de courtes dents ; drupe ovoïde à endocarpe, crustacé et à une seule graine (Ozenda, 1983). Arbuste plus ou moins, sarmenteux ou petit arbre à fût mal conformé, à cime étalée et assez dense, de (4-5-9) m de haut.

Les feuilles sont presque charnues; glabres, vert glauque, ovales lancéolées à elliptiques, de (3-12x1, 5-7) cm à sommet, acuminées ou obtus, parfois mucron, à base aigue ou arrondie (figure 10).

Ecorce lisse à peu rugueuse puits plus ou moins écailleuse, blanc verdâtre devenant gris clair, à tranche jaunâtre à rose pâle. Les rameux sont glabres, portant des cicatrices entre les feuilles, gris verdâtre, striés dans la longueur (figure11).

La nervation est pennée, irrégulière, peu saillante sur les deux faces, à (6- 8) paires de nervures secondaires devenant plus ou moins parallèles au bord du limbe. Le fruit est une baie globuleuse, glabre, portant le reste de stylet au sommet et le calice persistant à la base d'environ 6 mm de diamètre, rouge à maturité (figure 12) (Arbonnier, 2002).

Elle est présentée en gros buissons touffus tranchant sur le reste de la végétation par sa belle couleur d'un vert tendre. Il est, sarmenteux, enchevêtrant ses branches dans un fouillis inextricable. L'écorce a une tonalité blanche et ses feuilles sont toutes glabres ; les feuilles sont vert clair et deviennent plus foncées en vieillissant, ce qui en fait distinguer deux formes par les habitants (Carvalho et Gillet., 1960).

II.2.3. Classification et systématique

Le nom scientifique est *Salvadora persica* (Lindl). Elle est connue sous plusieurs noms vernaculaires résumés dans le tableaux suivant :

Tableau8 : Noms utilisées de *salvadora persica*

nom arabe	arak, siwak
nom Anglais	toothbrush tree
nom français	arbreacure-dents
nom indien	Jhak
Nom tamahaq	Téhok

La classification Systématique de *salvadora persica* est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 9: Classification et systématique de *Salvadora persica*

Embranchement	Spermatophyta
Sous embranchement	Angiospermae
Classe	Monocotyledoneae
Famille	Salvadoraceae
Genre	Salvadora
Espèce	Salvadora persica (Ozenda, 1983)



Figure 10: Feuilles de *Salvadora persica*
(site intrent2)



Figure 11: Ramaux de *Salvadora Persica*
(site intrent2)



Figure 12: Fruits de *Salvadora persica*
(site intrent2)



Figure 13 : Racine de *Salvadora persica*
(site intrent2)

II.2.4. Répartition géographique

Origines: Algérie , Angola , Cameron , Tachad , Egypte , Erthréé , inde Iiran Israel , jordanie , kenya , Jamahria arabe libenne , Malawi , Mali , Mauritanie , Mozambique , Niger , Nigeria, Oman Pakistean Arabie saoudite, Sénégal, Somalie, Afrique du sud, Srilanka, Soudan, République arabe syrienne, de la tansanie, L'ouganda,Yémen , République de Zambie ,Zimbabwe (Carli et al . ,2009) (figure14) .

Salvadora persica se trouve surtout sur les roches un peu humides et les berges des ravins (Ozenda, 1983). C'est une espèce soudano-déccanienne. Elle se trouve dans tout le Sahara central: Hoggar et Tibesti, en Arabie, en Iran et en Inde, se rencontre en Mauritanie dans toute la vallée du fleuve où elle parsème le paysage de tâches de verdure pendant la période de sécheresse (Abdellahi, 2001).

Dans la région de Tamanrasset, *Salvadora persicase* se retrouve dans les ravins des montagnes, lits sablonneux, limoneux des des Oueds; dans l'étage tropical ; Mouyddir: gorges d'Arak, 700m, ; Ahnet: oued Talohaq (chaude eau), Hoggar: Oued silet; sud de Tamanghasset,

Oued titi, oued Ighighi (chaude eau); Oued Terroumout, 1500-1600m, ; Tassili-n-Ajjer: Oued Issadilen (Dr Rone) Oued Miheroi, Oued Irerer (Bary), Afara –n- ouecheran (Duveyrier); Oued Tidjoudjelt (Guiard) (Renie, 1933).

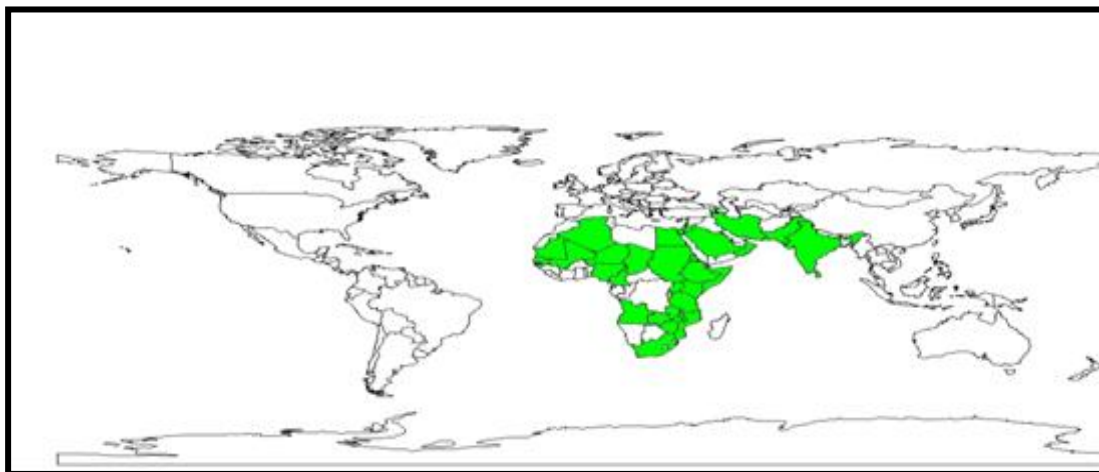


Figure14: Localisation géographiques de *salvadora persica* (Site internet 3)

II.2.5. Utilisation traditionnelle

La *salvadora persica* est utilisée dans différents traitements de maux. Les branches servent à confectionner des cures dents. Les feuilles bouillies dans du leben (lait aigri) et additionnées de poivre sont employées pour le traitement des coryzas et des rhumes (Renie, 1933). Elles sont utilisées pour les traitements pour la toux, la bronchite, l'asthme, les flatulences et la dyspepsie. Les racines sont efficaces comme une vermifuges et utilisé contre la fièvre, les céphalées, le rhumatisme. Le décocte des rameaux et feuilles serait efficace contre la dysurie. La poudre d'écorce des racines est utilisée dans le traitement de l'ictère, le fruit pour la fertilité féminine (Arbonnier, 2002). La *salvadora persica* est également efficace pour l'anémie post paludique, inflammation des voies respiratoire et maladies hépatiques (Abdellahi, 2001).

La plante a encore des utilisations médicinales selon Ibn-Elkaiem dans son livre AlTib Alnabaoi (1983)

- Élimine la mauvaise odeur et améliore le sens du goût ;
- Aiguise la mémoire ;
- Aiguise l'intelligence ;
- Élimine la glaire ;
- Empêche la carie dentaire ;
- Est une cure pour les maux de tête ;

- Élimine les maux de dents ;
- Enlève la couleur jaunâtre de la dent ;
- Facilite la digestion ;
- Éclaircie la voix ;
- Facilite l'appétit;

➤ **Utilisation contre les insectes**

Selon Mamadou (2007), certaines plantes, telles que la *Salvadora persica*, sont toxiques au *criquet pèlerin*.

➤ **Utilisation contre les bactéries**

D'après les travaux des scientifiques Akinrimisi et Askpata (1977), Fadulu(1975), Taiwo et *al.* (1990), Wolinsky et Sote (1983) sur *Salvadora percica* prouvent que l'extrait aqueux a un effet sur les bactéries de la cavité buccale qui provoquent la carie dentaire principalement *Streptococcus sobrinus* et *Streptococcus mutans*. Ces effets empêchent les bactéries à produire les acides et les enzymes nuisibles (Al-Aetbi, 2006). D'autres travaux sur les huiles essentielles de *Salvadora persica* montrent qu'elle a une activité antimicrobienne (Alalli et *al.*, 2005).

➤ **Utilisation analgésique**

Mansour et *al.*(1996) ont étudié l'effet analgésique de la décoction miswak lorsqu'il est injecté chez la souris. Ils ont trouvé que le miswak était plus efficace contre les stimuli thermiques que contre les stimuli chimiques et agit également comme un analgésique. (Darmine,et *al.* ,2006 ; Baeshen et *al.*,2008).

➤ **Activité antimycotique**

Des extraits aqueux de miswak pourraient être utilisés pour réduire la croissance de *Candida albicans*. Une telle inhibition dure jusqu'à 36 h à des concentrations de 15% et plus et plus. a un effet fongistatique.(Al-Bagieh et *al.*,1994).

➤ **Autres utilisations**

Les rameaux feuillés sont mangés par les chameaux, les chèvres et les moutons; et les indigènes recherchent les fruits qui sont comestibles (Renie, 1933). Et selon Bronnier (2002):

- Les feuilles et les grains fournissent une graisse utilisée pour l'éclairage;

- Le bois est blanc et tendre sert à fabriquer des selles et des bâts pour ânes et chameaux ;
- Les feuilles ont un goût acidulé sert à la fabrication des condiments et aromates;
- Les racines: ajoutées au tabac à priser;
- Les écorces : vésicantes, vernis ;
- Les graines séchées de *Salvadora persica* contiennent 30 à 40% de pétrole qui est d'une grande importance économique.

L'huile purifiée est utilisée dans la fabrication de savon et de détergents industriels comme un substitut de l'huile de noix de coco. Elle est exploitée par diverses entreprises comme Godrej savon Ltd, Tata pétrole Mills, et Hindustan Lever Ltd etc., (Zodape et Indusekhar., 1997).

Salvadora persica aussi contribue à la formation de biomasse sur pied, donc la création d'une réserve de la fécondité dans les sols sablonneux des lacunes en la matière organique et en élément nutritifs. La régénération végétative à partir de la racine de dragons crée des arbres dans de grands résultats taillis de l'espèce dans le paysage. La densité de la canopée et le sens latéral et vertical extension du système racinaire de protéger le sol de l'érosion éolienne et d'air comme un brise-vent dans le désert (Tomar et *al.*, 1998). Elle peut être cultivée pour la restauration des sols très salins (Kapoor, 1998). Elle est donc suggérée pour des plantations dans les zones touchées pour leur remise en état (Tewari et *al.*, 1997).

II.2.6. Utilisation à travers le monde

Des recherches scientifiques spécifiques pour la santé buccale confirment que la *Salvadora persica* est d'une large utilisation dans le monde :

- 90% des nigériens et les habitants des campagnes de Tanzanie et Zanzibar ;
- 50% des saoudiens;
- 65% dans les Indes;
- Plus de 50% des pakistanais (Al-Aetbi, 2006)

II.2.7. Etude phytochimique *Salvadora persica*

Plusieurs études se sont penchées sur la composition chimique de *Salvadora persica*. Il en ressort que cette plante selon l'étude de Salah Al Din Al Hanafie à l'université Dimachk en 1962 et D. Taha Rababâa à l'université de Londres (1988), contient notamment:

- Des sels minéraux
- Des ions de sulfure

- Des ions de chlore
- Du charbon
- Du calcium
- Du sodium
- Du fer,
- Du phosphate,
- Des cristaux de silice à 4% de la masse sèche,
- Des sucre : des hexoses et des pentoses et d'amidon et du glucose,
- Du fluorure : renforce la dureté des dents,
- Des alcaloïdes comme salvadoreine : c'est un calmant.
- Des huiles essentielles à 1%, ont un effet désinfectant (Al-kdaa, 1996).

Des études ont également permis de mettre en évidence la présence de quatre benzylamides. Ces composés auraient un effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire chez l'Homme et une action antibactérienne d'intensité modérée (Khalil, 2006). Des analyses de composés volatiles d'extraits bruts de *Salvadora persica* ont révélé la présence d'acide oléique, d'acide linoléique et d'acide stéarique à l'intérieur de la plante. La même étude a permis l'identification de plusieurs composés de bas poids moléculaire dont la plupart sont de simples métabolites secondaires (Howaida et al., 2003).

L'huile essentielle de *Salvadora persica* obtenue par hydrodistillation de tiges de la plante contient des monoterpènes et des sesquiterpènes. Ces composés jouent un rôle dans les mécanismes de défense du végétal, sont responsables des propriétés odoriférantes de la plante et peuvent interagir avec la lumière. On retrouve également entre autres des flavonoïdes (source importante d'antioxydants), des hétérosides (à l'origine de nombreux médicaments), des acides gras, des stérols, des phénols et un alcaloïde indole, la salvadoricine (Alali et al., 2005 ; Akhtaret al., 2011).

Des chercheurs de l'Institut Karolinska de Stockholm ont analysé les substances antimicrobiennes contenues dans l'huile essentielle issue des racines de *Salvadora persica*. Celle-ci contient des ions thiocyanate, et l'agent actif principal est le benzyl isothiocyanate (BIT), qui possède une activité bactéricide rapide et puissante, particulièrement sur les bactéries Gram-négatives à l'origine des maladies parodontales (Sofrata et al., 2011). L'écorce séchée de *Salvadora persica* contient de la triméthylamine, de la salvadorine, des chlorures, de la résine, des quantités élevées de fluor et de silice, du soufre, de la vitamine C et

des petites quantités de tanins, de saponines, de flavonoïdes et de stérols (Al Sadhan et *al.*,1999 ; Mariod et *al.*,2009).

Deuxième partie

Partie pratique

Chapitre I

Matériel et Méthode

Chapitre I: Matériel et Méthode

I. Matériels

I.1. Zone d'étude (Tamanrasset)

Située à l'extrême Sud du Pays, la Wilaya de Tamanrasset s'étend sur une superficie de 557906,25Km² soit le ¼ du territoire national avec une bande frontalière de 1200 Km (Agence Nationale de Développement de l'Investissement, 2014). Elle est limitée : Au Nord, par la Wilaya de Ghardaïa. Au Nord-est, par la Wilaya d'Ouargla. A l'Est, par la Wilaya d'Illizi. A l'Ouest, par la Wilaya d'Adrar. Au Sud-est, par le Mali. Au Sud-ouest, par le Niger (Agence Nationale d'Intermédiation et de Régulation Foncière, 2011).

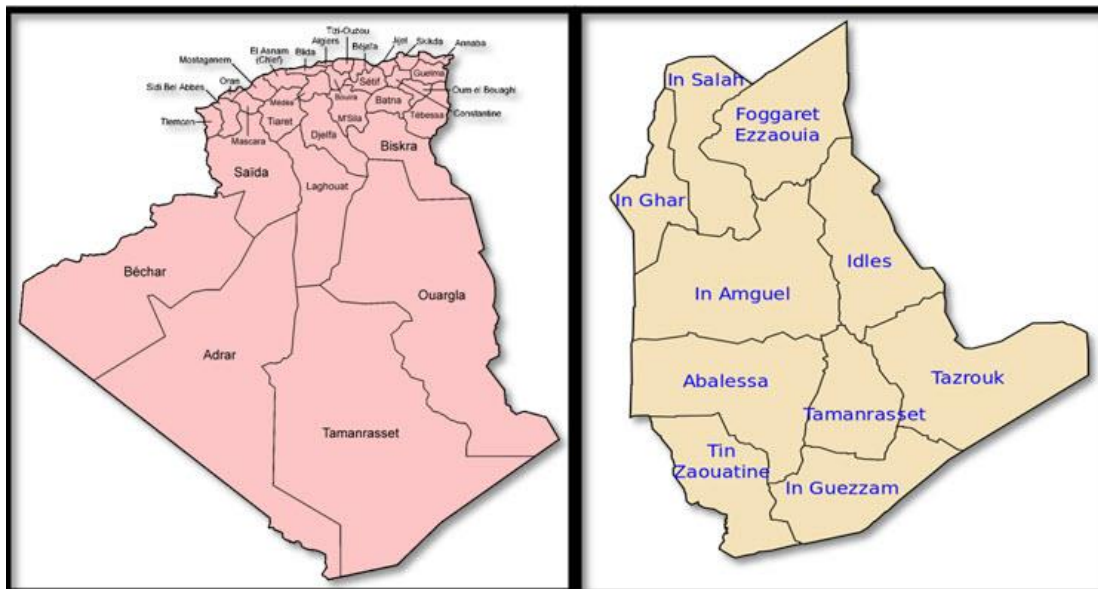


Figure 15: Présentation géographique de la zone d'étude Tamanrasset (Agence Nationale de Développement de l'Investissement, 2013)

I.2. Matériel végétal

La plante étudiée *salvadora persica* a été récoltée pendant le mois de Décembre 2017 au Sahara algérien dans la région de Tamanrasset. Les échantillons sont séchés à l'abri de la lumière et d'humidité, à la température ambiante jusqu'à l'utilisation.

I.3. Matériel animal

I.3.1. Présentation des animaux

Dans cette étude nous avons utilisé 30 rats femelles de type Wistar Albinos de l'Institut Pasteur d'Alger (I.P.A.). Pesant entre 190mg et 253mg au début de l'expérimentation.

I.3.2. Condition d'élevage

Les rates ont été séparées dans des cages aléatoirement. Ils ont été libres et accès à l'eau et l'alimentation (maïs, son de blé). Ces rates ont été soumises à une période d'adaptation de deux semaines, aux conditions de l'animalerie; à une température de (22°C). Sur la base des cages est déposée une épaisse couche de copeaux de bois renouvelée deux fois par semaine.

I.4. Produits chimiques et réactifs

AlCl₃; Folin Ciocolteu; 2,2'-diphényle-1-picryl hydrazyl (DPPH); acide ascorbique; acide galique; quercetine; gélatine; molybdate; acide sulfurique (H₂SO₄); TPTZ (tripyridyltriazine); FeCl₃; acide acétique; acétate de sodium; sérum physiologique 0.9 %; méthanol; formol 2%; liquide de Fehling; bicarbonate de sodium; HCl; acide sulfurique ;sérum bovine humain(BSA) ,tampon phosphate.

II. Méthode

II.1. Extraction des polyphénols

Deux méthodes différentes ont été utilisées dans le but de préparer les extraits phénoliques de la plante étudiée.

II.1.1. Préparation d'extraits méthanoliques

Les parties aériennes et les racines ont été broyées en poudre fine, puis ont été extraites avec 100 ml de méthanol pendant 72 h selon Firas *et al.* (2007), ensuite les extraits ont été filtrés à l'aide d'un papier Whatman. Les filtrats des extraits ont été retirés à l'aide d'un évaporateur rotatif sous vide à 60 ° C pour donner l'extrait concentré. Les extraits ont été stockés dans des flacons stériles étiquetés et conservés au congélateur à -6°C.

II.1.2. Préparation d'extraits aqueux

Les extraits aqueux de la partie aérienne et racine de *Salvdora persica* ont été préparés par infusion pendant 30 minutes dans 100 ml d'eau distillée déjà chauffé à 100°C, jusqu'à épuisement total (Firas A *et al.*,2007). Ensuite les extraits ont été filtrés à l'aide d'un papier Whatman n ° 1. Les filtrats ont été évaporés comme précédemment. La figure 16 résume les différentes étapes du protocole expérimental.

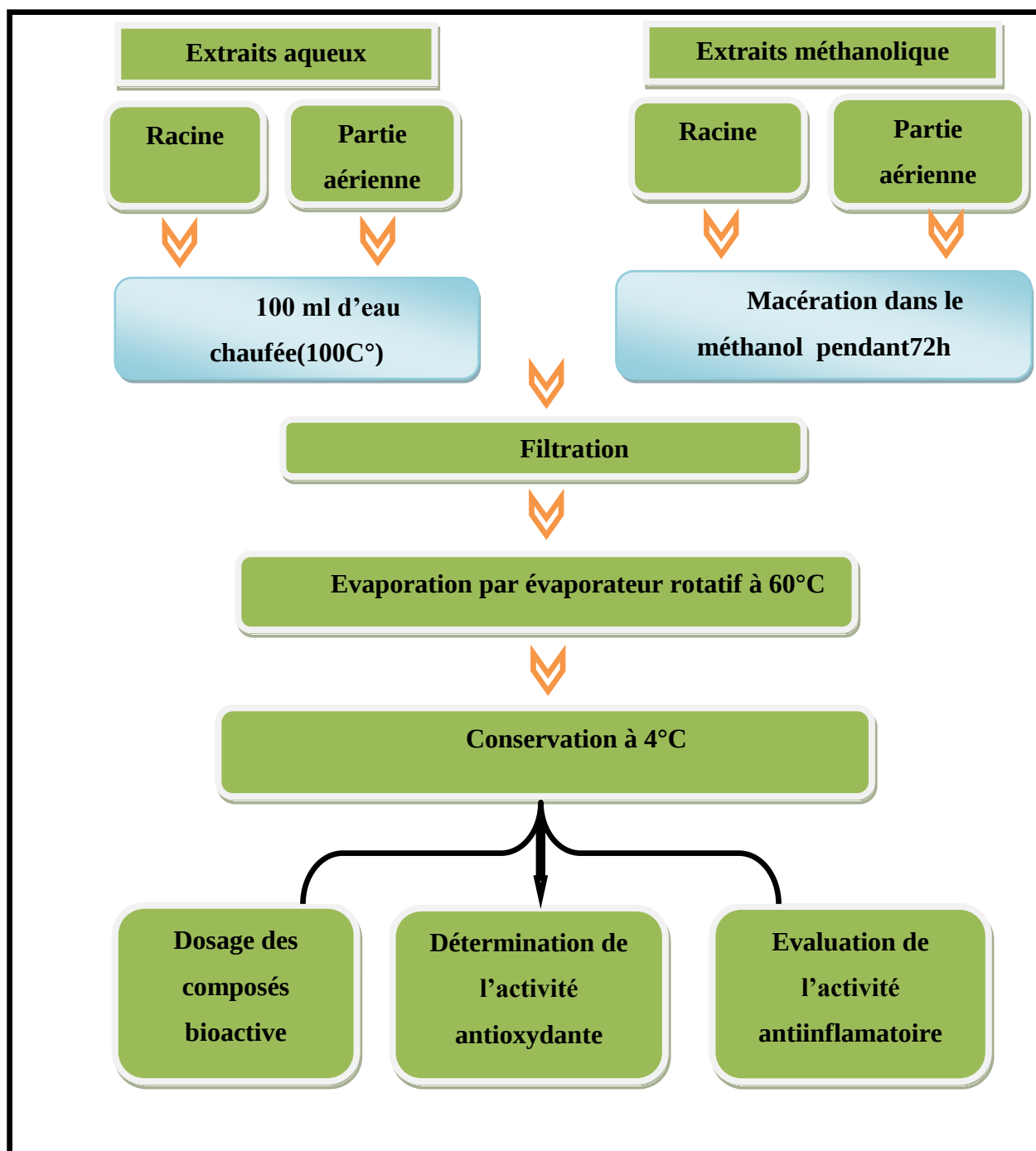


Figure 16: Protocole de préparation de différents extraits

II.1.3. Détermination du rendement

Le rendement d'extraction des différents extraits a été déterminé selon la formule suivante :

$$R \% = (PEB/PMV) \times 10$$

R : Rendement.

PEB : Poids de l'Extrait Brut (g).

PMV : Poids de matière végétale (g).

II.2. Tests phytochimiques

Les tests phytochimiques sont réalisés sur l'extraits aqueux de *salvadora persica* et les extraits méthanoliques; dans le but de mise en évidence l'existence de quelques métabolites secondaires:

❖ Recherche des alcaloïdes

1ml d'extraits végétaux aqueux et méthanoïque sont additionné d'une goutte de HCl concentré, la solution obtenue est ajoutée 2 goutte de réactif de Dragendorf. L'apparition d'un précipité ou d'une coloration brun-rougeâtre indique la présence d'alcaloïdes (Bagre et *al.*, 2007).

❖ Recherche des polyphénols

2mL de chaque extrait est ajouté une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique (FeCl_3) à 2%. Le chlorure ferrique provoque en présence de dérivés polyphénoliques. L'apparition d'une coloration bleu noirâtre ou verte plus ou moins foncée (Bidie et *al.*, 2011).

❖ Recherche des flavonoïdes

Pour mettre en évidence les flavonoïdes, la réaction dite à 'la cyanidine' ou (réaction de Shibata) a été utilisée. 2mL de chaque extrait a été repris dans 5mL d'alcool chlorhydrique (4ml EtOH + 1ml HCl concentré). En ajoutant 2 à 3 copeaux de magnésium, il y a un dégagement de chaleur puis une coloration rose-orangée ou violacée est apparue (Békro et *al.*, 2007).

❖ Recherche des polyterpènes et des stérols

A 5ml d'extrait végétal ajouter quelques gouttes d'anhydride acétique dans un tube à essai. Puis additionner 0,5 ml d'acide sulfurique concentré. L'apparition d'une couleur rouge intense indique la présence des terpènes et verte foncée indique la présence des stérols (Bagre et *al.*, 2007).

❖ Recherche des saponosides

Pour mettre en évidence les saponosides, introduire 1ml d'extrait végétal dans un tube à essai. Après avoir agité pendant quelques minutes, la hauteur de mousse supérieur à 1cm et persistante après 15min de repos indique la présence des Saponosides (Bidie et *al.*, 2011).

❖ Recherche des stéroïdes

Pour 1ml d'extrait végétal ajouter 0,5ml de solution d'acide acétique, est suivi par 0,5ml de H₂SO₄ concentré. Si la solution ne donne aucune couleur verte cela prouve la présence de stéroïdes non saturés. Dans un 2eme tube, le même volume de H₂SO₄ est ajouté. La présence de la couleur rouge indique la présence des dérivés des stéroïdes (Harborne et *al.*, 1973 ;*al.*, 1989).

❖ Recherche des sucres réducteurs

Les sucres réducteurs ont été mis en évidence dans les extraits végétaux par le réactif de Fehling. Pour 5ml d'extraits bruts sont additionnés 5 ml de liqueur de Fehling. La formation d'un précipité rouge brique après 2-3min de chauffage au bain-marie à 70°C indique une réaction positive (Békro et *al.*, 2007).

II.3. Détermination des teneurs en principes actifs

II.3.1. Dosage des polyphénols

Le réactif de Folin-Ciocalteu est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique (H₃PW₁₂O₄₀) et phosphomolibdique (H₃PMo₁₂O₄₀), il est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleus de tungstène (W₈O₂₃) et de molybdène (Mo₈O₂₃). Cette coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle aux taux de composés phénoliques présents dans le milieu donne un maximum d'absorption environs 750- 765nm (Bonnaillie et *al.*, 2012).

La teneur en composés phénoliques totaux des extraits phénoliques a été déterminée selon La méthode de Folin-Ciocalteu. A 200µl de chaque solution d'extrait est ajoutée 1ml de réactif de Folin Ciocalteu (1/10) puis 0,8ml d'une solution de bicarbonate de sodium (7,5%) a été ajoutée. Après 30min, le contenu phénolique a été mesuré à 765nm avec UV-Vis spectrophotomètre (Vuorela, 2005).

La courbe d'étalonnage a été réalisée par l'acide gallique à différentes concentrations (20 - 100 µg/ml), dans les mêmes conditions de dosage. Les résultats sont ainsi exprimés en µg équivalent d'acide gallique par mg d'extrait sec (µg d'EAG/mg). Toutes les mesures sont répétées 3 fois (Bonnaillie et *al.*, 2012).

II.3.2. Dosage des flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent un groupement hydroxyle (OH) libre, en position 5 qui est susceptible de donner un complexe coloré avec le chlorure d'aluminium. Les flavonoïdes forment des complexes jaunâtres par chélation des métaux (fer et aluminium). Ceci traduit le fait

que le métal (Al) perd deux électrons pour s'unir à deux atomes d'oxygène de la molécule phénolique agissant comme donneur d'électrons (Zhishen et *al*, 1999).

La courbe d'étalonnage a été tracée en prenant la quercetine comme un standard à différentes concentrations mg/ml), dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons, le test est répété 3 fois.

II.3.3. Dosage des tannins

La détermination de tannins dans les différents extraits a été réalisée par la même méthode de Folin Ciocalteu après précipitation des tannins par la gélatine selon la procédure décrite dans Adewusi et *al* (2011). 200µl de chaque extrait sont homogénéisés avec 200mg de gélatine dans 200µl d'eau distillée, Le mélange tannin- gélatine est laissé pendant 15min à 4°C, ensuite il est bien mélangé par un vortex et filtré par papier Whatman n°1.

Les composés phénoliques non adsorbés (constituant le surnageant) sont dosés par la méthode de Folin Ciocalteu comme précédemment décrit après qu'on complète le volume prélevé à partir de surnageant 150µl à 1ml. Les valeurs obtenues sont soustraites de la teneur en polyphénols totaux et exprimé en µg équivalent d'acide gallique par mg d'extrait sec.

II.4. Evaluation de l'activité antioxydante

II.4.1. Test de phosphomolybdate (PM)

Le test du pouvoir réducteur du phosphomolybdate est un essai direct qu'on emploie principalement pour mesurer la puissance des antioxydants non enzymatiques. Il repose sur la réduction des molybdates en molybdène en présence des extraits en donnant une coloration verte détectable par l'UV à une longueur d'onde de 695nm (Prieto et *al.*, 1999).

Mettre 1ml de chaque solution d'extrait végétal dans un tube à essai; Ajouter 1 ml de solution de molybdate et incuber le mélange dans un bain marie à une température de 95°C pendant 90min. après on le laisse refroidir à température ambiante, puis on mesure l'absorbance à une longueur d'onde égale à 695nm.

Les différents extraits ont été traités de la même façon et pour tracer la courbe d'étalonnage en prenant l'acide ascorbique comme un standard comparatif à différentes concentrations (0.2-1 mg/ml). Le test est répété 3 fois (Jayaprakasha et *al.*, 2006).

II.4.2. Test du DPPH (diphenylpicryl-hydrazyl)

Lorsqu'une solution de DPPH (de couleur violette initialement) est mélangée avec celle d'une substance qui peut donner un atome d'hydrogène, alors cela donne naissance à la forme réduite (2) avec la perte de la couleur violette (bien qu'il y aurait devrait être une couleur jaune pâle résiduelle). Représentant le radical par $Z\bullet$ et la molécule donneuse par AH, la réaction primaire est $Z\bullet + AH = ZH + A\bullet$ (figure 17).

Où ZH est la forme réduite et $A\bullet$ des radicaux libres produit dans cette première étape. Ce dernier radical sera ensuite soumis à d'autres réactions qui contrôlent la stœchiométrie globale, qui est le nombre de molécules de DPPH réduites (décolorée) par une molécule du réducteur (Molyneux, 2004).

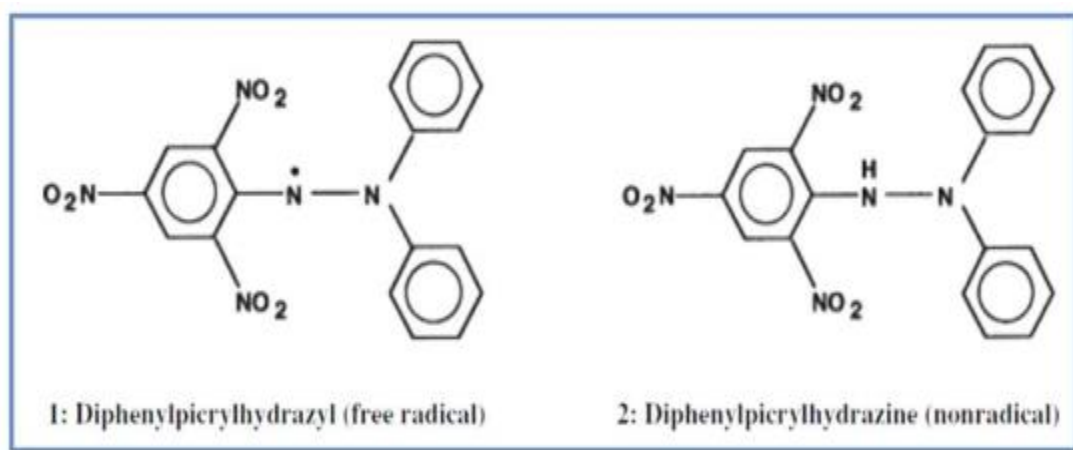


Figure 17 : Structure de DPPH et DPPH •(Molyneux, 2004)

A 50 μ l de chaque solution d'extrait à différentes concentrations (100mg-ml-1000mg/ml) est ajouté 1ml de la solution méthanolique du DPPH à 0.01M. Parallèlement, un contrôle négatif est préparé en mélangeant 50 μ l de méthanol avec 1ml de la solution méthanolique de DPPH.

La lecture de l'absorbance est faite contre un blanc à 517nm après 30 min d'incubation à l'obscurité et à température ambiante. Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard.

Pour tracer la courbe d'étalonnage en prenant l'acide ascorbique comme un standard à différentes concentrations (100-1000 μ g/ml), dont l'absorbance a été mesurée dans les mêmes conditions que les échantillons, le test est répété 3fois.

II.4.3. Test de réduction du fer (FRAP Assay : Ferric Reducing Antioxidant Power)

Cette méthode correspond à la réduction d'un complexe tripyridyltriazine ferrique [(Fe(III)-TPTZ)₂] en un complexe tripyridyltriazine ferreux [(Fe(II)-TPTZ)₂] par un antioxydant (RH), à

à un pH bas pour maintenir la solubilité du fer. (Fe (II) -TPTZ a une couleur bleu intense et peut être contrôlé à 593 nm (figure 18) (Réka et *al.*, 2002).

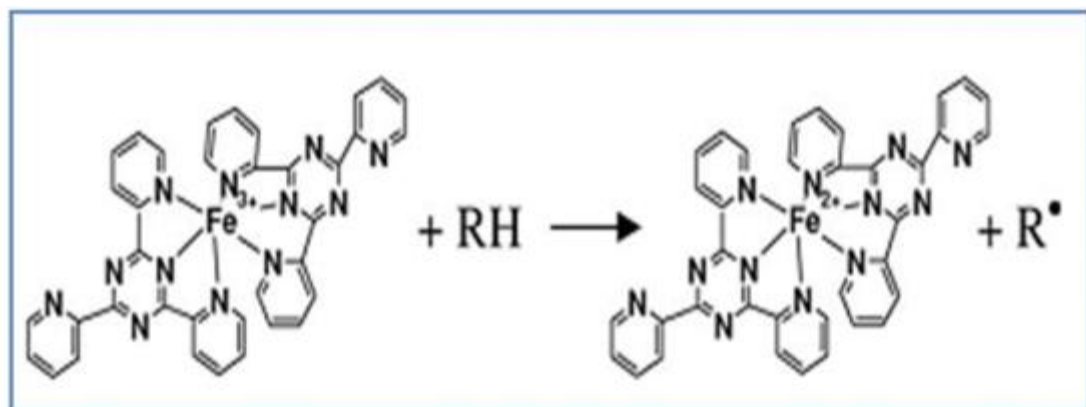


Figure 18: Réaction d'essai de FRAP (Tomasina et *al.*, 2012).

Mettre 50µl de chaque solution d'extrait (1mg/ml) dans un tube à essai, ajouter 1.5 ml de réactif de FRAP fraîchement préparé ensuite lire l'absorbance après 5min à 593 nm contre un blanc de réactif.

Pour tracer la courbe d'étalonnage en prenant l'acide ascorbique comme un standard comparatif, à différentes concentrations (20- 100µg/ml) mg/ml. Le test est répété 3 fois. (Huang et *al.*, 2005).

II.5. Expérimentation animale

Après une période d'adaptation, les rates ont été réparties en six lots de cinq rates. L'identification individuelle des rates se fait par numérotation au niveau de la queue. La figure 19 résume les différentes étapes du protocole expérimental.

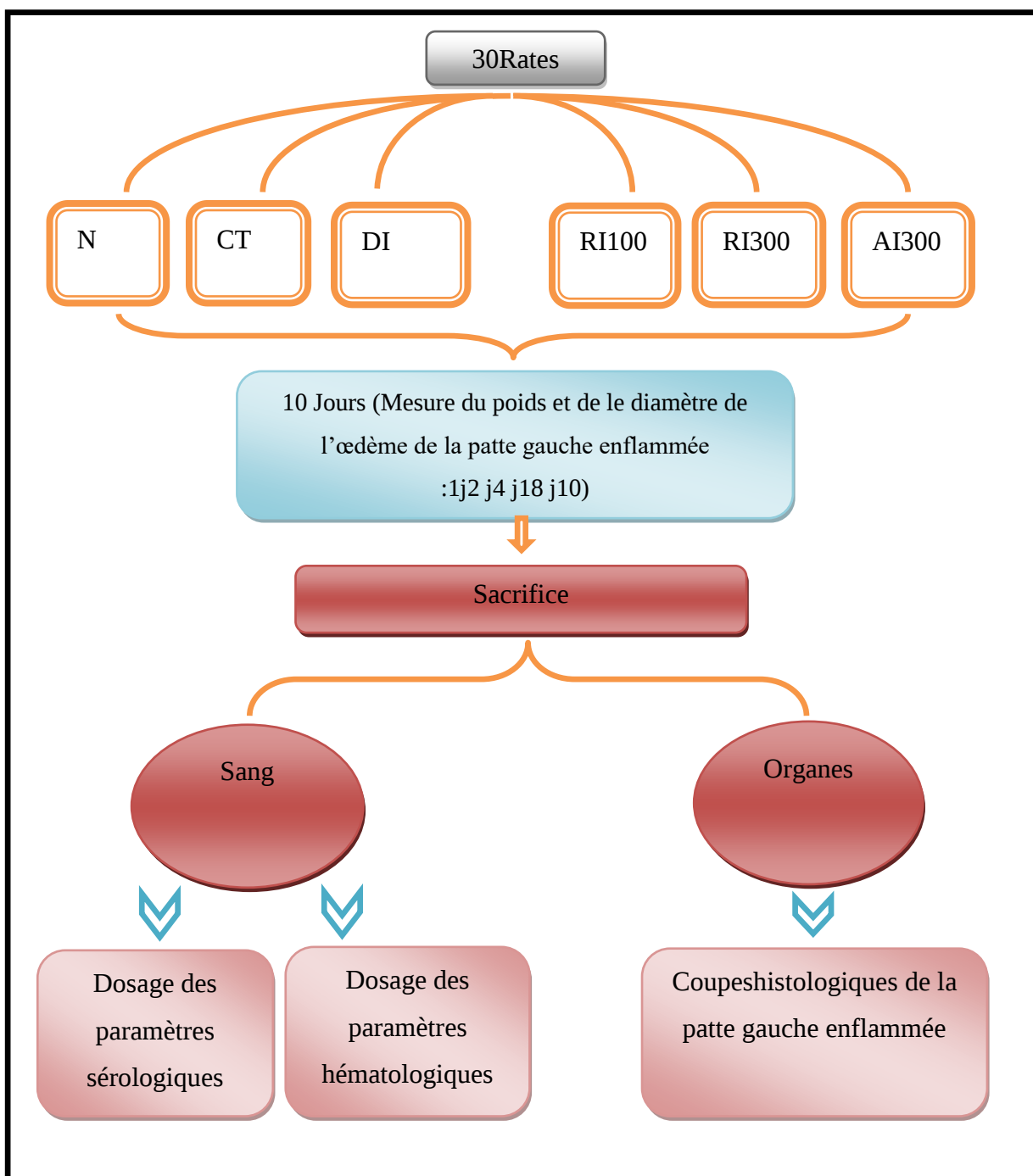


Figure 19 : Protocole expérimentale

N: groupe Normale expérimentale.

RI100 : groupe reçu l'extrait racine infusion à la dose 100mg par voie orale.

RI300 : groupe reçu l'extrait racine infusion à la dose 300 mg par voie orale

AI300 : groupe reçu l'extrait aérienne infusion à la dose 300 mg par voie orale

DI : groupe reçu Diclofenac de sodium à la dose 10mg par voie orale.

CT : groupe contrôle non traité.

II.5.1. L'induction de l'arthrite par formaldéhyde

L'induction de l'arthrite expérimentale chez les rates en utilisant des produits chimiques qui provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques responsables du processus inflammatoire. Cette réponse inflammatoire induite est bi phasique dont la phase initiale (≈ 1 heure) est due à la libération de l'histamine et de la sérotonine, la bradykinine est libérée au cours de la deuxième phase (1,5–3 heures), et la biosynthèse des prostaglandines intervient après la troisième heure (Reanmongkol *et al.*, 2009). Ces médiateurs sont responsables de l'œdème localisé et la sensation de la douleur (Mansour, 2015).

L'induction de l'arthrite a été effectuée par l'injection d'une solution de formaldéhyde à 2% (0.1ml) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure gauche des rates (Alamgeer, *et al.*, 2015). Avant l'injection, les rates ont été préalablement mises à jeun pendant 17h avec accès libre à l'eau.

L'injection de formaldéhyde (0.1 ml/rats; 2%) sous l'aponévrose plantaire de la patte gauche des rates a été réalisée après 30 minutes avant l'administration du traitement, et été effectuée deux fois, une dans le premier jour et l'autre dans le troisième jour de l'expérience (figure 20).



Figure 20: Injection de formaldéhyde 2% sous l'aponévrose plantaire de la patte gauche

II.5.2. Traitement des rates

Les rates ont été réparties en 6 groupes de 5 rates chacun; la répartition et le traitement des rates est résumé dans le tableau ci-après:

Tableau 8: Traitement des rates

Groupe experimental	Traitement	Moded'administration	Injection de formaldéhyde	Dose quotidienne d'etrails
N (Normal Groupe experimental)	/	/	---	/
CT (Control non traité)	/	/	+++	/
DI (standard I)	Diclofenac de sodium (comprimé)	Voie orale	+++	10 mg/ kg
RI100(racine infusion)	Racine infusion	Voie orale	+++	100 mg/kg
RI 300(racine infusion)	Racine infusion	Voie orale	+++	300 mg/kg
AI300(Aérienne infusion)	aérienne infusion	Voie orale	+++	300 mg/kg

/ : Non traité + + + : injection - - - : pas d'injection

II.5.3. Paramètres suivis au cours du traitement

❖ **le poids:** Le poids vif des animaux est mesuré tous les jours à l'aide d'une balance Sartoriusprécision: 0,01 g)

II.5.4. Photographie de la patte gauche (œdémateuse) des rates

Les prises de vue ont été effectuées à J1, J4 et J8 et 10j de l'expérience, l'instrument utilisé est un appareil photographique numérique FUJIFILM FinePix JX600 (14MEGA PIXELS), équipé de macro zoom.

❖Evolution de l'œdème

Le suivie de l'évolution de l'œdème est fait par mesure du diamètre de la patte gauche (mm) de chaque groupe pendant les jours 1j ,2j ,4j, 6j ,8j ,10j de la période de l'essai (10 jours) à l'aide d'un pied à coulisse manuelle (figure21).



Figure 21: Détermination du diamètre de la patte gauche

II.5.4.Sacrifice et préparation des prélèvements

A la fin de la période du traitement, les animaux sont mis à jeun pendant une nuit. La mesure de l'œdème et le poids des rates dans le dernier jour du traitement sont notés. Ensuite elles sont sacrifiées par décapitation, le sang a été immédiatement recueilli dans trois tubes différents.

II.5.5. Dissection et prélèvement d'organes

À la fin de l'expérience, et après prélèvement sanguin les rates ont été sacrifiées, les pattes postérieures ont été coupées et laver par l'eau physiologique puis pesées immédiatement à l'aide d'une balance de précision. Puis placées dans le formole à 10% dans des flacons stériles.

II.6. Méthodes de dosage

II.6. 1.Dosage de la CRP

La protéine C- Réactive (CRP) c'est une protéine hépatique de la phase aiguë de l'inflammation elle est considéré comme un acteur clé de l'immunité innée et elle est reconnue comme le marqueur le plus important de la réponse inflammatoire (Tupuy et *al.*, 2003) Le dosage de la CRP s'est effectué selon le test immuno-turbidimétrique au niveau du laboratoire d'analyses médicales IBEN SINA .

Principe

Le CRP-LATEX est un test d'agglutination est basé sur la détection quantitative et semi-quantitative de protéine C-Réactive (CRP) dans le sérum des rates. Les particules de latex couvertes d'IgG humain anti-CRP sont agglutinées quand ils sont mélangés avec des échantillons contenant CRP (Pepys, 1981).

Le CRP est présent dans le sérum normal, qui augmente significativement après la plupart des formes de blessures des tissus, des infections bactériennes et virales, l'inflammation et néoplasie malveillant.

Mode opératoire

Dans la boîte (Spinreact) on a 3 réactifs : le réactif CRP, le control positif et le control négatif. On dépose une goutte de contrôle positive (50 µl) sur le cercle 1 de la plaque de réaction, une goutte de contrôle négative (50 µl) sur le cercle 2 de la plaque de réaction et une goutte (50 µl) de chaque sérum non dilué, sur les cercles suivants; puis on additionne une goutte (50 µl) du réactif CRP sur chaque cercle. Le mélange réactionnel est homogénéisé dans chaque cercle à l'aide d'un stire, en l'étalant sur toute la surface du cercle .un mouvement de rotation et réalisé à la plaque ensuite l'agglutination est examinée pendant une période n'excédant pas 2 minutes(Lars-olofhanson et *al* ; Pepys, 1981 ;Chetana ,1996 ;Yoshitsugy et *al.*,1987 ;Yamamotoet *al.*,1993 ;Charles et *al.*,1984 ;Young ,1995).Les Résultats qui peuvent être obtenu sont:

L'absence d'agglutination indique un niveau de CRP dans l'échantillon inférieur à 6mg /l. En cas d'agglutination on peut faire un test de dilution. C'est une technique semi quantitative qui consiste à établir une série de dilutions du sérum (1 :2 ,1 :4 ,1 :8 ,1 :16 ,1 :32) avec une solution de sérum physiologique; puis tester chaque dilution selon le protocole décrit précédemment. Le taux du sérum CRP, exprimé en mg/l, est obtenu en multipliant l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction faiblement positive, par le seuil de sensibilité de la technique (6mg/l)(Lars-

olofhanson et al ; Pepys, 1981 ; Chetana ,1996 ; Yoshitsugy et al.,1987 ; Yamamoto et al.,1993 ; Charles et al.,1984 ; Young ,1995).

II.6.2. Dosage du facteur rhumatoïde (FR)

En 1937, Erik Waaler découvre dans le sérum d'un sujet atteint de PR un facteur provoquant l'agglutination des globules rouges sensibilisés par du sérum de lapin anti-sérum de mouton. Ce facteur est appelé "facteur activateur agglutinant", puis dénommé "facteur rhumatoïde" (FR). Ces résultats de Waaler furent confirmés par Rose en 1948 (Waaler ,2007). Les FR sont des immunoglobulines d'isotypes IgG, IgA et le plus souvent d'IgM dirigées contre des déterminants antigéniques situés sur les chaînes lourdes du fragment cristallisable (Fc) des IgG (Cofer,2011 ; Bennouni, 2014).

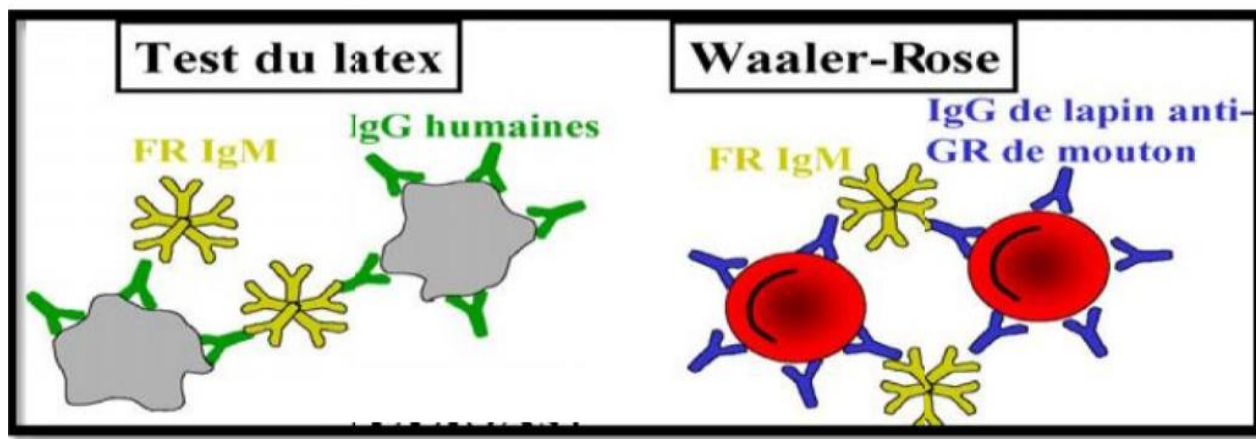


Figure 22: Test du latex et la réaction de Waaler-Rose

Ce test de FR est indiqué dans les patients suspectés avec l'arthrite rhumatoïde, il aide à distinguer l'arthrite rhumatoïde et l'inflammatoire d'autres formes de l'arthrite. Le FR peut être présent chez certains sujets qui ne développeront jamais de PR ; Ils peuvent être positifs en présence d'un tableau de polyarthrite et dans de nombreuses autres situations pathologiques telles que les maladies auto-immunes (surtout le syndrome de Gougerot- Sjögren), les maladies infectieuses (présence transitoire) et les hémopathies malignes (Combe, 2008).

Principe

Le test d'agglutination au latex est basé sur une réaction immunologique entre l'IgG humaine liée aux particules de latex biologiquement inertes et le facteur rhumatoïde (globuline anti-gamma) de l'échantillon de test.

Mode opératoire

Dans la boîte (Spinreact) on a 3 réactifs : le réactif facteur rhumatoïde (FR), le control positif et le control négatif. Le réactif FR est une suspension de particules de latex de polystyrène sensibilisées, avec de l'IgG humaine spécialement préparée, afin d'éviter une agglutination non spécifique. Après un réchauffement des réactifs et les sérums à tester à température ambiante (18-25°C), on dépose successivement sur la plaque de réaction 50 µL de control positif, control négatif, les sérums testes puis on ajoute, une goutte (50 µL) de réactif FR-latex sur les cercles de la plaque de réaction. Les gouttes sont mélangées par une strie, en utilisant toute la surface de cercle et en utilisant une différente strie pour chaque sérum et un mouvement de rotation et réalisé à la plaque ensuite l'agglutination est examinée pendant une période n'excédant pas 2 minutes (Jacobs,1973 ; Ruoss et *al.*, 1972 ; Fedman,1969 ; Lunde et *al.*,1967 ; Kwantes et *al.* , 1972 ; Young ,1995).

Les résultats qui peuvent être obtenus sont:

- Réaction négative (suspension homogène): absence de facteurs rhumatoïdes ou présence un taux inférieur à la limite de détection (environ 8 UI/ml).
- Réaction positive (agglutination) : présence de facteurs rhumatoïdes dont la concentration peut être estimée grâce à une technique semi-quantitative.

En cas d'une réaction positive on peut faire un test de dilution. C'est une technique semi-quantitative qui consiste à établir une série de dilutions du sérum (1 :2 ,1 :4 ,1 :8 ,1 :16,1 :32) avec une solution de sérum physiologique; puis tester chaque dilution selon le protocole décrit précédemment. Le taux du sérum en facteurs rhumatoïdes, exprimé en UI/ml, est obtenu en multipliant l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction faiblement positive, par le seuil de sensibilité de la technique (8UI/ml)(Jacobs,1973 ; Ruoss et *al.*, 1972 ; Fedman,1969 ; Lunde et *al.*,1967 ; Kwantes et *al.* , 1972 ; Young ,1995).

II.6.3. Dosage hématologique

➤ Formule de numération sanguine (FNS)

Est déterminé par la méthode auto analyseur spécifique de FNS avec un appareil MINDRAY.

➤ Vitesse de sédimentation (VS)

En 1897 le médecin polonais Edmund Biernacki a décrit pour la première fois la vitesse de sédimentation. Robin Fåhræus a introduit la méthode dans la pratique clinique en 1918 et Alf Westergren a publié en 1921 une procédure standardisée pour l'établissement de la vitesse de sédimentation (Rothpletz ,1929).

Cette vitesse dépend de la concentration des protéines dans le sang. Elle varie notamment en cas d'inflammation, lorsque les taux de protéines inflammatoires, de fibrinogène ou encore d'immunoglobulines augmentent. On l'utilise donc en général comme un marqueur de l'inflammation (Thomas, 2005).

Principe

C'est la vitesse à laquelle les hématies contenues dans le plasma sédimentent au fond d'un tube calibré et gradué, appelé tube de Westergren. Elle correspond à la hauteur de chute des particules sanguines dans le tube(Rothpletz ,1929).

Mode opératoire

Nous avons choisi la méthode macro métrique, de Westergren pour étudier la vitesse de sédimentation. Le tube de Westergren est une pipette de dimensions standardisées: longueur totale 300 mm, diamètre inférieur à 2,5 mm. Cette pipette est graduée de 0 à 200 mm de haut en bas. Elle est en matière plastique et à usage unique. Un support est généralement adapté aux pipettes, il permet de maintenir strictement verticales. Donc on suivant les étapes ci dissous

- Aspiré le sang dans le tube jusqu'au niveau 0
- Obturer le sommet du tube avec l'index, ajuster si cela est nécessaire.
- Essuyer avec un tampon le sang qui se trouve sur le tube
- Placer le tube sur le portoir en position rigoureusement verticale
- Noter le temps
- Lire au bout 'une heure, puis de 2 heures/ le nombre de millimètres de cellules ayant sédimenté (Rothpletz ,1929).

Chaque ligne ou chaque trait sur le tube de Westergren représente 1 millimètre.

II.7. Evaluation de l'activité anti arthrite in vitro

L'activité anti-inflammatoire in vitro d'Extrait méthanolique et aqueux de la plante médicinale de *salvadora persica* a été effectuée selon la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines. La méthode consiste à préparer quatre solutions.

1/solution d'essai (0,5 ml): elle consiste en 0,05 ml de solution d'essai de diverses concentrations (10-1000 $\mu\text{g} / \text{ml}$) et 0,45 ml d'albumine sérique bovine (solutions aqueuses à 5%).

2/ solution témoin témoin (0,5 ml): elle consiste en 0,05 ml d'eau distillée et 0,45 ml de sérum bovine (solution aqueuse à 5%).

3/contrôle du produit (0,5 ml): il consiste en une solution d'essai de 0,05 ml de diverses concentrations (10-1000 $\mu\text{g} / \text{ml}$) et 0,45 ml d'eau distillée.

4/solution standard (0,5 ml): elle est constituée de 0,05 ml de diclofénac sodique (10-1000 $\mu\text{g} / \text{ml}$) et de 0,45 ml de sérumalbumine bovine (solution aqueuse à 5%).

Le pH a été ajusté à 6,3 en utilisant une petite quantité de HCl 1N. Les échantillons ont été incubés à 37 ° C pendant 20 minutes, puis chauffés à 57 ° C pendant 3 minutes. Après refroidissement de l'échantillon, ajouter 2,5 ml de solution tampon phosphate dans chaque tube à essai. La turbidité a été mesurée par spectrophotométrie à 600 nm pour les tests de contrôle 0,05 ml. On a utilisé de l'eau distillée à la place des extraits tandis que les tests de contrôle du produit manquaient d'albumine sérique bovine.

II.8. Etude histologique

Dans notre étude, la patte gauche enflammée de toutes les animaux traités ou non traités ont été soumis à une autopsie complète après conservation dans un milieu approprié (Formaldéhyde 10%). Les coupes histologiques ont été effectuées dans un laboratoire privé.

II.9. Etude statistique

L'évaluation statistique est effectuée par le test **T** de Student. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types (ES). Alors, nous avons utilisé un logiciel **MINITAB 18** et **EXCEL** (office 2007) qui nous aident pour faire l'analyse.

Ce test nous donne le degré de signification **P** où on dit que la différence :

* : Différence significative $P < 0.05$.

** : Différence hautement significative $P < 0.01$.

*** : Différence très hautement significative $P < 0.001$.

Chapitre II

RESULTAT ET

DISCUSSION

Chapitre II : RESULTAT ET DISCUSSION

I. Résultats

I.1 Rendement de l'extrait méthanolique et aqueux de *S.persica*

Les 'extraits obtenus après macération et infusion sont soumis à l'évaporation sous pression réduite, puis ont été séchés et pesés pour déterminer leur rendements. Les résultats ont été représentés dans le tableau ci- dessous:

Tableau 9: Rendements des extraits de la plante étudiée

Partie de la plante	Extraits aqueux		Extraits méthanoliques	
	Racine	Partie aérienne	Racine	Partie aérienne
Rendements	13.75±0.25%	13.18±0.82 %	14±0.00%	13.98±0.02%

Selon le tableau 9 les quatre extraits de la plante ont donné un rendement plus proche cela tient compte des deux types d'extraction.

I.2. Tests phytochimiques

Une recherche chimique préliminaire a été effectuée dans le but de mettre en évidence certains métabolites. Les tests de coloration et de précipitation ont été les principales voies d'identification de ces substances. Les résultats de ces tests chimiques de l'extrait méthanolique et aqueux sont regroupés dans le tableau 10.

Tableau 10: Résultat des tests phytochimiques des extraits investigués

Extraits Principes actifs	Racine infusion	Partie aérienne infusion	Racine maceration	Partie aérienne maceration
Alcaloïdes	++	++	++	+++
Polyphénols	+++	+++	+++	+++
Flavonoïde	++	++	+	+++
Polyterpènes	-	-	-	-
Stérols	-	-	-	-
Saponosides	++	+++	-	+
Stéroïdes	+	+	+	+
Sucres réducteurs	++	+++	+	++

+: traces, ++: abondant, +++: très abondant, - : absent

L'ensemble des réactions en tubes obtenues; montrent que les polyphénols, flavonoïdes, sucres réducteur, les alcaloïdes et les saponosides sont les plus franches dans la partie aérienne que les racines. Par contre les stéroïdes et polyterpènes sont absents dans les deux extraits aqueux et méthanolique de *Salvadora persica*. Les composés phénoliques sont des substances reconnues pour leur propriétés antioxydants, la présence de tanins confère à la plante des propriétés astringentes et antiseptiques.

I. 3. Détermination des teneurs des composés bioactifs

I.3.1. Dosage des polyphénols

L'étude quantitative des extraits réalisée par le dosage spectrophotométrique par la méthode de Folin-Ciocalteu avait pour objectif la détermination de la teneur totale en polyphénols présent dans les extraits de *Salvadora persica*. La teneur de ces composés de chaque extrait a été calculée à partir de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique, exprimée en μg d'acide gallique/mg d'extrait sec. Les résultats, obtenus sont représentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Teneurs en polyphénols totaux des quatre extraits

	Racine infusion	Partie aérienne infusion	Racine macération	Partie areienne macération
µg d'acide gallique/mg d'extrait sec	423.50±8.05	434.67±3.71	207±10.3	399±4.51

Le tableau ci-dessus montre que les polyphénol se sont concentré dans la partie areienne macération avec une teuneur de (399±4.51µgEQ/mg d'extrait) et lapartie areienne et racine infusion présentent respectivement (434.67±3.71µgEQ/mg d'extrait,423.50±3.8.05µgEQ/mg d'extrait)par contre racine macération presente une concentraion moindre (207±10.03 µgEQ/mg d'extrait).

Dosage des flavonoïdes

A partir de la courbe d'étalonnage de la quercetine, la teneur en flavonoïde a été déterminée dans les différents extraits exprimée en µg de quercetine /mg d'extrait sec. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Teneurs en flavonoïdesdes quatre extraits

	Racine infusion	Partieaérienne infusion	Racine macération	Partie areienne macération
µg de quercétine/mg d'extrait sec	23.58±9.76	60.99±1.92	13.46± 6.56	423.5±6.03

Le tableau ci-dessus montre que les flavonoides se sont concentré dans la partie areienne macération avec une teuneur de (423.5±6.03 µgEQ/mg d'extrait) par ailleurs, les autres extraits de la plante ont montré des teneures faibles sur tout dans la partie racine macération (13.46±6.56µgEQ/mg d'extrait).

Dosage des tannins totaux

Les résultats du dosage des tannins des différents extraits méthanoliques et aqueux de *salvadora persica* sont exprimés en μg équivalent d'acide gallique par mg d'extrait sec été estimé par la même méthode de Folin-Ciocalteu. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tablau13 : Teneur en tannins totaux dans les quatre extraits

	Racine infusion	Partie aérienne infusion	Racine macération	Partie areienne macération
μg d'acide gallique/mg d'extrait sec	240.7 $\pm$ 17.4	241.67 $\pm$ 2.88	207 $\pm$ 10.3	272.83 $\pm$ 5.67

Il en ressort des résultats obtenus que les extraits méthanoliques et aqueux des deux parties aérienne et racine ont de forte teneurs en tannins principalement dans la partie areienne macération qui corespondant au 272.83 $\pm$ 6.67 μg d'acidegallique/mgd'extrait sec.

I.4. Evaluation de l'activité antioxydante

Pour la mesure de l'activité antioxydante des quatre extraits de plante investiguée, y compris le test de DPPH• (2,2-diphenyle-1-picrylhydrazyle), le test de FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), et le test de phosphomolybdate (PM). Les capacités anti oxydantes des quatre extraits de la plante étudiée ont été déterminées et comparées à l'activité de composé anti-radicalaire l'acide ascorbique comme étalon. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 14: Résultats des tests antioxydants des quatre extraits

	Racine infusion	Partie aérienne infusion	Racine macération	Partie areienne macération
Test de molybdate	297.77 $\pm$ 3.41	94.41 $\pm$ 4.04	429.4 $\pm$ 10.4	313.59 $\pm$ 8.07
FRAP	24.67 $\pm$ 1.48	31.33 $\pm$ 2.32	57.33 $\pm$ 2.46	101 $\pm$ 3.75
DPPH(IC50) $\mu\text{g/ml}$	32.922 $\pm$ 0.397	33.217 $\pm$ 0.175	32.039 $\pm$ 0.378	30.787 $\pm$ 0.134

IC50 de l'acide ascorbique = 5.98 $\pm$ 0.02 $\mu\text{g/ml}$

➤ **Test de DPPH**

Les résultats obtenus pour le test de DPPH, exprimés en termes de concentration inhibitrice de 50% des radicaux DPPH (IC_{50}). Les résultats montrent un pouvoir antiradicalaire plus important particulièrement la partie aérienne obtenue par macération.

➤ **Test de phosphomolybdate**

C'est une méthode quantitative dans laquelle la capacité antioxydante se traduit par la formation d'un complexe de phosphomolybdène. L'estimation de cette activité d'extrait est exprimée en équivalence d'acide ascorbique, est représentée dans le tableau 14 ; qui montre que L'extrait de *salvadora persica* racine macération a représenté un pouvoir réducteur plus important pour le test de molybdate avec des valeurs de $429.4 \pm 10.4 \mu\text{g}$ en équivalent d'acide ascorbique/mg d'extrait.

➤ **Réduction du fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power)**

C'est une analyse de l'activité anti oxydante qui est rapide, reproductible, et facile à exécuter. Cette méthode est basée sur la capacité des polyphénols à réduire le fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} . La puissance de réduction de la partie aérienne macération de *salvadora persica* a représenté un pouvoir plus important pour ce test avec une valeur de $101 \pm 3.75 \mu\text{g}$ en équivalent d'acide ascorbique/mg d'extrait.

I. 5. Evolution du taux d'inhibition de dénaturation du BSA *in vitro*

L'étude a été conçue pour évaluer l'effet protecteur de la dénaturation de BSA par l'extrait de *salvadora persica*. L'expérience ont été réalisées par le sérum albumine humain. Les résultats sont représentés dans le tableau suivant:

Tableau 15: Résultats d'inhibition de dénaturation de sérum albumine bovine

	Racine infusion	Partie aérienne infusion	Racine maceration	Partie aérienne maceration	Diclofenac sodique
10	63.25%	66.97%	65.11	71.62%	74.04%
50	67.44%	69.76%	68.37	73.48%	76.62%
100	71.62%	72.55%	77.67	75.34%	78.13%
250	74.88%	76.74%	81.39	79.53%	87.44%
300	77.67%	80.93%	85.58	83.25%	90.10%
800	81.39%	83.72%	86.04%	86.04%	92.09%
1000	86.04%	88.83%	91.62%	91.16%	99.10%

L'extrait des parties aérienne et racine infusion représentent des taux inhibitrice de la dénaturation du sérum albumine bovine de 80.93 % et 77.67% à la dose 300 µg/ml respectivement. Ces résultats étaient comparable à celui du standard diclofenac qui est 90.10 % à la dose 300 µg / mL. Alors que, l'extrait racine infusion à 100µg/ml représente 71.62 % ce qui est comparable à celui de diclofenec qui est 78.13 % à la dose 100 µg / mL.

I .6.L'effet de l'administration orale de l'extrait aqueux des racine et partie arienne de *S.Persica* sur le poids des rats pendant 10jours

Le poids des animaux a été considéré dans notre expérience pour apprécier l'état physiologique des animaux, notamment l'effet des différents extraits sur le poids des rates et spécifiquement l'extrait racine et partie aériennes de *salvadora persica*.

Durant les premiers jours de l'essai d'après la figure 23 les résultats montrent que la diminution du poids corporel indépendant de la nature du traitement mais durant les derniers jours de l'expérience chez les groupes RI100, RI300, AI300 nous avons constaté l'augmentation du poids corporel. Mais il ya une diminution du poids chez le groupe non traité.

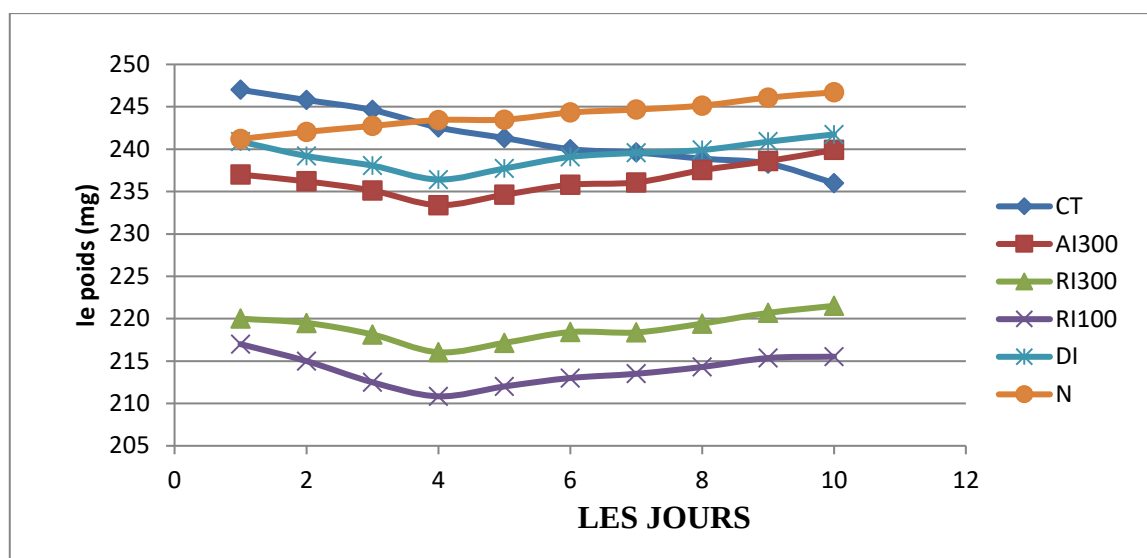


Figure23 : Effet de l'administration orale de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de *S.Persica* sur le poids des rates pendant 10jours.

I.7. Photographie de la patte gauche (œdémateuse) des rates

Chez tous les groupes qui ont subi l'injection de formaldéhyde les signes de l'arthrite et de l'inflammation sont apparus après quelques heures de l'injection, ces signes ont atteint leur niveau maximal en 4ème jour (après la 2ème injection).

Les symptômes comportent une rougeur, un gonflement et une déformation de la patte et ces signes étaient plus importants chez le groupe contrôle positif (non traité) comme le montre la figure 24. Cependant, aucun signe de ce type n'est observé chez le groupe normal (physiologique) qui n'a pas subi une injection de formol au niveau de la patte.

Les groupes traités par les extraits et diclofenac par voie orale ont présenté des signes inflammatoires modérés par rapport au groupe contrôle. L'observation visuelle a montré qu'à la fin de l'expérience, une réduction importante du volume de la patte s'amorce chez le groupe traité par(RI100) avec une meilleure réduction chez les groupes (RI300,AI300 et DI).

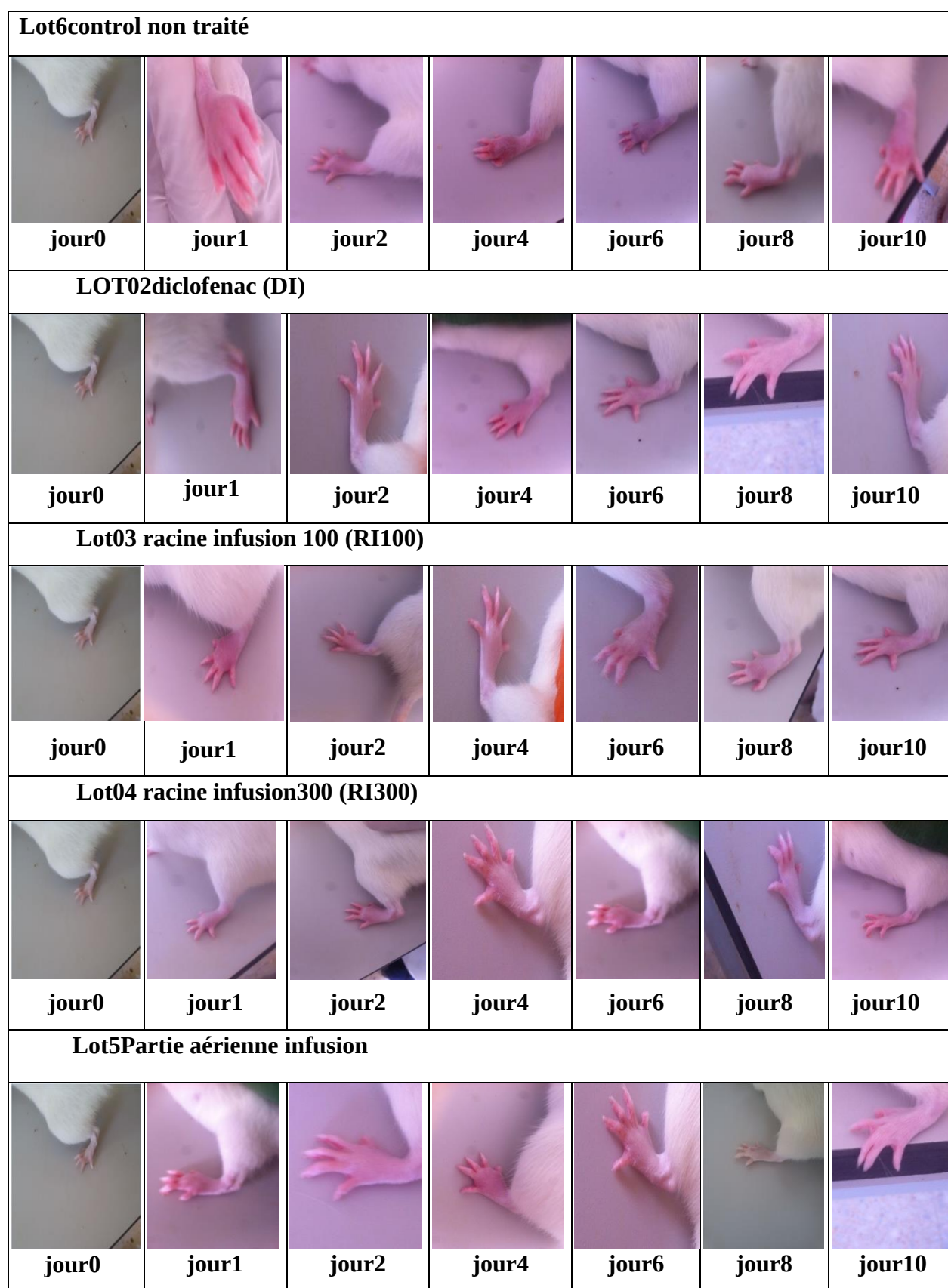


figure 24:Photographie de la patte gauche (œdémateuse) des rates

I.8. Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse (ΔE) pendant les heurs h1, h2 ,h3 , h4 , h5 et h6

L'étude a été conçue pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de la plante *salvadora persica*. Les expériences ont été réalisées sur le modèle de l'œdème de la patte des rates induit par le formol à 2%. Il est testé sur ce modèle, les extraits aqueux à la dose de 100mg/kg, 300 mg/kg pour racine et 300mg/kg pour partie aérienne en administration par la voie orale. Les résultats obtenus ont été comparés à un groupe contrôle non traité(CT) qui a reçu le foromol (2 %) et un autre groupe reçu diclofenac (DI) c'est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé comme contrôle positive à dose de 10mg/kg. L'évolution de l'œdème de la patte gauche a été déterminée à 1 h, 2 h 3 h 4h ,5h et 6 h à l'aide d'un pied à coulisse (figure 25).

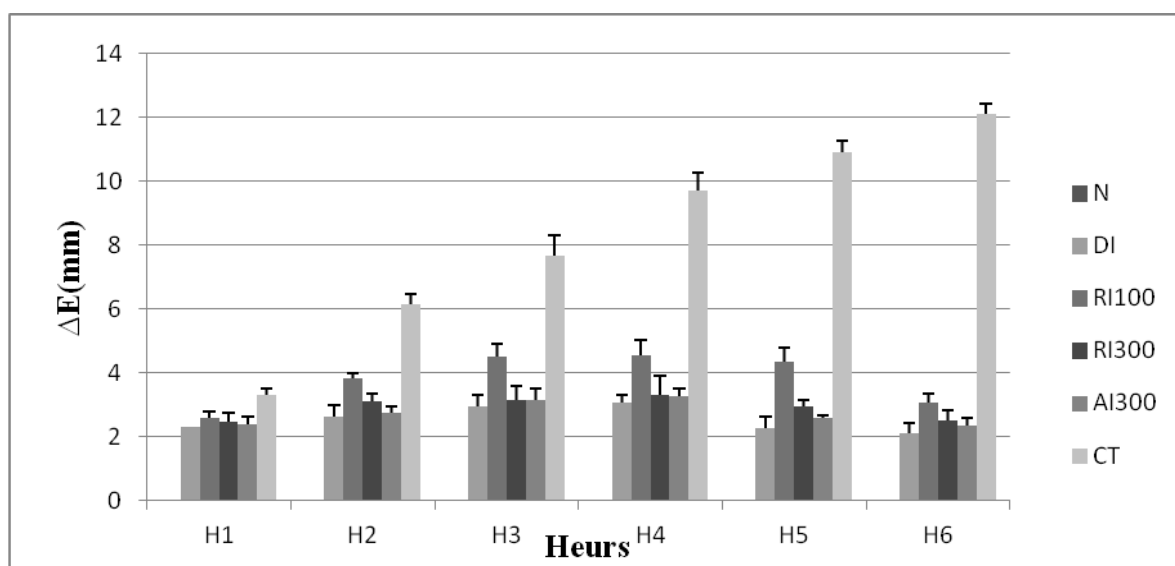


Figure25 :L'effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de *S.Persica* sur L'évolution de l'œdème (ΔE) induit par le formaldéhyde chez la rates pendant ; 1h, 2h, 3h, 4h ,5h et 6h

Les valeurs sont représentées en moyennes $\pm$ l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) rates par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0.05$ ** $p < 0.001$.

Les résultats d'après la figure 25 de l'activité anti-inflammatoire obtenus ont été comparés au groupe control qui a reçu le formol (2 %). L'évolution de l'inflammation causée par le formol 2% en fonction du temps (1 à 6 heures) est atteint un maximum (12 ± 0.13) à 6 heures chez le groupe control. L'administration de diclofenac (10mg/kg) prévient de façon

significative l'évolution de l'inflammation au niveau plantaire de la patte gauche du rate à la 3h et à la 6h après l'injection de formol. L'administration de l'extrait aqueux de *Salvadora persica* aux doses de 300 mg/kg et 100 mg/kg de racine et 300mg/kg partie aérienne prévient de façon significative ($p < 0.05$) de l'œdème plantaire chez les rates à partir de la 3h du traitement.

I.9. Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse (ΔE) pendant les heurs j2, j4 ,j6, j8, j10

Le figure (26) répertorie l'évolution des mensurations de l'œdème (ΔE) de la patte enflammée durant la période d'expérimentation à J2, J4, J6 , J8 et J10 pour le traitement orale chez les groupes (DI ,RI100, RI300, AI300).

On constate une réduction significative de l'œdème des pattes représentée par la différence entre les diamètres des pattes enflammée et non enflammée- (ΔE) dans les 04 lots traités oralement par les extraits et le diclofenac. Cette diminution est plus importante dans les groupes traités par l'extraits racine infusion et arienne infusion de dose 300mg/ kg/rates et le groupe de standard (DI) par rapport au groupe de control non traité (figure25).

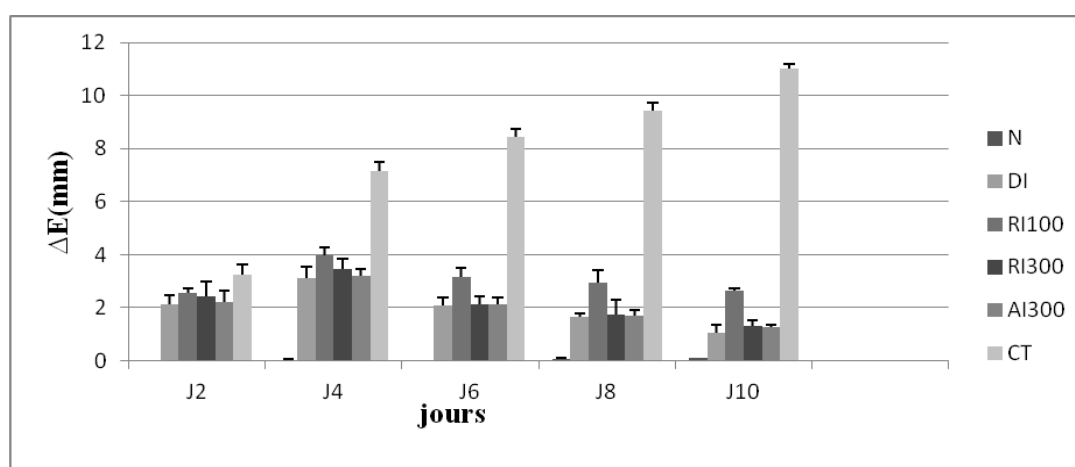


Figure 26 :: L'effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de *S.Persica* et diclofenec sur l' évolution de l'œdème de la patte œdémateuse(ΔE) pendant les jours j2, j4 ,j6, j8, j10

Les valeurs sont représentées en moyennes $\pm$ l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) rats par groupe La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0.05$ ** $p < 0.001$.

I.10. pourcentage d'inhibition

Nous avons étudié le pourcentage d'inhibition pour évalué l'effet inhibitrice de l'extrait des différentes doses 100mg/kg ,300mg/kg pour racine et 300mg/kg pour la partie aérienne et le diclofenac à 10mg/kg comme référence. Les résultats obtenus sont résumé dans le tableau suivant :

Tableau 16: Effet de l'extrait aqueux racine et aérienne sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte induite par formol chez les rates pendant 1h, 2h, 3h, 4h ,5h et 6h.

	Nombre d'animaux	Traitement	Dose et mode d'administration	Pourcentage d'inhibition (%inh) de l'œdème (%)					
				Heur1	Heur2	Heur3	Heur4	Heur5	Heur6
Lot (N)		/	/	/	/	/	/	/	/
Lot (CT)	05	/	/	/	/	/	/	/	/
Lot(DI)	05	Diclofénac sodique	Orale	23.88%	34.80% *	41.26%*	49.30% **	51.98%**	59.14% **
Lot (RI100)	05	Racine100mg/kg	Orale	14.96%	26.70% *	28.80%*	39.72% **	45.83%**	54.88% **
Lot (RI300)	05	Racine 300mg/kg	Orale	18.59%	30.20% *	36.68%*	39.72% **	52.75%**	57.26% **
Lot (AI300)	05	Aérienne 300mg/kg	Orale	21.99%	32.22% *	40.29%*	48.88%**	53.90%**	57.51% **

Les valeurs représentent la moyenne ($\pm$ Ecotype) ; n = 5 pour chaque groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Pour le groupe standard, l'administration du diclofénac par voie orale présente une inhibition significative de l'œdème de la patte des rates dans les premières heures de l'expérience du premier jour depuis 2h à h3 d'une façon significative ($p < 0.05$) et h4 à h6 d'une façon hautement significative ($p < 0.01$). En effet, cette activité atteint 59.14% au 6^{ème} heure de l'expérimentation. De plus une inhibition significative de l'augmentation de la taille des pattes des rates a été remarquée et pour les groupes RI300 57.51%. et Pour le groupes AI 300 au 6^{ème} heure du premier jour de l'expérience atteint seulement 57.26% après l'injection de formol à 2%.

Tableau 17: Effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de *S.Persica* et diclofenec sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez les rates en J2 ,J4, J6 et J8 ,J10

	Nombre d'animaux	Traitement	Dose et mode d'administration	Pourcentages d'inhibition (%inh) de l'œdème (%)				
				Jour2	Jour4	Jour6	Jour8	Jour10
Lot01normale (N)		/	/	/	/	/	/	/
Lot06controle son (CT)traitement	05	/	/	/	/	/	/	/
Lot02declofenac(DI)	05	Diclofénac sodique	Orale	27.19%*	36.34%*	51.21%**	58.64%**	71.42%**
Lot03 racine infusion100(RI100)	05		Orale	20.24%*	30.88%*	44.51%**	54.59%**	68.48%**
Lot04 racine infusion300(RI300)	05		Orale	26.29%*	36%*	49.29%**	64.30%**	75.49%**
Lot05 partie arienne infusion300(AI300)	05		Orale	26.51%*	36.17%*	50.76%**	65.29%**	76.80%**

Les valeurs sont représentées en moyennes $\pm$ l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) rats par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : *P<0.05

**P<0.01

Pour le groupe standard, l'administration du diclofénac par voie orale présente une inhibition significative ($P < 0.05$) de l'œdème de la patte de rates à J2, J4 et hautement significative ($P < 0.01$) à J6, J8 et J10. En effet, cette activité atteint 71.42% au 10^{ème} jour de l'expérimentation ; même chez les groupes traités par l'extrait racine et partie aérienne à la dose 300mg/kg de poids corporelle et aussi l'extrait racine à la dose 100mg/kg présentent une inhibition significative qui atteint respectivement 75.49 %, 75.80 et 68.48% au 10^{ème} jour.

I.11. Poids des pattes

Les changements du poids de la patte à la fin de l'expérience pour l'évolution de l'inflammation et l'activité anti-inflammatoire des traitements utilisés à été évalué.

En effet, les groupes testés par l'extrait ou par le traitement de référence ont révélé une diminution significative ($P < 0.05$) du poids des pattes par rapport au groupe control (CT) figure 27.

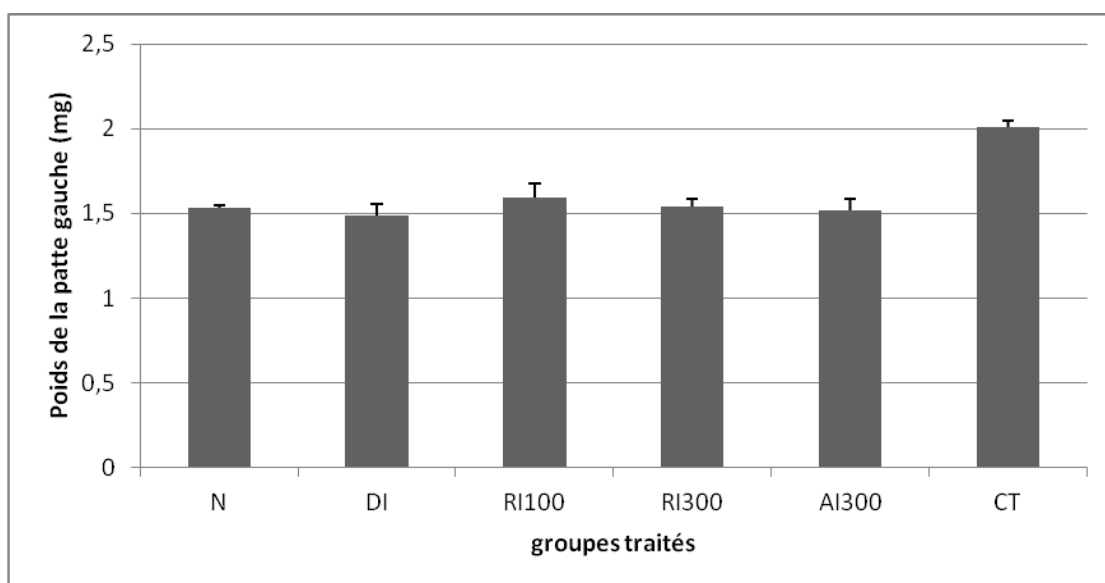


Figure 27: Effet de l'extrait aqueux de racine et partie aérienne de *S. Persica* sur le poids des pattes gauche enflammée à la fin de l'expérience (J10)

Les valeurs sont représentées en moyennes $\pm$ l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) rates par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$.

I.12. Dosage du protéine réactive C

Les données ont montré qu'il existe une différence significative entre les groupes pour les concentrations plasmatiques moyennes de la CRP. La figure (28) montre que la concentration de la CRP chez le groupe contrôle positif (C) a augmenté d'une façon significative par rapport au groupe physiologique (normal). En outre, la concentration de la CRP des groupes traités par l'extraits racine et partie aérienne à la dose 300mg/kg diminué de façon significative ($P < 0.01$) par rapport au groupe contrôle (C), qui atteint la concentration de CRP du groupe normal (N) ($< 6\text{mg/ml}$). De même le traitement utilisant l'anti-inflammatoire de référence (DI) à la dose 10 mg/kg a provoqué la diminution de la protéine CRP au niveau plasmatique d'une façon significative.

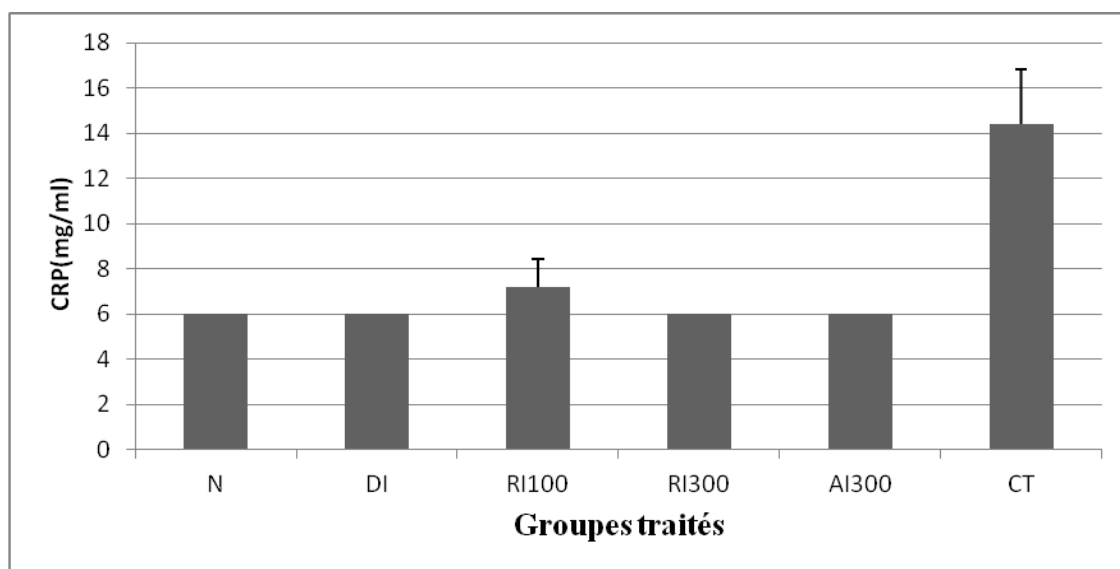


Figure 28 : Effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de *S.Persica* sur la concentration de CRP plasmatique chez les différents groupes à la fin de l'expérience (J10)

Les valeurs sont représentées en moyennes $\pm$ l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) rats par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : $p < 0.05$ $p < 0.000$.

I.13. Dosage du facteur rhumroide (FR)

D'après la figure 29 nous avons constaté qu'il existe une différence significative entre les groupes pour les concentrations plasmatiques moyennes de la FR, qui montre que la concentration de la FR chez le groupe contrôle positif (C) a augmenté d'une façon significative ($P < 0.01$) par rapport au groupe physiologique (normal). Mais la concentration de la

FR des groupes traités par l'extraits racine et partie aérienne à la dose 300mg/kg diminué de façon significative($p<0.001$) par rapport au groupe contrôle (C), qui atteint la concentration de la FR du groupe normal (N)($<8\text{UI/ml}$). Même le groupe de référence (DI) a 10 mg/kg a provoqué la diminution de la FR au niveau plasmatique d'une façon significative.($p<0.05$).

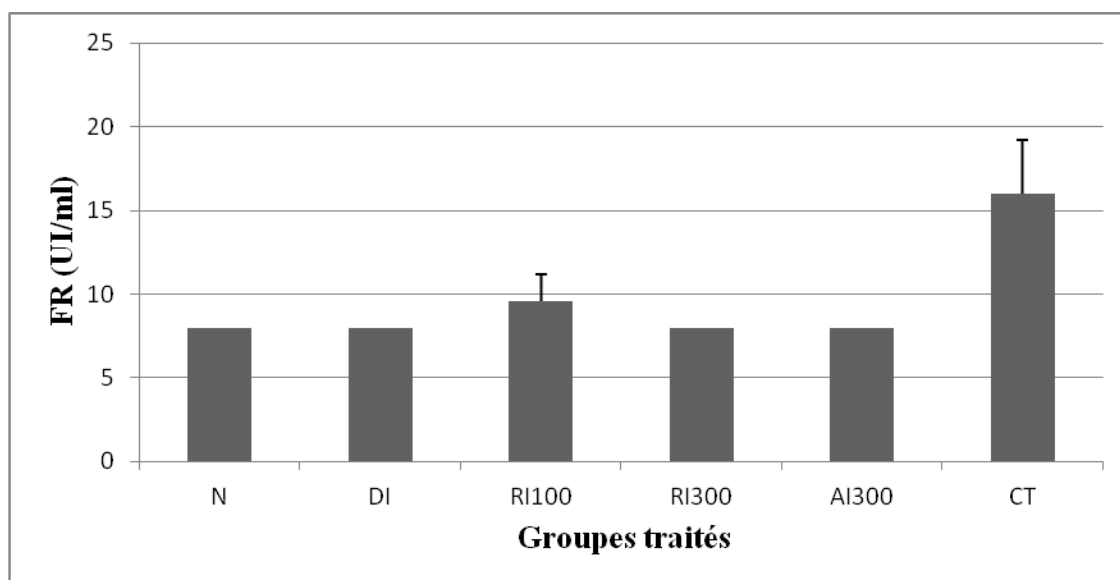


Figure 29 :Effet de l'extract aqueux de racine et partie arienne de *S.Persica* sur la concentration de FR plasmatique chez les différents groupes à la fin de l'expérience (J10)

Les valeurs sont représentées en moyennes $\pm$ l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) rates par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit $*p < 0.05$ $**P<0.01$.

II.10. Etude des paramètres hématologiques

Les données dans les figures (30,31) ont montré qu'il existe une augmentation du nombre de globules blancs, plaquettes chez le groupe RI100 étaient significativement ($p < 0.05$) et hautement significative dans le groupe arthritique reçu par injection dans la patte postérieure gauche uniquement le formol à 2% ($P<0.01$).

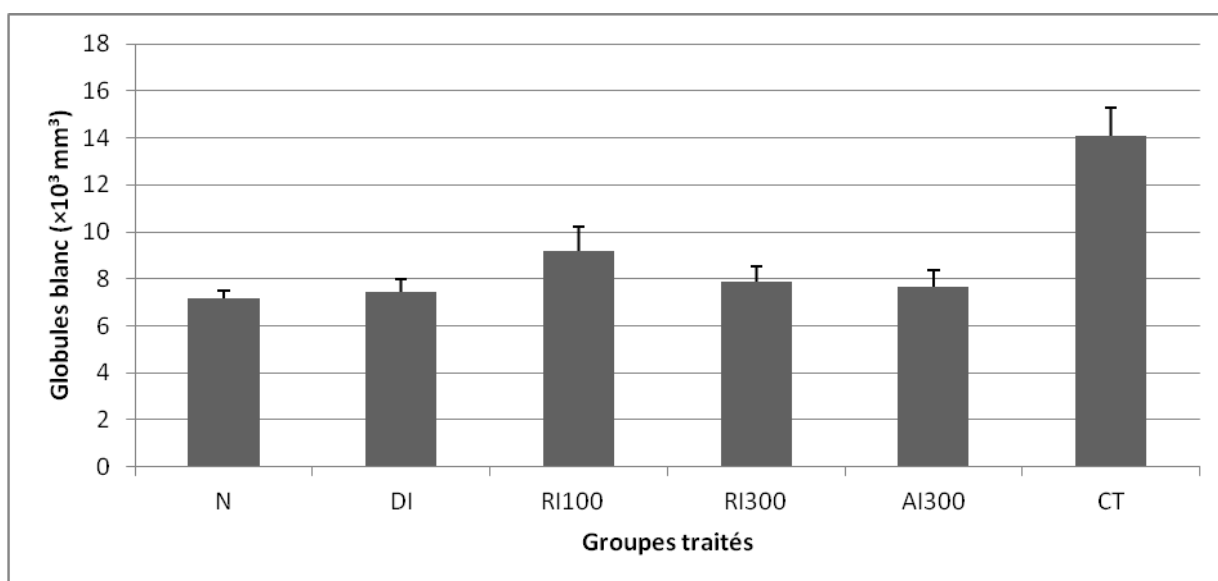


Figure 30 :Effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de *S.Persica* sur la concentration de GB plasmatique chez les différents groupes à la fin de l'expérience (J10)

Les valeurs sont représentées en moyennes $\pm$ l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) rates par groupe. La différence significative par rapport au groupe normale est présentée comme suit :

*p < 0.05 **P<0.01.

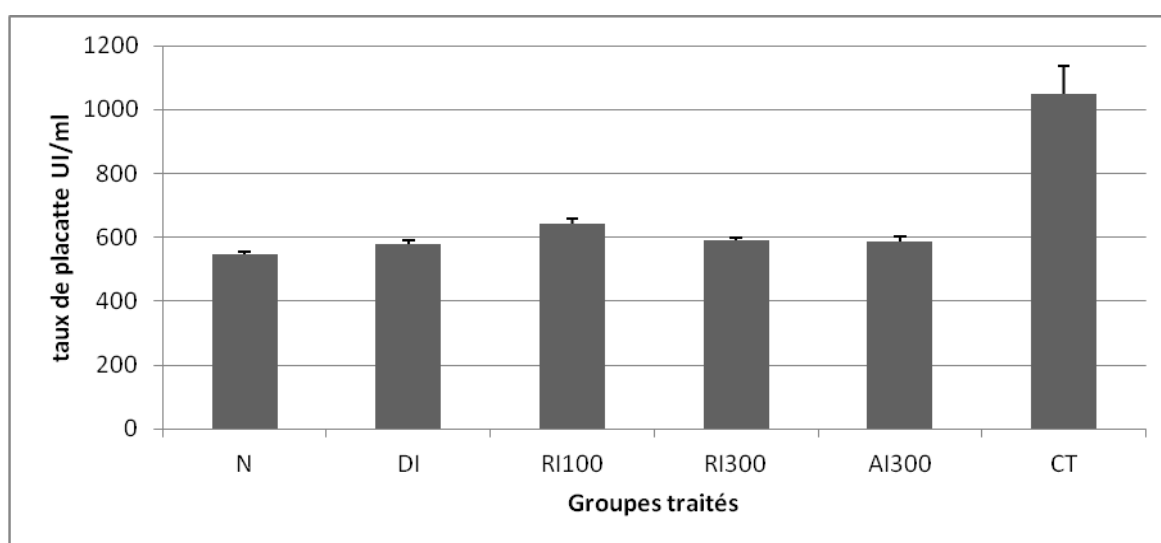


Figure 31:Effet de L'effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de *S.Persica* sur la concentration de PLAT plasmatique chez les différents groupes la fin de l'expérience (J10)

Les valeurs sont représentées en moyennes $\pm$ l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) rates par groupe. La différence significative par rapport au groupe normale est présentée comme suit :

*p<0.05.

I.14.dosage de VS

Le taux de VS chez le groupe RI100 accéléré par rapport les groupes RI300 et AI300, par contre les deux groupes (RI100.AI300) ne présentent pas une différence significative par rapport le groupe témoin normale(N) mais augmente de façon hautement significative $p < 0.01$ chez le groupe control non traité (figure 32).

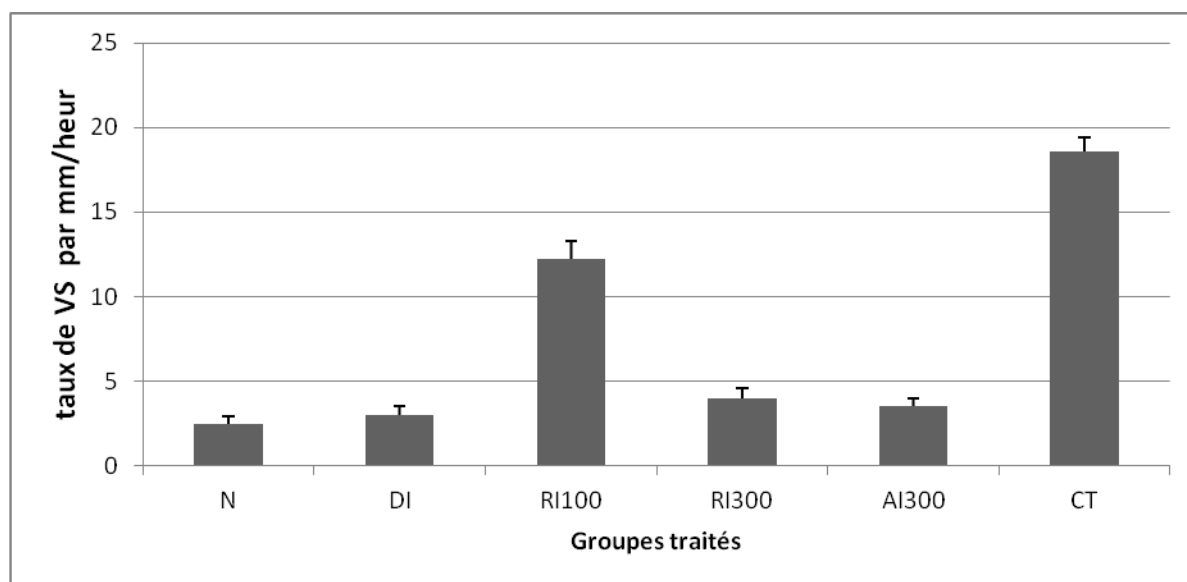


Figure32:L'effet de l'extrait aqueux de racine et partie arienne de *S.Persica* sur la concentration de VS plasmatique chez les différents groupes la fin de l'expérience (J10)

Les valeurs sont représentées en moyennes $\pm$ l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) rates par groupe La différence significative par rapport au groupe témoin normale est présentée comme suit : * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$.

I.15. Etude histopathologie

On observe la présence d'infiltrat cellulaire et la destruction osseuse intense chez le groupe contrôle non traité par rapport les autres groupes sauf le groupe traité par racine infusion (100mg/kg de pc) présente d'infiltrat cellulaire moindre (Figure 33).

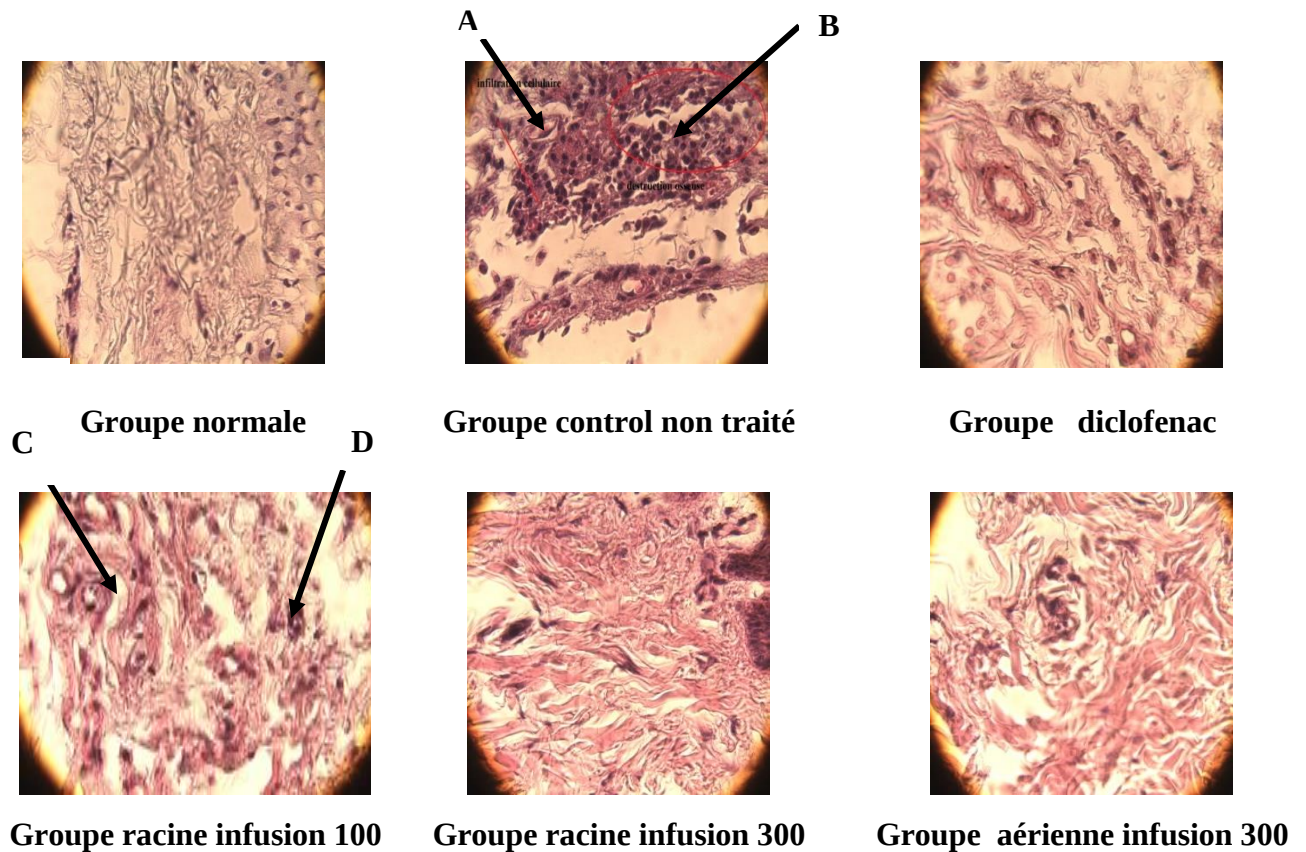


Figure33 : coupes histologique chez les groupes traité par l'extrait de salvadora persica et diclofenac

(A) la destruction osseuse intense, **(B)** infiltrat cellulaire intense, **(C)** destruction osseuse moindre, **(D)** infiltrat cellulaire moindre.

II. Discussion

Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des produits du métabolisme secondaire des plantes, largement distribués possédant plusieurs groupements phénoliques, avec ou non d'autres fonctions et comportant au moins 8000 structures connues différentes (Baharun, 1997 in Athamna, 2008), allant de molécules phénoliques simples de bas poids moléculaire tels que les acides phénoliques à des composés hautement polymérisés comme les tannins. Ils font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale (Martin *et al.*, 2008).

Les composés phénoliques sont des composés biologiquement actifs, incluant plusieurs classes, notamment les flavonoïdes, les tannins, les anthocyanines et les acides phénoliques. Ces derniers sont caractérisés par des structures en noyaux cycliques, avec des substitutions d'hydroxyle à de diverses positions, qui réagissent aisément avec les radicaux libres, empêchant de ce fait les dommages cellulaires (Benhammou *et al.*, 2008).

Ces composés, dotés d'un rôle essentiel dans la prévention des maladies cardiovasculaire, cancer, diabète et les désordres dégénératifs (Atmani *et al.*, 2009; Cheynier *et al.*, 2013 ; Dellai *et al.*, 2013 ; Krimat *et al.*, 2014).

D'après les dosages des composés phénoliques, on constate que les phénols totaux sont présents dans les différentes parties de *salvadorapersica*, avec des teneurs variables d'un extrait à un autre. Il paraît clairement que les taux de phénols totaux des extraits méthanoliques des racines et de la partie aérienne sont plus riches que les extraits aqueux.

La répartition inégale des polyphénols dans les différentes parties de la plante a été rapportée par plusieurs auteurs (Atmani *et al.*, 2009 ; Rodriguez-Pérez *et al.*, 2013). De même Bozorgi et ses collaborateurs (2013) ont rapporté que le taux en composés phénoliques d'une plante dépend de plusieurs facteurs, tels que les conditions de croissance et le processus de maturation.

Les flavonoïdes représentent une classe de métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux qui sont en partie responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles.

On attribue à ces flavonoïdes des propriétés variées: veinotonique, anti tumorale, anti radicalaire, anti-inflammatoire, analgésique, antiallergique, antispasmodique,

antibactérienne, hépatoprotectrice, oestrogénique et/ou anti-oestrogénique, anti-virale etc...

Ils sont également connus pour moduler l'activité de plusieurs enzymes ou de récepteurs cellulaires. Le terme flavonoïde regroupe une très large gamme de composés naturels polyphénoliques. On distingue différents types de noyaux : flavones, flavonols, flavanones, flavanonols, flavanes, flavan-3-ols, flavylum, chalcones, auronnes, isoflavones ,isoflavonols, isoflavanes, ptérocarpanes, coumaronochromones, 3-arylcoumarines,coumestanes, roténoïdes,

La répartition en flavonoïdes est en fonction de la partie de la plante, ce qui est confirmé par les résultats d'analyse phytochimique, indiquant que les extraits de feuille exhibent des niveaux plus élevés en phénols et en flavonoïdes, par rapport aux fruits qui ont montré la teneur la plus élevée en tannins (Remila *et al.* , 2015).

Par ailleurs, les tannins sont des substances anti-nutritionnelles qui sont impliquées dans les mécanismes de défense, ils protègent la plante contre les attaques de microorganismes pathogènes (champignons et bactéries) et des prédateurs herbivores(animaux ou insectes folivores). Ils présentent, de ce fait, un avantage agronomique très important. De nombreuses études ont permis d'identifier certaines espèces arbustives qui sont relativement riches en tannins condensés tels que, *salvadora persica* ce qui est en accord avec les résultats de dosage des tannins révélé dans notre étude (Bammou *et al.* , 2014).

La PR est considéré comme une maladie auto-immune systémique chronique avec la principale caractéristique de l'inflammation chronique des articulations, qui finalement conduit à la destruction conjointe. L'inflammation de la synoviale entraîne progressivement une déformation articulaire, puis une destruction de l'os et du cartilage. La PR est également une maladie systémique pouvant s'accompagner de manifestations extra-articulaires (cardiaque, pulmonaire, vasculaire, nerveuse, oculaire...) ayant parfois des répercussions sur le pronostic vital (Musset, 2013).

L'arthrite chez le rat est considérée comme une maladie moderne, scientifique et internationale. La procédure expérimentale standard approuvée par injection de formaldéhyde déclenche l'inflammation localisée et la douleur dans la phase précoce par la suite suivie d'une phase de réponse à médiation tissulaire (Newbould *et al.*,1963). Cette phase tardive produit une inflammation articulaire proliférative conduisant à des changements articulaires similaires à ceux observés dans PR (Wheeler *et al.*,1991). l'arthrite chez les rats Albinos de souche Wistar est la plus utilisée modèles expérimentaux pour le dépistage préclinique des AINS, DMARD, et des extraits de plantes pour l'effet anti-arthritique (Okoli *et al.*, 2008).

Le choix de l'animal la souche a été jugée très important pour la performance de ce test. Les rats Wistar-Albinos se sont révélés très appropriés en contraste à d'autres (Woode *et al.*, 2009).

Les AINS sont largement utilisés cliniquement pour la PR. Cependant, malgré leur grand nombre, leur efficacité thérapeutique semble être entravée par la présence d'un certain nombre d'effets secondaires indésirables et souvent graves. Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) constituent une alternative approche du traitement arthritique avec réduction des effets indésirables du côté gastro-intestinal, mais un traitement à long terme entraîne des effets secondaires thrombotiques. Cependant, une série de nouveaux anticorps monoclonaux (anti-TNF, anti-IL-1Ra anti-CD 20, anti-IL-2, IL-4) ont été préférés pour PR mais ceux-ci sont fortement cher (Barsante *et al.*, 2005). Ainsi, il apparaît nécessaire de chercher de nouveaux médicaments antirhumatismaux sûrs. La médecine alternative pour le traitement de diverses maladies devient popularité croissante jour après jour. Parce qu'il montre moins d'effets secondaires par rapport à un autre système de médecine, de nombreuses plantes médicinales ont des effets prouvés sur les symptômes arthritiques par rapport à ceux de médicaments conventionnels (Rogerio *et al.*, 2007).

Plusieurs classes de médicaments tels que les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticostéroïdes, et les produits biologiques sont actuellement utilisés dans le traitement de PR mais leurs effets secondaires et toxicités laissent une nécessité pour des agents naturels nouveaux et plus puissants. Depuis, produits naturels ou composés bioactifs dérivés de eux représentent une immense diversité structurelle, qui est pas communément vu dans les composés synthétiques. En raison de ces raisons, la présente étude a été effectuée pour examiner l'effet anti-arthritique de la plante *salvadora persica*.

Les résultats de l'étude actuelle ont révélé l'effet antiarthritique des doses de l'extrait aqueux de racine (100 mg/K et 300 mg/Kg de poids corporel) et partie aérienne (300mg/kg) sur des rates arthritiques dans les deux méthodes in vitro, ainsi comme modèles animaux in vivo. Comme les recherches précédentes ont signalé que la dénaturation des protéines tissulaires est l'un des causes bien documentées de l' inflammatoire, maladies arthritiques et la production d'autoantigènes dans certaines maladies rhumatismales (Williams *et al.*, 2008).

Le mécanisme de dénaturation probablement implique une altération de la liaison électrostatique, hydrogène, hydrophobe et disulfure (Gupta *et al.*, 2013). Il a été avoué que plusieurs médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'indométhacine, l'acide

flufenamique, le diclofénac sodique, l'acide salicylique inhibe la dénaturation de la BSA au pH pathologique (6,2-6,5) (Williams *et al.*, 2008).

Dans notre étude actuelle les extraits aqueux de *salvadorapersica* à la dose 300mg/kg pour les deux parties aérienne et racine montrent un maximum d'inhibition de la dénaturation des protéines (sérum albumine bovine), produisait un effet anti-dénaturation comparable avec un médicament standard diclofenec sodium .

Dans la présente étude, nous avons observé l'inflammation de la patte induite par le formaldéhyde chez les rates qui sont le modèle expérimental utilisés dans notre étude, pour évaluer l'effet anti-œdémateux et antiinflammatoire de *salvadora persica*.

Au cours du suivi des différents lots utilisés dans cette expérience pendant une période de 10jours, et après l'injection du formaldéhyde au niveau de la patte postérieure gauche des rates, nous avons noté une augmentation du volume de la patte de tous les lots. Cependant, l'augmentation du volume de la patte chez le groupe témoin (contrôle) a été plus importante que les groupes traités. Ce qui prouve bien que le formol a induit une réaction inflammatoire générant une œdème (Rahmani *et al.*, 2016). Les résultats ont montré aussi que le volume de l'œdème du groupe contrôle positif (reçu uniquement le formol) a été réduit par le diclofénac par voie orale et il a été également réduit par l'extrait aqueux de *salvadora persica*.

Dans nos conditions expérimentales le formaldéhyde a provoqué l'œdème dont le volume est maximal au bout de trois heures ces résultats sont en accord avec ceux de Singla *et al.*, 1990; Ivanovska *et al.*, 199 ; Viana *et al.*, 1998. Le formaldéhyde provoque l'inflammation locale lorsqu'il est injecté dans la patte postérieure gauche des rats (Sen et N ag, 1991; Singh et al, 1997 ; Suzuki *et al.*, 1996) tout comme la carragénine (Ossipov *et al.*, 1995; Bhatt *et al.*, 1977). La cause de cette réaction inflammatoire est la lésion tissulaire. Cette lésion tissulaire induit la synthèse de l'histamine, des prostaglandines, des leucotriènes (Ammon *et al.*, 1993), du PAF (facteur d'activation plaquettaire), des cytokines, du NO (monoxyde d'azote) et du TNF (facteur de nécrose tumorale) (Clarke et al., 1996).

En effet, l'injection du formaldéhyde provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques responsables du processus inflammatoire. Cette réponse inflammatoire induite estbiphasique dont la phase initiale (≈1 heure) est due à la libération de l'histamine et de la sérotonine, la bradykinine est libérée au cours de la deuxième phase (1,5–3 heures), et la biosynthèse des prostaglandines intervient après la troisième heure (Reanmongkol et al., 2009). Ces médiateurs augmentent la perméabilité vasculaire. En conséquence, l'exsudats 'échappe de

la circulation sanguine vers l'espace interstitiel, cet exsudat (lymphe non canalisé et liquide interstitiel) est la cause de l'œdème localisé et la sensation de la douleur (Mansour, 2015).

Pour l'évaluation du test anti-inflammatoire nous avons utilisé le test d'inhibition de l'œdème de la patte gauche postérieure des rats au formol. Par ce principe l'extrait aqueux de *salvadora persica* a montré une activité anti-inflammatoire puissante comparable avec celle de l'anti-inflammatoire de référence comme le diclofénac sodique. Ces résultats concordent avec plusieurs recherches qui montrent que l'activité anti-inflammatoire des extraits naturels peut s'expliquer en partie par la présence des molécules bioactives responsables de cet effet.

D'autre part, nos résultats montrent que l'extrait aqueux de *salvadora persica* réduit de façon significative l'œdème induit par le formaldéhyde à partir du deuxième jour de l'essai. Pendant 10 jours du traitement avec l'extrait aqueux de *salvadora persica* et partie aérienne à la dose 300 mg/kg et racine à la dose 300 mg/kg et diclofénac sodique à la dose 10 mg/kg, ont montré une meilleure réduction du volume d'œdème de la patte de rats ce qui montre un effet anti-arthritique significatif par rapport au groupe contrôle non traité par contre à la dose de 100mg/kg provoque une réduction modérée.

Les rats arthritiques induits par le formaldéhyde ont développé un gonflement chronique dans de multiples articulations avec l'influence des cellules inflammatoires, l'érosion du cartilage articulaire, et la destruction et le remodelage osseux qui ont une similitude avec la PR humaine (Yend et al., 2010). Le diclofénac sodique, utilisé comme médicament standard, est un AINS, qui agit en inhibant la synthèse des PG en bloquant les enzymes COX responsable de l'inflammation (Yend et al., 2010). Dans la présente étude, nous avons enregistré une réduction significative de tous les paramètres utilisés pour étudier l'activité arthritique. De même, l'inhibition du volume de la patte de l'œdème peut être due à l'administration d'extraits de *salvadora persica* par un mécanisme d'inhibition d'histamine, la sérotonine et le PG, qui sont responsables de l'inflammation.

Un autre marqueur potentiel pour un risque accru de PR et d'inflammation peut être la CRP qui est un marqueur sensible de l'inflammation systémique est élevée dans l'état de PR ; c'est une protéine de phase aiguë qui a été identifiée comme un bio marqueur important pour diverses inflammations, maladies dégénératives et néoplasiques (van et al., 1994).

Les niveaux élevés de CRP ont été trouvés dans le sang au cours presque de toutes les maladies associées à l'inflammation ou la destruction tissulaire, en particulier chez les patients atteints de PR (Kumar et Pandey, 2013). Une augmentation soutenue des taux sériques de CRP

suggère une production durable et la stimulation des protéines de la phase aiguë pendant la progression de la maladie. Ainsi, dans la présente étude, nous avons étudié l'association de CRP et PR. Il a été observé que 10 jours de traitement avec l'extrait aqueux des parties aériennes et racine ont montré une réduction significative des niveaux de CRP par rapport au groupe témoin control non traité.

En plus le FR est un marqueur sérologique clé de PR, est un auto-anticorps dirigés contre la partie Fc de l'IgG et forment des complexes immuns qui contribuent à la succession de la polyarthrite rhumatoïde (Arnett *et al.*, 1988; Scott *et al.*, 2010). Une diminution notable des niveaux FR dans le sérum des rates arthritiques traités avec l'extrait aqueux à la dose 300 mg/kg dans la partie aérienne et racine par rapport au groupe contrôle non traité et comparable avec le groupe de référence diclofenec dévoiler l'effet protecteur de *salvadora persica* contre la polyarthrite rhumatoïde.

Dans la présente expérience chez les groupes traités au diclofénac sodique, et l'extrait aqueux de *salvadora persica*; le niveau des globules blanc (GB) et les plaquettes (PLT) étaient significativement réduits par rapport au groupe témoin arthritique mais comparable au groupe témoin normale. Le taux élevé des globules blancs et des plaquettes pourrait être dû à la stimulation du système immunitaire et il est évident par l'influx de cellules mononuclées inflammatoires dans les articulations de rates arthritiques.

D'après les résultats on a constaté une diminution du taux de VS chez les groupes traités par l'extrait par rapport au groupe de contrôle non traité et le groupe normale témoin. D'après Evans et Hunder (2000), Von Blotzeim et Borruat (1996), Van der heijde *et al* (1990) la VS parmi les éléments des critères de diagnostics de l'EULAR établis en 2009. Elle est également utilisée pour l'évaluation et le suivi de l'activité de la maladie (Soxh et Liang, 1986).

La VS et la protéine C-réactive (CRP) sont deux marqueurs de l'inflammation. En règle générale, les variations de la VS sont moins rapides que celles de la concentration de CRP, qu'ils agissent au début de la phase d'inflammation ou de son amplification (Evans et Hunder, 2000).

Il peut être proposé que les extraits aqueux de la partie aérienne et racine à la dose 300 mg/kg de *salvadora persica* décale les altérations des paramètres sanguins vers le normale en inhibant la réponse inflammatoire qui pourrait être due à son action de blocage sur les cytokines pro-inflammatoires et l'enzyme cyclo-oxygénase ainsi que la suppression de la réponse immunitaire soutenu par des études antérieures (Ivanovska *et al.*, 1999; Chatterjee et Pal., 1984).

Pour les résultats histopatologiques sont expliqués par une réaction inflammatoire, une infiltrat cellulaire accrue du tissu synovial et les dommages articulaires, qui sont les caractéristiques pathologiques de la PR (Sen *et al.*, 1991). Persistant l'inflammation, produit des articulations enflées avec synovite sévère, diminué seuil nociceptif, et infiltration massive sous-synoviale de cellules mononucléaires, qui, avec l'angiogenèse conduit à la formation de pannus. L'expansion du pannus induit l'érosion osseuse et le cartilage amincissement, conduisant à la perte de la fonction articulaire (Lin *et al.*, 2006) Dans notre étude, nous avons observée une légères changements dans la membrane synoviale hypertrophiée à la dose 100 mg / kg de racine et absent chez les groupes RI300 et AI300 par rapport au groupe control qui comporte une forte changements. Ces résultats sont comparable avec ceux des groupes de référence de diclofenec et le groupe témoin normale.

Les études phytochimiques et la revue de la littérature révèlent la présence d'alcaloïdes, de flavonoïdes, de glycosides, de sucres réducteurs ; ces composants peuvent exercer leur action anti-inflammatoire en inhibant la voie de la 5-lipoxygénase, ainsi que la voie COX-2, qui est très importante dans la production et le maintien de l'inflammation. Les saponines et les alcaloïdes sont connus pour inhiber les gonflements articulaires et diminuer l'indice arthritique, et réguler le contenu de IL-1B et TNF- α dans les tissus inflammatoires des rats arthritiques. Les flavonoïdes sont souvent utilisés pour leur effet antioxydant contre les radicaux libres, sont également de fortes antiviral, anti-inflammatoire, et ont des propriétés anti-hypertensives (Kumar, 2013). Par conséquent, il peut être proposé que l'activité anti-inflammatoire et anti-arthritique de l'extraits des parties aérienne et racine de *salvadora persica* pourraient être dus à l'effet combiné des flavonoïdes, des saponines et alcaloïdes, qui sont les principaux constituants chimiques des extraits aqueux et méthanoliques ; et leur potentiel utilisation dans les alternatives traditionnelles et médicaments complémentaires.

Conclusion

Conclusion

De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie a reçu un grand intérêt dans la recherche biomédicale et devient aussi importante que la chimiothérapie. Ce regain d'intérêt vient d'une part du fait que les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances et de composés naturels bioactifs et d'autre part du besoin de la recherche d'une meilleure médication par une thérapie plus douce sans effets secondaires.

Au cours de ce travail, nous avons fait une étude phytochimique et évalué l'activité anti inflammatoire de *Salvadora persica*. Cette plante a été soumise à deux types d'extraction pour obtenir des extraits bruts. La première par macération à froide avec le méthanol et la seconde a été réalisée par infusion concernant les deux parties aérienne et racine. Les études phytochimiques basée sur des tests spécifiques ont montré la présence d'alcaloïdes, polyphénols, et flavonoïdes, etc et l'absence des polyterpènes et les stéroles dans l'espèce étudiée.

Le rendement des extraits de la partie aérienne et racine de *Salvadora persica* est de l'ordre (13.75 ± 0.25 ; 13.18 ± 0.82 %) et (13.98 ± 0.02 ; 14 ± 0.00 %) pour la méthode infusion et macération respectivement. L'analyse qualitative et quantitative montre que les extraits infusion et macération contiennent en polyphénols (423.50 ± 8.05 et 434.67 ± 3.71) et (207 ± 10.3 et 399 ± 4.51) μg équivalent d'acide gallique/ mg d'extrait sec pour les deux parties aérienne et racines respectivement, flavonoïdes (23.58 ± 9.76 et 60.99 ± 1.92) et (13.46 ± 6.56 et 423.5 ± 6.03) μg équivalent de quercétine/mg d'extrait sec, par contre l'extrait du partie aérienne macération était le plus riche en tannins (272.83 ± 5.67) μg équivalent de d'acide gallique/ mg d'extrait sec. De même, ces extraits ont une activité antioxydant confirmée par différentes tests à savoir le PM, FRAP, et DPPH, ce qui pourrait représenter une nouvelle source potentielle des molécules bioactives ont un important effet thérapeutique.

Par ailleurs, l'activité anti-inflammatoire de *Salvadora persica* a été évaluée par une étude in vivo chez des rates Albinos Wistar qui est le model de l'arthrite expérimentale induite par le formaldéhyde et in vitro par la méthode de dénaturation de BSA. L'inhibition de développement de l'œdème de la patte gauche induit par formaldéhyde chez les rates, permet de conclure que les extraits aqueux possèdent une activité anti-inflammatoire importante lorsqu'ils ont administré par voie orale chez les rates. Cette activité est comparable à celle de diclofénac qui est un anti-inflammatoire de référence. Ceci est confirmé par les résultats du test in vitro particulièrement à la dose 300mg/kg pour les deux parties aérienne et racine, par contre la dose 100mg/kg a un effet moindre par rapport les deux extraits précédents.

Conclusion

En effet l'œdème de la patte est évaluée par la mesure du diamètre en (mm) de la patte gauche avant et à des intervalles d'une heure, pendant 6 heures après l'injection de la formaldéhyde, et commencé par les mesures au cours de 2,4,6 et 10ème jours de l'expérience. Nos résultats montrent que l'injection du formaldéhyde (2%) entraîne une augmentation significative du volume de la patte des rates dans tous les lots. Dans le 1er jour et après la 3ème jour de l'injection du formaldéhyde. De plus l'administration orale du diclofénac (10mg /kg de p c), racine infusion (300mg/kg de p c) et aérienne infusion (300mg/kg de pc) prévient de façon significative l'inhibition de l'œdème de la patte pendant les jours de l'expérimentation, à la dose (100mg/kg) d'extrait racine possède une activité modérée par rapport les deux extraits (AI300 et RI300).

L'études sérologique et hématologique montrent qu'il y a une augmentation significative des globules blancs, des plaquettes, des FR , CRP et VS pour le groupe CT par rapport aux autres groupes traitées par l'extraits à la dose (300mg/kg de pc) racine et partie aérienne .Par contre le groupe traitée par l'extrait racine infusion(100mg/kg) possède une augmentation modéré.

Les résultats des coupes histologiques obtenues sur les tissus de la patte des rates de tous les groupes montrent que l'infiltrat inflammatoire est intense et la destruction osseuse chez le groupe contrôle non traitée, cependant les tissus des pattes des rates traitées par extrait racine infusion de (100mg/de pc) possèdent une infiltration inflammatoire d'intensité moindre par rapport au groupe contrôle non traitée. Par contre les deux groupes traitée par la dose (300mg/kg de p c) concernant la parties aérienne et racine ne montrent pas l'infiltrat inflammatoire.

L'activité anti -inflammatoire des extraits des parties aérienne et racine de *salvadorapersica* indique que cette plante possède un fort pouvoir pharmacologique ce qui supporte sont usage traditionnel pour le soulagement de divers affections inflammatoires.

*Référence
bibliographique*

1. Abdellahi, O. (2001). Les plantes médicinales des zones arides en Mauritanie.
1. Adewusi, E.A., Moodley, N., Steenkamp, V. (2011). In vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from southern Africa. Asian Pac J Trop Med, 4, 829–835. En ligne: [http:// www .ncbi .nlm.nih.gov/pubmed/22014742](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014742)
2. Adrie.C.,Pinsky.(2000). The inflammatory balance sepsis intensive care Med 26.:364-375
3. Afuwape ,AO., Kiriakidis, S., Paleolog, EM.(2002). The role of the angiogenic molecule VEGF in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Histol Histopathol.; 17: 961-72.
4. Agence Nationale d'Intermédiation Foncière ANI et de Régulation , (2011). Rubrique
5. Agence Nationale de Développement de l'Investissement] ANDI [, (2013). Invest in
6. Agence Nationale de Développement de l'Investissement ANDI (2014). Entretien
7. Aggarwal, B., Sung, B. (2008). Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic
8. Ahmad I, Hussain M, Rehman A, et al. (2012) Threats to medicinal plant diversity in Soon valley (Salt range) of Punjab, Pakistan. Int Res; 1: 169-58.
9. Akhtar, J., Siddique, KM., Bi, S., Mujeeb, M.(2011). A review on photochemical and pharmacological investigations of miswak (Salvadora persica Linn). J. Pharm. Bioallied Sci. 3:113-117.
10. Al Sadhan, RI., Almas, K.(1999). Miswak (chewing stick): a cultural and scientific heritage. Saudi Dent. J. 11(2):80-87.
11. Alali, F., Hudaib, M., Aburjai, T., Kairellah, K., Al-Hadidi, N. (2005). GC-MS analysis et activité antimicrobienne de l'huile essentielle de la tige de l'arbre brosse à dents Jordanien *Salvadora persica*. Irbide en Jordanie. Journal pharmaceutical biology. Vol. 42: 577-580
12. Alamgeer, Hasan UH, Utra AM, Rasool S.(2015). Evaluation of in vitro and in vivo anti-arthritic potential of *Berberis calliobotrys*. Bangladesh J Pharmacol. 10: 807-19.
13. Al-Bagieh, NH., Idowu, A., Salako, NO.(1994) . Effet de l'extrait aqueux de Miswak sur la croissance in vitro de *Candida albicans*. Microbios. 80 : 107-13.
14. Algeria wilaya de Tamanrasset.23p
15. Almas, K.(2001). The antimicrobial effects of seven different types of Asian chewing sticks. Odontostomatol Trop;24:17–20
16. Andersson,AK., Brennan, FM., Li,C. (2008).Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 10, (2), p.204-94.523-530

17. Arbonnier, M.(2002). Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest. 2^{ème} édition CIRAD, MNHN, 476 p.
18. Arthritis and Rheumatism, 34, 77-784. 3
19. arthritis: clinical practice guidelines. Joint Bone Spine 76(6), 691-69. doi: 10.1016/j.jbspine.2009.01.017
20. Athamen, A., (2009). Etude quantitative des flavonoïdes des graines de *Cuminum cyminum* et les feuilles de *rosmarinus officinalis* et l'évaluation de l'activité biologique. Thèse de Magister en Biologie. Université El-Hadj Lakhdar. Batna, Algérie. 88 p.
21. Atmani, D., Chaïer, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud, H., Debbache, N. et Atmani, D. (2009). Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. Food chem., 112: 303-309.
22. avec Monsieur CHATER Abdelhakim, Wali de Tamanrasset. 11p.
23. Bacle, M. (2012). « polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine », thèse de doctorat, faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, septembre 2012, p.1 – 157.
24. Baeshen, H.A., Kjellberg, H., Lingström, P., Birkhed, D. (2008). Absorption et libération de fluorure de bâtons à mâcher imprégnés de fluorure in vitro et in vivo. Caries Res; 42 : 363-8.
25. Baeshen, H.A., Kjellberg, H., Lingström, P., Birkhed, D. (2008) Uptake and release of fluoride from fluoride-impregnated chewing sticks (miswaks) in vitro and in vivo. Caries Res. 42:363-368.
26. Bagre, I., Bahi, C., Gnahoué, G., Djaman, A.J., Guede, G.F. J. (2007). Composition phytochimique et évaluation in vitro de l'activité antifongique des extraits des feuilles de *Morinda morindoides* (baker) *Milne-redhead* (Rubiaceae) sur *Aspergillus fumigatus* et *Candida albicans*. sci. pharm. biol., 8, n°1, pp.15-23. En ligne : http://www.ufrspb.ci/cf/doc2_31.pdf.
27. Baillet, A., Zeboulon, N., Gossec, L., Combescure, C., Bodin, L.A., Juvin, R., Gaudin, P. (2010). Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: Meta-Analysis of randomized controlled trials. Arthritis Care & Research, 62, (7), 984-992. doi: 10.1002/acr.20146
28. Bansod, M.S., Kagathara, V. G. (2010). Evaluation of analgesics and anti-inflammatory activity of a polyherbal formulation. International Journal of Pharm Tech Research, volume 2, 1520-1527. induction de formaldéhyde

29. Barnes, P J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids : molecular mechanisms. *Clinical Science*, 94, 557–572.
30. Barsantem, MM., Roffê, M E., Yokoro, CM., Tafuri, WL., Souza , DG., Pinho, V., et al. (2005) (Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *Eur J Pharmacol*; 516(3):282-9.
31. Bartok, B., Firestein, GS. (2010). Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 233: 55
32. Bekro, Y.A., Bekro, J. A., Boua, B. B., Tra Bi, F. H. et Ehile, E. E. (2007). Étude ethnobotanique et screening phytochimique de *Caesalpinia benthiana* (Baill.) Herend. et Zarucchi (Caesalpinaceae). *Sciences & Nature*, 4 N°2 , 217 – 225.
33. Benhammou, N., Bekkara, F. A., & Panovska, T. K. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2(2), 022-028.
34. Bernard ,C.(2006). *Journal de L'AFP (Association Française des Polyarthrites)* www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/stop.../GP_polyarthrite_rhumatoide_1.pdf
35. Bhatt, K.R.; Mehta, R.K.; Shrivastana, P.N. A simple method of recording antiinflammatory effects on rat paw oedema; *Indian J. of Physiology and Pharmacology* 1977 ; 21: 399-400.
36. Bidaut-Russell, M. (2001). Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and
37. Bidie, A. P., N'Guessan, B. B., Yapo, A. F., N'Guessan, J. D. et Djaman, A. J. (2011). Article original Activités antioxydantes de dix plantes médicinales de la pharmacopée
38. Bonnaillie, C ., Salacs, M., Vassiliova, E., Saykova, I. (2012). Etude de l'extraction de composés phénoliques à partir de pellicules d'arachide (*Arachis hypogaea* L.). *Revue de génie industriel* , 7, 35-45. En ligne : <http://www.revue-genie-industriel.info>
39. Börzsei, R., Pozsgai, G., Bagoly, T., Elekes, K., Pintér, E., Szolcsányi, J., Helyes, Z .(2008). Inhibitory action of endomorphin-1 on sensory neuropeptide release and neurogenic inflammation in rats and mice. *Neuroscience*, 152, 82-88
40. Botting, RM., Botting, JH. (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. *Clinical Drug Investigation*, 19, 1-7.
41. Boudjouref, M. (2011) .Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisiacampestris* L. Mémoire du Magister. Université Ferhat Abbas, Sétif. Algérie. 99p.
42. Bougandoura, N., Bendimerad, N. (2013). Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. *Nepeta* (L.) Briq. *Nature & Technologie*, n° 09, 14-19. En ligne [http:// www .univchlef .dz/revuenatec /issue_09_art_b_03.pdf](http://www.univchlef.dz/revuenatec /issue_09_art_b_03.pdf)

43. Caravalho G.; Gillet H.(1960). Catalogue raisonné et commenté des plantes de l'Ennedi (Tchad septentrional). Laboratoire d'agronomie tropicale du muséum national d'histoire naturelle et laboratoire central de l'office anti-Acridien : 71 p
44. Caravalho, G., Gillet, H., (1960) . Catalogue raisonné et commenté des plantes de l'Ennedi (Tchad septentrional). Laboratoire d'agronomie tropicale du muséum national d'histoire naturelle et laboratoire central de l'office anti-Acridien : 71 p.
45. Carli, P., Landais, C., Aletti, M., Cournac, J.M., Poisnel , E., Paris JF. (2009). Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. Revue de médecine interne, 30, 1067-1079. doi: 10.1016/j.revmed.2009.08.002
46. Carli, P., Landais, C., Aletti, M., Cournac, J.-M., Poisnel E. & Paris J.-F. (2009). Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. Revue de médecine interne, 30, 1067-1079. doi: 10.1016/j.revmed.2009.08.002
47. Carmona, L., Cross, M., Williams, B., Lassere, M., March, L. (2010). Rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 24: 733-45
48. Caspi,d., Anouk, M., Golan, I., Paran, D., Kaufman, I., Wigler, I.,Levartovsky, D., Litinsky, I et Elkayam, O.(2006). Synovial fluid levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis,psoriatic arthritis, and osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism. 55(1), 53-56
49. Chaabi, M., (2008).Etude phytochimique et biologique d'espèces végétales africaines : Euphorbiasteno-claBaill. (Euphorbiaceae), Anogeissus carpus Guill. Etperr. (Combrétaceae), Limoniastrum feei(Girard) Batt. (Plumbaginaceae). Thèse de doctorat en
50. Chandra S., Chatterjee S., Dey P. and Bhattacharya S. (2012). Evaluation of Anti Inflammatory Effect of Ashwagandha. Pharmacognosy Journal, 4(29), 47-49.
51. Chatterjee GK, Pal ,SP. Search for anti-inflammatory agents from Indian medicinal plants: A review. Indian Drugs. 1984; 21: 413-22.
52. Chatterton, RT., Masi, RAT., Aldag ,J.C., Adams,F., Kitabchi, AE. (2000). Adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal rheumatoid arthritis: a significant correlate or precursor to onset. Z Rheumatol. , 59, (Suppl 2), p.54-61.
53. Cheriti, A., Rahmani, S., Belboukhari, N., et al. (2016).évaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles Limoniastrum feei(Plumbaginaceae). Algerian Journal of Arid Environment "AJAE", 6(1), 80-86.
54. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER) : support de cours. 2011.
55. Combe,B.(2008). La polyarthrite rhumatoïde : De l'immunopathologie aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde , Immuno-Rhumatologie pour le praticien, Janvier p.1-13

56. costs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15, 739-753.
57. Darminé, H., Nasayr, T., Al-Hiyasat, AS. (2006). Les effets des extraits de *Salvadora persica* ont également été examinés sur la prolifération de Balb / C 3T3 des fibroblastes et la viabilité des bactéries cancérigènes. 2006; 4 : 62-6.
58. De cássia da silveira e sá, R., Andrade, LN., dos reisbarreto de oliveira, Rafael., et al. (2014). A review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. *Molecules*, 19(2), 1459-1480.
59. Dellai, A., Souissi, H., Borgi, W., Bouraoui, A., & Chouchane, N. (2013). Anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Pistacia lentiscus* L. leaves extracts. *Industrial Crops and Products*, 49, 879-882.
60. Descamps-Latscha, B., Witko-Sarsat, V. (1996). Cytokines pro-inflammatoires et cellules phagocytaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 36, 310-314.
61. Diebold, J., Molina, T., Bigorgne, C., et al. (1995). les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire. *revue française des laboratoires*, 1995(276), 21-26
62. diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30, 8541.
63. does not release active NF-kappa B. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92, 552-556.
64. Dombrowicz, D., Capron, M. (2001). Eosinophils, allergy and parasites. *Current Opinion in Immunology*, 13, 716-720.
65. Dougados, M., Kahan, A., Revel, M. et al. (2005). *Polyarthrite rhumatoïde en 100 questions* NAH communications , PARIS
66. Eid, MA., Selim, HA., Al-Shammery, AR. (1991). The relationship between chewing sticks (Miswak) and periodontal health. Part III. Relationship to gingival recession. *Quintessence Int.* 22(1):61-64.
67. Eldesoky, ES. (2001). Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: an overview. *Current Therapeutic Research*. 62(2), 92-112.
68. Eming, S A., Krieg, T., Davidson, J M. (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, 514–525.
69. Erdemoglu, N., Küpeli, E., silada, E Y. (2003). Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of*
70. *Ethnopharmacology*, 89, 123–129.
71. *European journal of pharmacology*, 785, 87-95.

72. EVANS, JM., HUNDER, GG. (2000). Polymyalgia Rheumatica And Giant Cell Arteritis.
73. Fautrel, B., Pham, T., Combe, B., Flipo, RM., Goupille, P., Le Loet, X., et al.(2004).Place et forme de l'information et de l'éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts. (rencontres d'experts en rhumatologie). *Rev Rhum*;71:S146–55.
74. Fauve, R M., Hevin, M. (1998). Réaction inflammatoire et réactions immunitaires. In: inflammation. Russo-Marie F, Peltier A, Polla B S. Eds, John Libbey Eurotext(France), pp: 10-19.
75. Feldman, M., Maini, R.N.(2001). Anti-TNF-alpha therapy of rheumatoid arthritis; what we have learned. *Ann. Rev. Immunol.*, 2001, 19, 163-196
76. Firas, A. AL-BAYATI, Khudir D.(2000) SULAIMAN In Vitro Antimicrobial Activity of *Salvadora persica* L. Extracts
77. Forestier, R., André-Vert, J., Guillez, P., Coudeyre, E., Lefevre-Colau, M.M., Combe, B., Mayoux-Benhamou, M.A. (2009). Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid
78. Gaujoux-Viala, C., Gossec, L.(2014). When and for how long should glucocorticoids be used in rheumatoid arthritis? International guidelines and recommendations. *Ann N Y Acad Sci.* 1318:32-40.
79. Guerne, P.-A. & Stingeling-Guerne, S. (2005). Traitement de la polyarthrite rhumatoïde en 2005 : prompt, énergique et ajusté. *Revue médicale suisse*, 10, 687-693
80. Guillemin, F., Saraux, A., Guggenbuhl, P., Roux, CH., Fardellone, P., Le Bihan, E et al. (2001). Prevalence of rheumatoid arthritis in France: *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1427-30.
81. Gupta, SK., Gupta, A., Gupta, AK., et al. In vitro anti arthritic activity of ethanolic extract of *Callicarpamacrophylla* flower. *Int Res J Pharm.* (2013). 4: 160-62.
82. Harborne, J.B. (1973). *Phytochemical methods*, London. Chapman and Hall, Ltd. pp. 49-188
83. Haute Autorité de Santé. (Ed.). (2007). Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Synthèse des recommandations professionnelles. Accès <http://www.has>
84. Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde. (2007). Prise en charge en phase d'état. Recommandations professionnelles. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pr_prise_en_charge_en_phase_detat_recomman
85. Henzen, C. (2003). Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*, 19, 442-446

86. Hilda, B., Caroline, FS., Camillo,R., Valérie, p .(2010).Rection .d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ?
87. Hogan, S P., Rosenberg, H F., Moqbel, R., Phipps, S., Foster, P S., Lacy, P., Kay, A B., Rothenberg, ME. (2008). Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. Clinicaland Experimental Allergy, 38, 709–750.
88. Holley, R.A. and Patel, D. (2005). Improvement in shelf-life and safety of perishable foods by plant essential oils and smoke antimicrobials. Food Microbiology, 22 (4), 273–292.
89. Hord,P (2017). Polyarthrite rhumatoïde Causes, symptômes et traitement Santé Médecine sante médecine. journal des Femmes Santé
90. Howaida, F., Abdel, R., Nils, S., Whyatt, AM., Francis GW.(2003). Volatile compounds in crude *Salvadora persica* extracts. Pharm. Biol. 41(6):399–404
91. Ivanovska, N., Philipov ,S., Hristov ,M. Influence of berberine on T-cell mediated immunity. ImmunopharmacolImmunotoxicol. (1999) 21: 771-86.
92. Ivanovska,N., Philipov, S.,Istatkova, R.,(1997).Evaluationofanti-inflammatoryactivity of plants used in Bulgarian folk medicine; FITOTERAPIA ; LXVIII (5), 417-422.
93. Januário, A H., Santos, S L., Marcussi, S., Mazzi, M V., Pietro, R C., Sato, D N., Ellena J.,Sampaio, S V., França, S C., Soares, A M. (2004). Neo-clerodanediterpénoid, a newmetalloprotease snake venom inhibitor from *Baccharis trimera* (Asteraceae): antiproteolytic and anti-hemorrhagic properties. Chemico-Biological Interactions, 150,243-251.
94. Jayaprakasha, G.K., Rao, L. J ., Sakariah, K.K. (2006). Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. Food Chemistry 98 720–724.
95. Jean, C. (2012). Immunité chez les animaux et les végétaux. paris: Lavoisie.
96. Jüni, P., Nartey, L., Reichenbach, S., Sterchi, R., Dieppe, PA., Egger,M . (2004). Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet, 364, 2021–29.
97. Kaddem, SE.(2011). La polyarthrite rhumatoïde: de nouvelles revolutions thérapeutiques. Soir d'Algérie de dimenche 30 juillet 2011 .
98. Kapoor A, S. (1998). Prevention of soil salinisation of irrigated lands in dry arid regions with the help of plantations. Water and energy international 55 (4): 27-35
99. Khalid, A. (2002).Effet d'un extrai de *salvadora persica* (Miswak) et du gluconate de chlohexidine sur la dentine humaine. Journal of Contemp dent pract. Vol : 3 (3),pp : 27-35
100. Khalid, A.(2002). Effet d'un extrai de *salvadora persica* (Miswak) et du gluconate de chlohexidine sur la dentine humaine. Journal of Contemp dent pract. Vol : 3 (3), pp : 27-35.

101. Khalil, AT. (2006) Benzylamides from *Salvadora persica*. Arch. Pharm. Res. 29(11):952-956.
102. Khalil, TA. (2006). Benzylamides de *Salvadora persica*. Université de Mansoura 35516, Egypte. Archpharmres. Vol. 29, n°11: 952-956.
103. Kore, KJ et al. (2011). Anti-Arthritic activity of Hydroalcoholic extract of *Lawsonia Innermis* Int. J. Drug Dev. & Res., Oct-Dec 2011, 3 (4): 217-224 Covered in Scopus & Embase, Elsevier
104. Kore, KJ., Shete, RV., Desai, NV. (2011). Anti-arthritic activity of hydro alcoholic extract of *Lawsonia innermis*. Int J Drug Dev Res ;3(4): 217-24. Formaldehydeinductit
105. Kpéra, GN., Mensah, GA., et Sinsin, B. (2004). Utilisation des produits et sous-produits de crocodile en médecine traditionnelle au nord du Bénin. Bulletin de la Recherche Agronomique du Bénin, 44, 1-12.
106. Krimat, S., Dob, T., Lamari, L., et al. (2014). Antioxidant and antimicrobial activities of selected medicinal plants from. Journal of Coastal Life Medicine, vol. 2, no 6, p. 478-483
107. Kumar, S., Pandey, AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. ScientificWorldJournal 2013;2013:162750.
108. Lin, CR, Amaya, F., Barrett, L., Wang H, Takada, J., Samad, TA., et al. (2006) Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity. J PharmacolExpTher;319(3):1096-103.
109. Lin, Y C., Brown, K., Siebenlist, U. (1995). Activation of NF-kappa B requires proteolysis of the inhibitor I kappa B-alpha: signal-induced phosphorylation of I kappa B-alpha alone
110. Ma, W. G., Tan, R. X., Fuzzati, N., Li, Q. S., Wolfender, J. L., Hostettmann, K., 1997. Natural occurring and synthetic polyene glycosides. Phytochemistry, 45(2): 411-415
111. Madden, K., Flowers, L., Salani, R., Horowitz, I., Logan, S., Kowalski, K., Xie J, Mohammed, S I. (2009). Proteomics-based approach to elucidate the mechanism of antitumor effect of curcumin in cervical cancer. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids,
112. Male, D., Roitt, Y., Brostoff, J., Roth, D B. (2007). Mécanisme de l'immunité innée. In: Immunologie. Eds, Masson (France), pp: 155.
113. Mamadou, A. (2007). Les effets environnementaux de la lutte chimique contre le criquet pèlerin (*Schistocerca gregaria* Forskal; 1775) (Orthoptera, Acrididae) dans la vallée de Tafidet au Niger. Université agronomique et vétérinaire Hassan II.

114. Mansour, ML., Al-Khateeb, TL., Al-Mazraoo, AA. (1996) Effet analgésique de Miswak. Saudi Dent J 8: 140-144
115. Mariod, AA., Matthaus, B., Hussein, IH. (2009). Chemical characterization of the seed and antioxidant activity of various parts of *Salvadora persica*. J. Am. Oil Chem. 86(9):857-865.
116. Mathy, M., Sanchez, C., Priem, F., Henrotin, Y. (2007) La curcumine inhibe la synthèse d'interleukine-6, d'interleukine-8, de monoxyde d'azote et de prostaglandine E2 par les chondrocytes bovins. Revue du Rhumatisme, 74, 10-11.
117. Mayoux-Benhamoux, A. (2008). Get moving! Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine, 75(1), 3-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.04.012
118. McInnes, IB, Schett ,G.(2011) .Mechanisms of disease: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. ; 365: 2219-05.
119. Med ,S.(2014). omplications et atteintes systémiques de la polyarthrite rhumatoïde Alexandre Dumusc, Alexander So Rev ;volume 10. 590-594
120. Menaldo, DL., Bernardes, CP., Zoccal, KF., et al. (2017). immune cells and mediators involved in the inflammatory responses induced by a P-I metalloprotease and phospholipase A2 from Bothrops atrox venom. Molecular Immunology, 85, 238-247.
121. Menkès, C.J., Allanore, Y., Giraudet, JS., Le Quintrec, P., Hilliquin, H., Judet, A., Kahan, X., Puéchal, R., Tubiana.(2004). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Consulter prescrire. Masson, Paris.
122. Miale.E J.(1967). Laboratory Médecine Hémaratology, 'The C.V. Mosby Company Saint-louis pp. 398-405
123. Mohammedi, (2013). Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l'Algérie. Thèse de Doctorat en Biologie, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie. 169 p.
Mansour, S. (2015). Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium* L , *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericum scarboides* – Etude in vivo-. Thèse de Doctorat. Université des Sciences et de la Technologie Mohamed
124. Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. Songklanakarin J. Sci. Technol, 26(2),212-218. En ligne: <http://rdo.psu.ac.th/sjstweb/journal/26-2/07-DPPH.pdf>.
125. Monographie Wilayad e Tamanrasset. 6p.
126. Morand,EF., Leech,M.(2001).Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis. Immunol Cell Biol. , 79, (4), p.395-399

127. Möttönen,T., Hannonen, P., Leirisalo-Repo, M., Korpela ,M., Hakala, M., Kautiainen, H, FIN-RACo.(2006).Trial Group. Efficacy of combination therapy in rheumatoid arthritis: Comment on the review by Smolen et al. *Arthritis Rheum* ;54(6):2032-4.
128. Muster, d. (2005). Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1), 21-29
129. Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420, 19-26.
130. Newbould, BB., Chemotherapy of arthritis induced in rats by mycobacterial adjuvant., Br.,(1963) *PharmacolChemother*;21:127-36.
131. Nizard,R.(2005).Principes de la chirurgie dans la polyarthrite rhumatoïde. *La revue du praticien.* , (55),p.2158-2159.
132. Nizard.,R..(2005).Principes de la chirurgie dans la polyarthrite rhumatoïde. *La revue du praticien.* 2005, (55), p.2158-2159.
133. Noss, EH., Brenner, MB. (2008). The role and therapeutic implications of fibroblast-like synoviocytes in inflammation and cartilage erosion in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*223: 252-70
134. O'connor, C., Nichol, A. (2015). Inflammation, immunity and allergy. *Anaesthesia& Intensive Care Medicine*, 16(7), 328-333.
135. of *Ethnopharmacology*33: 135-141.
136. Okoli,CO., Akah.,PA, Ezike, AC., Udegbumamand,SO., Nworu, SC., Okoye,TC.(2008).Ethnobiology and pharmacology of *Jatropha curcas*. L.In: Akah PA, editors. *Ethnopharmacology*. India: Research Signpost.
137. Ossipov, M.H., Kovelowski, C.J.,Porreca, F.,(1995)The increase in morphine antinociceptive potency produced by carrageenan-induced hindpaw inflammation is blocked by naltrexone, a selective delta-opioid antagonist; *Neuroscience Letter*; 184: 173-176.
138. Ozanda, P. (1983). *Flore et végétation du sahara*. 2eme éd CNRC, Paris: 10646.
- Oliver,J.E., Silman,AJ. (2006). Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 35, (3),p.169-174.
139. Payne DNR, AIM. (2001). Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2, 145–150.
140. Peters , MJL, Symmon,DPM. McCarey D. (2010).EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*
141. *pharmaco chimie*, Université, Louis Pasteur et Université MENTOURI de Constantine (Alger): 179, 180

142. Praveen, M., Janarthan, M., Evaluation of anti-arthritic activity of aqueous extract of *Hibiscus platinifolius* in albino rats. *Indian J Res Pharm Biotechnol* 2013;2013:815.
143. Prieto, P., Pineda, M., Aguilar, M. (1999). Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a Phosphomolybdenum Complex: Specific application to the determination of vitamin E. *Analytical Biochemistry*, Pp 337-341. Doi :10. 1006/ abio. 1999.4019
144. Rahmani, S., Belboukhari, N., Cheriti, A., Et Al. (2016). Evaluation De L'activité Anti-Inflammatoire D'extrait Aqueux De Feuilles *Limoniastrum feei* (Plumbaginaceae). *Algerian Journal Of Arid Environment "Ajae"*, 6(1), 80-86.
145. Rajendran, R, Krishnakumar,E. Anti-arthritic activity of *Premna serratifolia* Linn., Avicenna, J. Wood against adjuvant induced arthritis. *Avicenna, J Med Biotechnol* (2010);2(2):101-6.
146. Rankin, JA. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, 15, 317.
147. Raymondjean, M. (2007). Les mécanismes de l'inflammation périphérique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007(389), 21-28.
148. REANMONGKOL, W., NOPPAPAN, T., et SUBHADH,IS., Sanan. (2009). Antinociceptive, antipyretic, and anti-inflammatory activities Of *Putranjivax burghii* Wall. leaf extract in experimental animals. *Journal of natural medicines*, 63(3), 290.
149. Reanmongkol, Wantana., Noppapan, Tassanee., et Subhadhirasakul, Sanan. (2009). Antinociceptive, antipyretic, and anti-inflammatory activities of *Putranjiva roxburghii* Wall. leaf extract in experimental animals. *Journal of natural medicines*, 63(3), 290
150. Réka, S., et Ilona, S.(2002). Total antioxidant power in some species of Labiatae (Adaptation of FRAP method). 46(3-4):125-127. En ligne: <http://www.sci.uszeged.hu>
151. Rénie, M.(1933). Etudes sur la flore et la végétation du Sahara central. N°3 Mission du Hoggar II, Vol. 1: 149
152. Rheum Disease Clinics of North American. 26(3), 493-515.
153. Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. *Seminars in*
154. Rogerio.AP., Kanashiro.A., Fontanari.C., da Silva., EV., Lucisano-Valim.YM. Soares, EG, et al. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma. *Inflamm Res* 2007;56(10):402-8.
155. Rothpletz h. (1929). Die Blutkörperchen-Senkungsreaktion in ihrer Bedeutung für den praktischen Arzt. *Schweiz Medcal Wochenschr.* 59,676–9.

156. Sanago, R. (2006) .Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université Bamako(Mali): 53.
157. Sanhadji, K. Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante . Les rhumatismes inflammatoires chroniques. CHU de Lyon, France. 1715-1747.
158. Sany, J. (2003). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (éd.). Paris: John Libbey Eurotext. FACTEUR RHUMATOIDE
159. Sany, J.(2003). La polyarthriterhumatoïde de l'adulte, John LibbeyEurotext Ed., pp 298
160. Saraux, A.(1999) . Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. La Lettre du Rhumatologue, 253, 18-21
161. Schoroderet, M. (1992). Phrmacologie, des concepts fondamentaux aux applicationsthérapeutiques. Volume 2. Eds, Office des publications universitaires (Alger), pp
162. Séminaire international ECODEV 2001 durable en zones arides et semiarides :112-125.
163. Sen, T.,Nag, C., A.K.(1991).Antiinflammatory evaluation of Plucheaindicaroot extract
164. Serhan, CN., Ward, PA., et Gilroy, DW. (2010). Fundamentals ofinflammation. Cambridge University Press, 2-3.
165. Setty, A R., Sigal, L H .(2005). Herbal Medications Commonly Used in the Practice of
166. Sidiropoulos, PI.,Boumpas, DT. (2006). Differential drug resistance to antitumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. Annals of Rheumatic Diseases, 58, 618-622. doi: 10.1136/ard.2005.049890
167. Silman A, Pearson J.(2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 4: S265 - S72
168. Silman, A., Pearson, J. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 4: S265 - S72
169. Singh M., Soni P., Upmanyu N. and Shivhare Y. (2011). Invitro Anti-arthritic Activity of Manilkarazapota Linn. AsianJ Pharm Tech, 1(4), 123-124.4
170. Singh, S., Majumdar, DK. Effect of fixed oil of Ocimum sanctum against experimentally induced arthritis and joint edema in laboratory animals. Int J Pharmacogn 1996;34(3):218-22.
171. Singh, S.,Bani, S., Singh, S. B., Gupta, BD.Banerjee,SK.,Singh,B.(1997) Anti-inflammatory activity of lupeo1; FlTOTERAPIA1997; LXVIII (1): 9-16.
172. Singla, A. Pathak, k. Topical antiinflammatory effects of Euphorbia prostrataon carrageenan-induced footpad oedema in mice ; Journal. Of Ethnopharmacology1990; 29: 291-294

173. Site internet 01 :La polyarthrite rhumatoïde et l'inflammation (2017) [http:// public.Larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthriterhumatoide/comment-s](http://public.Larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthriterhumatoide/comment-s)
174. Site internet 02:www.Sahara .nature. com.
175. Site internet 03:Saltbush (*Salvadora persica*). Feedipedia, a programme by INRA, CIRAD, AFZ and FAO. <https://www.feedipedia.org/node/97> Last updated on October 6, 2015,
176. Smolen, JS., van der Heijde, D.,Machold, KP.(2014). Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* (73)
177. Smolen, JS.,Landewé, R., Breedveld EULAR, FC.(2013). recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : update. *Ann Rheum Dis*
178. Sofrata, A., Santangelo, EM., Azeem, M., Borg-Karlson, AK., Gustafsson, A., Pütsep K.(2011). Benzyl isothiocyanate, a major component from the roots of *Salvadora persica* is highly active against Gram-negative bacteria. *PloS One*,6(8) Epub.
179. Soubrier, M., Rosenbaum, D., Tatar, Z., et al. (2013). Anti-inflammatoires non stéroïdiens et vaisseaux. *Revue du rhumatisme*, 80(3), 204-208
180. SOX H,C,J,R Et LIANG M,H. (1986). The Érythrocytesédimentation Use, *Ann.Intern.Med.* 104, 515-523.
181. Steinhubl, S R. (2007). Platelets as Mediators of Inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 21,115-121
182. Tewari ,VP., Arwatia, ML., Kumar, VSK.(1997). Problem of soil salinity and waterlogging in Indira Gandhi canal area of Rajasthan state. *Annals of biology*, 31 (1): 7-3.
183. Tomar, OS., Gupta, RK., Dagar, JC.(1998). Afforestation techniques and evaluation of different tree species for waterlogged saline soils in semiarid tropics. *Arid soil research and rehabilitation*, 12 (4): 301-316.
184. Tomasina, F., Carabio, C., Celano, L., and Thomson, L.(2012). Analysis of Two Methods to Evaluate Antioxidants. *The International Union of Biochemistry and Molecular Biology, AND MOLECULAR BIOLOGY EDUCATION* Vol. 40, No. 4, pp. 266–270, En ligne : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmb.20617/pdf21>.
- Tiwari, M. (2017). The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation. *AsianJournal of Pharmaceutical Sciences*, 1-7.
185. Tupuy, A. M., Terrier, N., Sénécal, L., et al. (2003). La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation? *Néphrologie*, 24(6), 337-342.

186. Van Der Heijde, Dm., Van't Hof, M.A., Van Riel, Pl. (1990). Judging Disease Activity In Clinical Practice In Rheumatoid Arthritis: First Step In The Development Of Disease Activity. *Annals Of Rheumatic Diseases*. 49(11), 916-20.
187. van Leeuwen ,MA., van Rijswijk. MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *BaillieresClinRheumatol*1994;8(3):531-52.
188. Van Nies, JAB., De Jong, Z., Van der Helm-van Mil, AHM., Knevel, R., Le Cessie, S. &Huitinga, TWJ. (2010). Improved treatment strategies reduce the increased mortality risk in early RA patients. *Rheumatology*, 49, 2210-2216. doi: 10.1093/rheumatology/keq250
189. Viana, C.,Aragao, A.,Ribeiro.,Magalhaes, JFG., Yale, M R .(1998).EffectsofAgeratum connyzoidesin nociception and inflammation response induced by zymosan; *FITOTERAPIA; LXIX* (4): 349-354
190. Viladomiu., Monica., Hontecillas., Raquel., et Bassaganya-Riera., Josep. (2016). Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid.
191. VON BLOTZEIM ,SG., BORRUAT, FX. (1996). Giant Cell Arteritis And Normal Sedimentation Rate : More Than An Exception ! *Klinmonblaugenheilkd*. 208(5), 397-9.
192. Vonkeman, H E., Laar, MAV. (2008). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effectsand Their Prevention. *Seminars in arthritis and rheumatism*,10, 10-16.
193. Vonkeman, H E., Laar, MAV. (2008). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effectsand Their Prevention. *Seminars in arthritis and rheumatism*,10, 10-16.
194. Vuorela, S. (ED.). (2005). Analysis, isolation, and bioactivities of rapeseed phenolics. Finland: Helsinki
195. Wallace, M., Staats, P S .(2004) .Pain medicine and management: just the facts. McGraw-Hill(New York), pp: 48.
196. Weill, B., Batteux, F., Dhainaut, J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds,De Boeck Université (Paris), pp: 12-23.
197. Weir, MR., Sperling, RS., Reicin, A., Gertz, BJ. (2003). Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: A review of the rofecoxib development program. *American HeartJournal*, 146, 591-604.
198. Wheeler-Aceto,H., Cowan, A.(1991) Neurogenic and tissue-mediated components of formalin-induced edema: Evidence for supraspinal regulation. *Agents Actions* ;34(1-2):264-
199. Wiart, C .(2006). Ethnopharmacology of Medicinal Plants: Asia and the Pacific. Eds, HumanaPress (Totowa), pp: 1-20.
200. Wilder,RL. (1996).Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 44, (Suppl), p.10-12.

201. Williams ,LAD., Connar ,AO., Latore, L., et al. The in vitro antidenaturation effects induced by natural products and nonsteroidal compounds in heat treated (immunogenic) bovine serum albumin is proposed as a screening assay for the detection of anti-inflammatory compounds, without the use of animals, in the early stages of the drug discovery process. *West Indian Med J.*(2008). 57: 327-31.
202. Williams, C M M., Galli, S J. (2000). The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*,105,847-59.
203. Wolfe, F., Mitchell, DM., Sibley, JT. (1994). The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis rheumatoid*. 37,481–94.
204. Woode, E., Gyas, EB., Danquah ,CA., Ansah ,C., Duwiejua, M.(2009). Anti-arthritis effects of *Palisota hirsute* K. Schum Leaf extract in Freund adjuvant induced arthritis in rats. *Int J Pharmacol*(3):181-90.
205. Yend, SR., Sannapuri ,VD., Vyawahare ,NS., Harle ,UN. Antirheumatoid activity of aqueous extract of *Piper nigrum* on Freund's adjuvant induced arthritis in rats. *Int J Pharm Sci Res* 2010;1(1):129-33.
206. Yougbaré-ziébrou, MN., Ouédraogo, N., Lompo, M., et al . (2016). Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tiges feuillées de *Saba senegalensis* Pichon (Apocynaceae). *Phytothérapie*, 14(4), 213-219.
207. Zhishen, J., Mengcheng, T., Jianmin, G.W. (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food chemistry*,64,555-559.
208.-اين القيم الجوزية (1983) الطب النبوي تحقيق محمد كريم راجع.
209.- القضاة ع. (1996) السواك بين العلم و الدين . رابط الاردن.
210.العتبي م..2006. الاعجاز العلمي للسنة النبوية في اسرار مسواك عود الاراك وتأثير على صحة الفم ومناعة الخلايا الثامن للاعجاز العلمي للقران و السنة. البشرية. المؤتمر

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXES 1

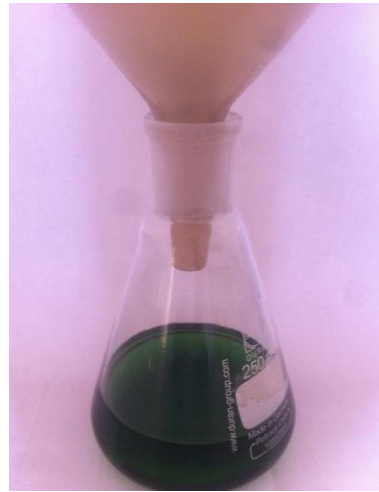


Photo: préparation des extraits

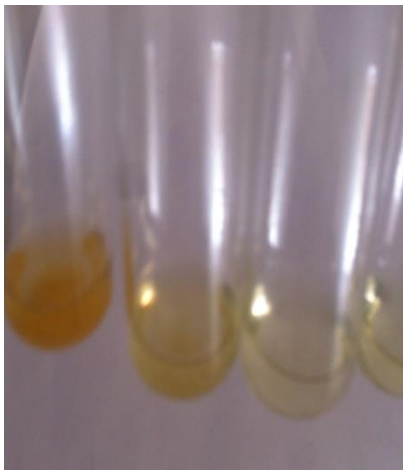


Photo: poly terpène

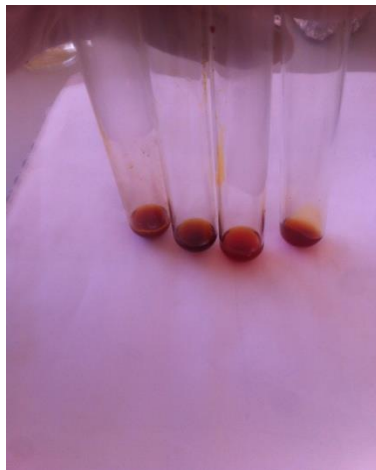


Photo: alcaloïdes

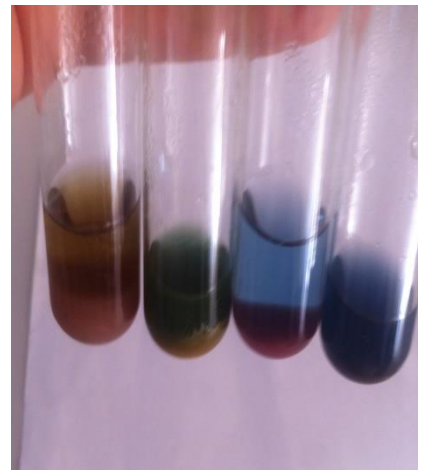


Photo :sucre reducteur

Photo: test phytochimiques



Photo: Répartition des rates

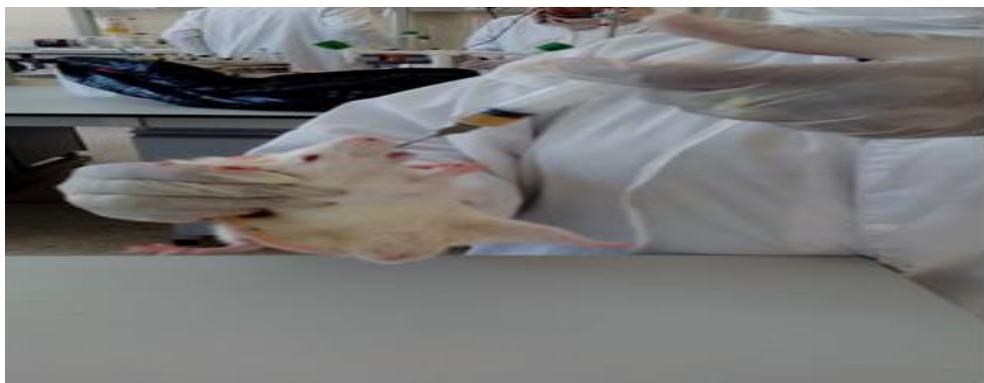


Photo: traitement des rates



Photo: Administration de formaldéhyde



Photo: Mesure de poids du rate



Photo: Test de CRP

ANNEXES

ANNEXES 2



Photo: bain marie



Photo: spectre photomètre

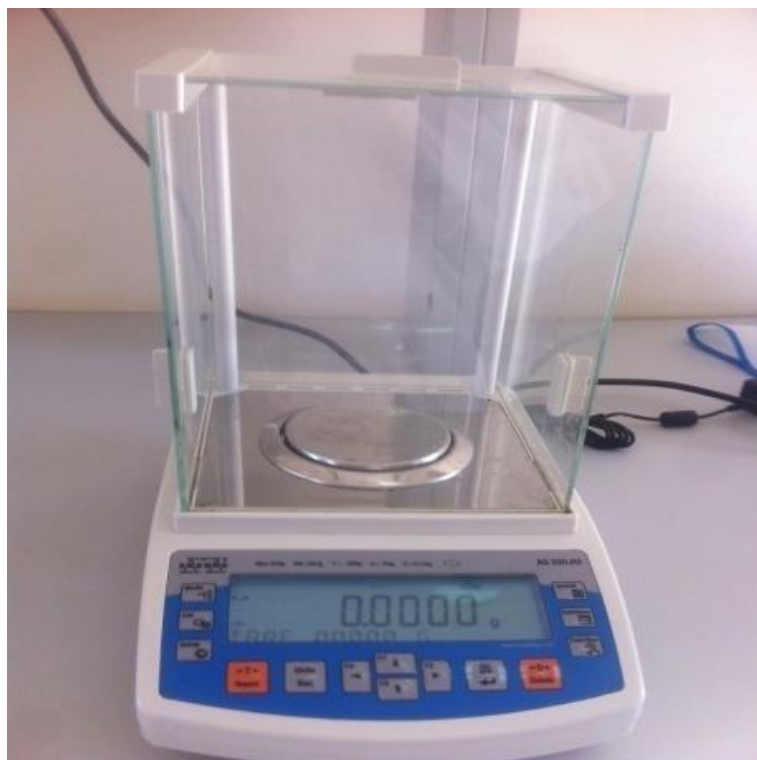


Photo: balance électrique