



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement et de la recherche scientifique
UNIVERSITE ABBES LAGHROUR-KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT : Biologie moléculaire et cellulaire

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)

Filière : Biologie moléculaire et cellulaire

Option : Biochimie appliquée

Thème

Etude des activités biologiques des plantes médicinales :

Onopordum acanthium L et Spartium junceum L

Sur les rats Albinos *wistar*

Réalisé par : HANI Khalida et ABDESSALAM Fatima zohra

Dirigé par : Mr. HABIBATNI Sofiane.

Soutenu le : 14/06/2015

Jury de soutenance :

Président : Pr .HAMIDCHI Abdelhafid	Professeur	Université de Constantine
Encadreur : Mr. HABIBATNI Sofiane	MAA	Université de Khenchela
Examineur : Pr. BOUDEMAGH Allaoueddine	Professeur	Université de Constantine
Invité : Dr .GHAZALI Ghazal	Médecin	Université de Khenchela

Promotion : 2014/2015

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



*D*édicace

Cet effort est dédié à notre famille, qui a enduré chaque étape du processus avec nous avec support et encouragement, notamment :

Nos parents qui ont toujours permis de choisir notre chemin. Vous avez toujours été présents, aussi bien par votre soutien moral ainsi que financier. Nous vous remercions de votre soutien et de l'aide à travers l'ensemble de nos nombreuses années d'études. Nous ne pouvions pas le faire sans votre aide.

Nos chers frères : Aissa, Adel, Djamel, Hichem, Houcine, Hamza, Ibrahim, Moussa, Mouad, Pedro, Riadh, Yacine, Youcef.

Nos belles sœurs : Amina, Mimi, khadidja, Fadhila, Oum el Khair pour leurs encouragements tout au long de ces longues années finales de notre éducation formelle.

Remerciements

Au nom d'Allah le plus grand, merci lui revient de nous avoir guidé vers le droit chemin, de nous avoir aidées tout au long de nos années d'étude.

Beaucoup de gens ont soutenu cet effort, nous tenons à les remercier pour leur aide, le soutien et la participation.

Professeur HAMIDECHI Abdelhafid , Nous sommes comblées de l'immense honneur que vous nous faites en acceptant de présider le Jury de notre thèse malgré vos nombreuses occupations. Votre courtoisie, votre brillant esprit de chercheur, et votre rigueur scientifique font de vous les grands maîtres de l'université de Constantine. Veuillez trouver ici cher Professeur, l'expression de notre plus grand respect.

Professeur BOUDEMAGH Allaoueddine, Nous avons été satisfaites de vos qualités exceptionnelles de bonpédagogue. Votre simplicité et votre amour du travail bien fait font de vous un Maître admirable dont l'exemple est à suivre. Recevez ici cher Maître, notre sentiment de respect et de gratitude.

Notre promoteur, **Mr. HABIBATNI Sofiane** pour l'orientation, la direction, et de perles de Wisdom, et offrir des encouragements précisément quand nécessaire et sans laquelle il aurait été presque impossible de produire la pièce de travail.

Nous adressons nos remerciements au **Dr. GHAZALI Ghazali** pour avoir accepté de juger ce travail. Il trouve ici l'expression de notre gratitude.

Nos remerciements vont également à l'encontre de toute personne qui a participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Nous ne saurais remercier ici les personnes dont la collaboration a été essentielle pour la réalisation de certaines étapes de ce travail je cite spécialement : **Mr. HAMMADA Yousef, Mr. BOURMADA Khaled, Mr. REMADNIA Rachid, Mr. TAFERGHOUSSET Moussa, Pr. BOURICHE Hmama, Dr. Sawsan, Mme CHORFI Rafika, KOUACHI Fatima et CHIHAOUI Donia.**

Nous tenons également à remercier tous nos amis qui ont offert des mots d'encouragement et de soutien pour nous : Malek, Moncef, Ali, Sara, Sana, Karima, Selma, Wided.A, Hizia, Hassiba, Khawla, Imen, Aida, Asma, Radja, Nadjet, Mouniya, Wided.S et Hanan.

Bonheur et Stabilité à notre pays **L'ALGERIE**

Résumé :

L'objectif de ce travail est l'étude des activités biologiques : anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique, hépatoprotecteur et cytotoxique de l'extrait butanolique des feuilles d'*Onopordum acanthium* et des tiges de *Spartium junceum*.

Aux doses de 200 et 400 mg/kg, l'extrait butanolique des feuilles ont réduit significativement l'œdème de la patte du rat induit par la carragénine. Aux doses de 100, 300, 600 et 900 mg/kg, l'extrait butanolique des feuilles et des tiges ont réduit significativement les contractions abdominales produites par l'injection de l'acide acétique chez les rats. L'activité antipyrétique chez les rats induite par l'injection de la levure de bière (20%) a été réduite par l'extrait des feuilles aux doses 100 et 300 mg/kg.

Aux doses 100, 300 et 500 mg/kg l'extrait butanolique des feuilles ont réduit significativement le taux sérique d'ALP, TGO, TGP et l'urée des rats dont l'intoxication est provoquée par Doliprane. L'activité cytotoxique est montrée que les deux extraits ne sont pas toxiques.

Mots clés: *Onopordum acanthium*– *Spartium junceum*-Anti-inflammatoire –Analgésique – Antipyrétique-hépatoprotecteur–cytotoxique.

Abstract :

The Purpose of our work has studied the effect anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, cytotoxic and hépatoprotector butanol extract of the *Onopordium acanthium* leaves and *Spartiumj unceum* stems.

At doses of 200 and 400 mg / kg, the butanol extract of the leaves have significantly reduced the paw edema induced in rat by carrageenan .At doses of 100, 300.600 and 900 mg / kg, the butanol extracts of the leaves and stems are significantly reduced abdominal contractions induced by injection of acetic acid in rats. Rats Hyperthermia was induced by brewer's yeast was reduced by extract leaves at doses 100 and 300 mg / kg.

At doses of 100,300 and 500 mg / kg of leaves extract are significantly reduced the of ALP Serum, GOT, GPT and urea levels in rats induced by Doliprane. The cytotoxic activity was mounted that the two, extracts are not toxic.

Keywords: Scotch thistle, Spanish broom, anti-inflammatory , Antipyretic, Analgesic,cytotoxic.

ملخص:

إن تأثير إعطاء خلاصة ورق القطنية الشوكية بجرعة 900مغ/كغ وخلاصة المكنسة الاسبانية بجرعة 900مغ/كغ عن طريق الفم ينقص بنسبة كبيرة عدد التشنجات الناتجة عن حمض الأستيك مقارنة مع الشواهد (مراقبة (-) و (+) مع نسبة تثبيط تقدر ب 86,34 و 83,93 بالمئة على التوالي، هذه التأثيرات مقاربة وبشكل بارز إلى تأثير الأسبجيك بجرعة 500مغ/كغ. هذه النتائج تشجع على استعمال الخلاصتين في شروط مضمّنة تؤثر على المستويين المركزي والمحيطي ان تأثير انخفاض الحرارة عند الجرعة 300مغ/كغ لخلاصة اوراق نبتة القطنية الشوكية(اختبار خميرة البيرة) اكبر من تأثير حمض استيل الساليسيليك، بحيث نسبة هذه الجرعة هي 2,363 بالمائة و 2,206 بالمائة بالنسبة لجرعة حمض استيل الساليسيليك، اما بالنسبة لجرعة 100مغ فهي تعطي تأثير اقل و لكن على قدم المساواة تقريبا الى حمض استيل الساليسيليك.

ان علاج انتفاخ الرجل الخلفية للجرذ مع جرعة 200 و 400 مع/كغ لخلاصة نبتة القطنية الشوكية يؤدي إلى انخفاض كبير في الالتهاب مقارنة بالشواهد ((-) و (+)) و ذلك بنسبة 19,49 و 18,45 بالمئة على التوالي. هذا المستخلص يعطي تأثير كاجح اقل من تأثير الاسبرين بجرعة 100 مع/كغ(26,56 بالمائة).

تنوي هذه الدراسة تقييم سمية الباراسيتامول على كبد الجرذان معالجين بمستخلص اوراق نبتة القطنية الشوكية. ارتفعت قيم الترانساميناسات، الفوسفاتاز الكلين، اليوريا و الالبومين بالنسبة للباراسيتامول المستعمل للسمية، تناول المستخلص عن طريق الفم بجرعات مختلفة 100، 300، 500 مع/كغ كان له تأثير ضد زيادة هذه القياسات البيوكيميائية.

استعملت مستخلصات اوراق نبتة القطنية الشوكية (الميثانول، بيوتانول، الكلوروفورم والأثير البترول) و مستخلص البيوتانول لسبقان نبتة المكنسة الاسبانية لتقييم النشاط البيولوجي وذلك باستخدام الفتك الأرتيميا. أربعة تركيزات (50، 100، 250، 500مغ/مل) من مستخلصات كل من النبتتين. لوحظ عدد وفيات الأرتيميا بعد 24 ساعة، وأظهرت النتائج أن مستخلص البيوتانول من أوراق نبتة القطنية الشوكية كان غير نشط ضد الأرتيميا، و مع ذلك فان باقي المستخلصات كان لها تأثير سمية بنسبة تركيز سمية ل 50 بالمائة من الارتيما 500، 437,55، 500 جزء في المليون على التوالي، وأعلى من 500 جزء في المليون بالنسبة لمستخلص البيوتانول من سبقان المكنسة الاسبانية. وتشير النتائج إلى أن مستخلصات كل من النبتتين باستثناء مستخلص البيوتانول لأوراق نبتة القطنية الشوكية قد تحتوي على المواد التي هي سامة للخلايا. ويمكن لهذه المكونات النشطة ان تكون لديهم أهمية طبية دون أي آثار سلبية، وربما تدعم الاستخدام العلاجي لمستخلص البيوتانول لاوراق القطنية الشوكية

المصطلحات:

القطنية الشوكية، المكنسة الاسبانية،النشاط الألمي، النشاط الإلتهابي، النشاط الحراري، النشاط ضد السمية، التأثير الكبدي.

Table des matières

Table des matières.	i
Liste des tableaux.	ix
Liste des figures.	xii
Liste des abréviations.	xiii
INTRODUCTION GENERALE.	1
PARTIE01 :analyse bibliographique	
CHAPITRE 01 :Généralité sur les plantes étudiées.	4
<i>Onopordumacanthium</i>	
I. GENERALITE.	4
II. HISTOIRE DE LA PLANTE	5
III .ETUDE BOTANIQUE.	5
IV.CLASSIFICATION DE LA PLANTE.	8
V. DISTRIBUTION	9
VI.UTILISATION	10
<i>Spartiumjunceum</i>	
I.DESCRPTION	12
II.CLASSIFICATION DE LA PLANTE	14
III.PROPRIETES ET UTILISATIONS.	15
CHAPITRE 02 : Métabolismes secondaires	
I.LES FLAVONOÏDES.	16

I .1.Définition.	16
I.2. Localisation et distribution	16
I.3. Structure chimique et classification.	17
I .4.Activités biologiques et intérêts pharmacologiques des flavonoïdes	17
II.LES TANINS.	18
II.1.Définition.	18
II.2. Localisation et distribution.	18
II. 3. Structure chimique et classification.	19
II.4. Activité biologique et intérêt pharmacologiques des tanins	20
III. Les saponosides.	21
III.1.1. Définition.	21
III.1.2. Propriétés biologiques dessaponosides.	21
III. LES ALCALOÏDES.	23
III.1. Définition.	23
III.2. Propriétés biologiques des alcaloïdes	23
 CHAPITRE 03 : Généralité sur les activités biologique	
I. l'activité analgésique et antipyrétique.	24
I.1. la douleur et la fièvre	24
I.3. Les antalgiques et les antipyrétiques.	25
I.4.Action antalgique et antipyrétique.	25
I.4.1.Acide Acétyl-salicylique (AAS) ou Aspirine.	26
I.4.1.1.L'action antalgique de l'AAS.	26

II.L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE	27
II.1.L'inflammation.	27
II.2.L'inflammation aigue.	27
II.2.1.Phase vasculaire.	28
II.2.2.Phase cellulaire (recrutement des leucocytes).	28
II.2.3.Phase de résolution.	29
II.3.L'inflammation chronique.	30
II.4. les anti-inflammatoires.	31
III.EFFET HEPATO-PROTECTEUR	30
III.1.Généralité.	30
III.2.L'hépatotoxicité	31
III.2.1.Définition	31
III.2.2.Mécanismes d'action.	31
III.4.2.3. Les hépatoprotecteurs.	33
III.4.2.3.1.Vitamine E	33
III.4.2.3.2.Vitamine C	33
IV. L'ACTIVITE ANTI-RADICALAIR	33
IV.1.Les radicaux libres dans les systèmes biologiques	33
IV.1.2.Définition	33
IV.1.3. Implications pathologiques des espèces oxygénées réactives.	35
IV.1.4.Stress oxydant et ses conséquences biologiques	35

IV.2.Les antioxydants	35
---------------------------------	----

PARTIE02 : MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE1 :*Etudes phytochimiques*

LES OBJECTIFS.	39
I.LES MATERIELS	40
I.1. MATERIEL VEGETAL.	40
I.1.1. Récolte de la plante.	40
I.2. MATERIEL ANIMALE	40
II.LES METHODES	42
II.1.Extraction et préparation des extraits.	42
II.1.1.Calcul du rendement	42
II.2. Screening ou Criblage phytochimique des extraits et fraction.	47

II.2.1 Les flavonoïdes : test de Shinoda	47
II.2.3 Les triterpènes et les stéroïdes : test de Liebermann-Burchard.	47
II.2.4 Test des composés phénoliques.	47
II.2.5 Test des saponines.	47
II.2.6 Test des tannins.	48
II.2.7 Test des anthraquinones.	48
II.2. 8 Test des anthocyanines.	48
II.2.9 Test des coumarines.	48

CHAPITRE 02 : Etude pharmacologique

I.LES TESTS IN VIVO	49
I.2.Activité antalgique.	49
I.2.1.Méthode d'étude de l'activité antalgique	49
I.2.2.Analyse statistique.	50

PARTIE 03 : RESULTATS ET DISCUSSION

Résultats

I.TESTS PHYTOCHIMIQUES.	52
I.1. Criblage phytochimique.	52
II.TESTS PHARMACOLOGIQUES.	53
II.1.Evaluation in vivo de l'activitéanalgésique desextraitsButanoliques.	53
II.1.2.Le représentation graphique.	54
II.1.3.Le pourcentage d'inhibition des crampes abdominales.	56

Discussion

I. Criblage phytochimique.	59
II.L'activitéanalgesique.	59
CONCLUSION GENERALE.	61
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	64

Liste des figures

01 : la plante <i>Onopordum acanthium</i>	5
02 : la fleur d' <i>Onopordum acanthium</i>	7
03 : la feuille d' <i>Onopordum acanthium</i>	8
04 : aspect générale de la plante : <i>Spartium junceum</i>	12
05 : fleur de <i>Spartium junceum</i>	13
06 : Tige de <i>Spartium junceum</i>	14
07 : la plante <i>Spartium junceum</i>	15
08 : Squelette de base des flavonoïdes	17
09 : Structure des tanins condensés et leur monomère	19
10 : Structure des tanins hydrolysables et les acides associés	20
11 : Processus de migration des neutrophiles a travers les vaisseaux sanguins	29
12 : Etapes métaboliques et immunologiques des hépatopathies toxiques médicamenteuses.	32
13 : Cibles biologiques.	35
14 :Régulation de la production d'espèces réactives.	36
15 : les rats dans des cages en polypropylène.	41
16 : protocole de préparation des métabolites secondaires.	43
17 : le protocole d'extraction liquide-liquide de différentes phases.	44
18 : l'extraction à l'aide de rotavapeur.	45

19 : méthode d'extraction de la phase butanolique.	46
20 : l'injection de l'acide acétique (1%) par voie intra-péritonéale.	52
21 : Activité analgésique : relation effet / temps de l'extrait butanolique d' <i>Onopordum acanthium</i>	55
22 : Activité analgésique : relation effet / temps de l'extrait butanolique d' <i>Spartium junceum</i>	56
23 :l'inhibition des crampes abdominals de 'extrait Butanolique d' <i>Onopordum acanthium</i> et l'Aspégic.	56
24 :l'inhibition des crampes abdominals de l'extrait Butanolique d' <i>Spartium junceum</i> et l'Aspégic.	56

Liste des tableaux

01: Activités biologiques des composés polyphénoliques.	22
02: Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires.	30
03 :Les principales espèces oxygénées réactives.	34
04 : Résultats des tests phytochimiques des extraits.	52
05 : nombre des crampes abdominales et le pourcentage d'inhibition	54

Liste d'Abréviation

AAS : Acide Acétylsalicylique

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdienne

C5a : fraction du complément

CL50: Concentration létale 50%

CRP: Protéine C- réactive

CYTP450: Cytochrome p450

DMSO:Diméthylsulfoxyde

EC:ether/chloroforme

FeCl3:Chlorure de fer

g : Gramme

GABA : Acide α Aminobutyrique

HDL: High DensityLipoprotein(Haute densité des lipoprotéine)

HHTP : L'acide Hexahydroxydiphénique

IL8 : Interleukine 8

Ip:Intra-péritoniale

Kg : Kilogramme

LDL : LowdensityLipoprotein(Faibe densité des lipoproteines)

LTB4 :Leukotriene B4

mg : Mili-gramme

ml:Mili-litre

Nm : Nanomètre

O.a: *Onopordumacanthium*

Pc: Poids corporel

PMNs : Polymorphonucléaire neutrophiles

S.j: Spartiumjuncium

TGO:Glutaminique Oxaloacétique

TGP: Glutaminique pyruvique

***I**ntroduction*

Les plantes médicinales sont une source tant moderne qu'ancienne de produits pharmaceutiques et médicaux, y compris pour la médecine vétérinaire. En général, les substances actives d'origine naturelle sont bien acceptées par le corps humain grâce à son action douce et peu d'effets allergisants. Elles sont utilisées dans de nombreux suppléments naturels, tels que des composés phytochimiques et provitamines. Les polyphénols sont largement présents dans de nombreux fruits, légumes, graines et d'autres organes des plantes. **(Adjanohoum *et al.*, 1979)** ont mis en évidence leurs propriétés antioxydants, antibactériennes et antiallergiques. Actuellement, la substitution des antioxydants de synthèse, tels que le butylhydroxyanisol (BHA) autrement appelé E320 et le butylhydroxytoluol (BHT), l'E321, par des antioxydants d'origine naturelle est fortement approuvée pour la réalisation des divers produits. En effet, le BHA et le BHT sont suspectés d'avoir des effets toxiques **(Duraffourd *et al.*, 1997)** et plus précisément de provoquer des dommages hépatiques **(Adjanohoum *et al.*, 1979)**. Les polyphénols sont des produits secondaires du métabolisme des végétaux et représentent généralement des acides phénoliques, des flavonoïdes et des proanthocyanidines **(Duraffourd *et al.*, 1997)**.

La phytothérapie a été utilisée depuis des siècles pour traiter les affections. Tisanes, décoctions, emplâtres ont été utilisés avec succès. En Algérie, les plantes sont utilisées depuis longtemps et leur utilisation s'inspire d'expériences des populations ainsi que de la médecine arabe classique. Cependant, cette utilisation ne suit pas des règles précises et ne tient pas compte des nouvelles nécessités de la thérapeutique actuelle. Beaucoup d'études se sont intéressées à l'étude des plantes utilisées en médecine traditionnelle **(Adjanohoum *et al.*, 1979)**.

L'industrie pharmaceutique moderne elle-même s'appuie encore largement sur la diversité de métabolites secondaires végétaux pour trouver de nouvelles molécules aux propriétés biologique inédites. Cette source semble inépuisable puisque seule une petite partie des 400'000 espèces végétales connues ont été investiguées sur les plans phytochimiques, biologiques et pharmacologique, et que chaque espèce peut contenir jusqu'à plusieurs milliers de constituants déférents **(Adjanohoum *et al.*, 1979)**. En effet, les plantes possèdent des milliers de substances actives à l'intérieur de leurs organes (feuilles, fleurs, racines,...) et peuvent, selon des techniques chimiques (extraction, distillation,...), permettre l'isolement du principe actif pour l'utiliser en pharmacie. Ces remèdes naturels sont bien souvent très efficaces avec moins des effets secondaires reconnus que coup de médicaments de synthèse,

mais peuvent néanmoins être mortels ou toxiques pour l'organisme lorsqu'ils sont mal utilisés (**Duraffourd *et al.*, 1997**).

Les plantes choisies dans notre travail sont de la famille Asteraceae et de Fabaceae. En médecine traditionnelle, elles ont une place importante en raison de leurs indications thérapeutiques.

C'est dans ce but que s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire avec différentes méthodes des extraits des feuilles d'*Onopordum acanthium* (chardon aux ânes) et des tiges de *Spartium junceum* (genêt d'Espagne).

Pour ce faire, l'étude de l'activité analgésique des extraits d'*Onopordum acanthium* et de *Spartium junceum* par modèle de Perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique.

Ce manuscrit s'articule autour de trois parties :

- La partie 1 est divisée en trois chapitres. Le premier est consacré à l'analyse bibliographique sur les plantes étudiées « *Onopordum acanthium* et *Spartium junceum* » c'est une étude exhaustive les deux plantes sélectionnées pour cette étude. Le deuxième chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les principaux métabolites secondaires (les flavonoïdes, les tanins et les alcaloïdes). Le troisième chapitre sera consacré aux activités biologiques étudiées (analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, hépatoprotecteurs et cytotoxique).
- La deuxième partie ; à illustré les matériels et méthodes utilisés dans les différentes manipulations. Enfin, des protocoles utilisés au cours des tests biologiques.
 - la troisième et dernière partie est consacrée aux résultats obtenus accompagnés d'une discussion et ponctués d'une conclusion générale.

***P*artie 1 : Analyse bibliographique**

Chapitre1 : généralité sur les plantes.

Chapitre2 : métabolisme secondaire.

Chapitre3 : les activités biologiques.

Onopordum acanthium

I. GENERALITE

Onopordum est dérivé du grec «fardeau de la preuve» (cul) et «porde » (flatulences), en raison de la croyance que la plante produit des flatulences chez les ânes ; acanthium est du latin «acanos » (des champs), qui a été dérivé de «acantho» grec (épineux) (**Parsons et Cuthbertson, 2000**). Le nom commun est accepté chardon aux ânes si l'espèce est connue par un grand nombre d'autres noms. (**Gonzalez-Sierra et al., 1992**)

II. HISTOIRE DE LA PLANTE

Onopordum acanthium a été trouvée dans plusieurs pays, soit accidentellement ou délibérément comme plante ornementale (**Parsons et Cuthbertson, 2000**). Elle a été trouvée dans l'est d'États-Unis (**Jeune et Evans, 1969**) et au Canada (**Hubbert, 1867**). Cette espèce a montré le potentiel de mauvaises herbes à Victoria, en Australie dans les années 1850 et elle est maintenant bien établie dans tout le sud-est de l'Australie. En Tasmanie, elle se répandit rapidement dans les années 1950 et 1960, mais maintenant sa distribution a été réduite de plus de 80% à la suite de campagnes concertées contre elle (**Parsons et Cuthbertson, 2000**). *O. acanthium* a le potentiel de se propager rapidement. Par exemple, il a été d'abord situé dans l'Utah en 1963, et en 1981, il couvrait environ 6070 ha dans 17 comtés et, en 1989, il a couvert plus de 22 540 ha dans 22 comtés (**Dewey, 1991**).



Figure 01 : la plante *Onopordum acanthium* (Hani et Abdelsalam, 2015).

III .DESCRIPTION

Onopordum acanthium L., chardon aux ânes , chardon à feuilles d'acanthé, chardon d'Écosse, herbe aux ânes, onopordon fausse-acanthé est une plante bisannuelle appartient à Asteraceae (Compositae), originaire du Sud et centrale Europe, naturalisé ou occasionnel dans le nord (Tutin et al, 1976). En Bulgarie, cette espèce est couramment propager aux secs endroits pierreux rudérales et perturbé champs jusqu'à 1500 m d'altitude. Les espèces contiennent différents classe de substances biologiquement actives que des saponines, des alcaloïdes, des lactones et sesquiterpène inuline. Selon le bulgare la médecine populaire cette espèce a rafraîchissant et vivifiant effet sur le corps (Petkov, 1982). Huile de graines a été

utilisé pour la gravure et la cuisine (**Grieve, 1971**). Chimiquement contenu des huiles grasses en O. graines de acanthium n'a pas été étudié dans détails (**Tonguç et Erbas, 2012**). Cette espèce est caractérisée par :

● **Fleur** : Capitules de 4–7 cm de large, de type fleur simple, entourés de bractées involuquées. Capitule sans fleurons périphériques, fleurons centraux violet clair–rouge, tubulés. Cinq étamines. Gynécée constitué de deux carpelles soudés. Involucre presque sphérique, bractées involuquées étroitement ovoïdes, dures, à extrémité pointue, velues. Capitules solitaires ou réunis en petits groupes ramifiés en couronne (**Danin, 1975**).

Beaucoup de fleurs (fleurons) sont portés sur un réceptacle plat et conique. Les fleurons sont bisexuels et actinomorphe. Le calice épigyne se compose d'une aigrette de barbes. La corolle de cinq pétales est sympetalous et tubulaire (**Qaderi, 2002**). La couleur de la fleur régulière est violet, mais les populations à fleurs blanches ont également été rapportés (**Danin, 1975**). Les capitules, 10-32 mm de diamètre et 10-21 mm de hauteur, sont à plat, solitaires ou en grappes terminales de deux à sept avec de courtes épines sur les bractées.



Figure 2 : la fleur d'*Onopordum acanthium* (Hani et Abdessalam ; 2015).

- **Feuilles**

Les feuilles, à lobes triangulaires, sont oblongues dans les jeunes plantes et rectangulaire plantes plus âgées. Les feuilles et les tiges sont habituellement couvertes de poils blanc argenté fines qui donnent à la plante un aspect grisâtre (**Danin, 1975**).



Figure 3 : la feuille d'*Onopordum acanthium* (Hani et Abdessalam ;2015)

IV.CLASSIFICATION DE LA PLANTE *Onopordum acanthium*

La famille immédiate de Chardon aux ânes (ou Composées Asteraceae) est le plus grand dans le monde végétal, plus de 23 000 espèces réparties dans 1 535 genres (22750 espèces et des genres en 1530 selon d'autres sources). Le genre contient Onopordum 50-60 espèces (**Hyde-Wyatt, 1968**).

Trois sous-espèces sont acceptées :

Onopordum subsp acanthium. La plupart de la gamme de l'espèce. la variété est présente en Italie.

Onopordum subsp acanthium. Gautieri (Rouy) Franco. France, Espagne.

Onopordum subsp acanthium. parnassicum (Boiss. & Heldr.) Nyman. Grèce (**Hyde-Wyatt, 1968**).

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Ordre	<i>Asterales</i>
Famille	<i>Asteraceae</i>
Genre	<i>Onopordum</i>

Nom binominal : *Onopordum acanthium*.L. 1753(**Hyde-Wyatt, 1968**).

V. DISTRIBUTION ET HABITAT

Onopordum acanthium est originaire de l'Europe, l'Asie occidentale et centrale et en Asie Mineure (**Jeune et Evans, 1969**). Il a une aire de répartition de large, de climats frais en Scandinavie (**Boissier, 1875**) et de la Sibérie (**Czerepanov, 1995**) à des domaines tels que l'Afrique du Nord (**Harden, 1992**), l'Australie (**Jessop et Toelken, 1986**) et sud des Etats Unis (**Young réchauffer et Evans, 1969; Correll et Johnston, 1970; Keil et Turner, 1993**).

En Italie cette espèce se trouve principalement dans le nord et le centre, mais il est rare. Dans les Alpes a une distribution discontinue à la fois sur le territoire italien de cette frontière qui peut être en France (il est présent dans tous les départements alpins), la Suisse (ce qui est dans les cantons de Berne, du Valais et des Grisons), Autriche et la Slovénie. Sur d'autres enquêtes européennes est situé dans les montagnes du Jura, Massif Central, les Pyrénées, les Balkans et les Carpates. En dehors de l'Europe se trouve en Sibérie, en Asie et médias méditerranéens et l'Algérie (**Boissier, 1875**).

Onopordum acanthium se produit généralement dans les friches, les pâturages, les champs, les pâturages, les marges sur le terrain, les berges graveleuses et les sols sableux ou graveleux bien drainés (**Moore et Frankton, 1974 ; Piper, 1984 ; Dewey, 1991**).

En Europe, il est bien établi dans les zones continentales avec les climats d'été-sec (**Mucina, 1989**).

Dans l'ouest d'Etats-Unis, il infeste les prairies et les pâturages humides (**Hooper et al., 1970**). Température et humidité, plutôt que les concentrations d'éléments nutritifs du sol, déterminent la performance écologique des espèces *Onopordum* (**Austin et al., 1985**).

Dans son aire d'origine, en particulier en Europe, *O. acanthium* tend à coloniser pâturages perturbés, où il est considéré comme un concurrent faible qui a besoin lacunes de régénération pour développer et maintenir des stands (**Mucina, 1989**).

En Australie, il se produit comme une mauvaise herbe des pâturages concurrentiels principalement dans les zones de pluies d'hiver sud-est avec des précipitations annuelles de 500-850 mm, mais ne pousse pas bien sur des sols gorgés d'eau (**Parsons et Cuthbertson, 2000**). La densité et la vigueur de cette espèce varient d'année en année, probablement en raison des conditions climatiques, mais ce ne sont pas bien comprises (**Michael, 1968**).

L'habitat typique pour ces plantes sont les incultes, les ruines, les zones le long des rues secondaires ; dans les zones de montagne sont principalement situés dans les antres de la brebis. Le substrat préféré est le calcaire mais aussi calcaire / siliceux de pH basique, de haute valeur nutritionnelle de la terre devrait être sec.

Distribution altitudinale : reliefs sur ces plantes peuvent être trouvés jusqu'à 1500 m au-dessus du niveau de la mer ; puis assister à la végétation après les plans: les montagnes et les collines (en plus de la plaine - au niveau de la mer), et en partie subalpine.

VI. UTILISATION

Les racines et les jeunes pousses d'*Onopordum acanthium* ont été utilisées comme un légume en Europe du Sud (**Moore et Frankton, 1974**). Après les bractées extérieures sont enlevées, têtes de fleurs immatures peuvent être bouillis ou cuits à la vapeur et servis avec du beurre.

Les jeunes tiges sont consommées crues avec de l'huile et du vinaigre ou à la vapeur et mangé chaud après le blanchiment et le pelage. Akènes étaient autrefois utilisés pour produire de l'huile pour la cuisson et l'éclairage et les cheveux blancs de feuilles et de tiges ont été recueillies dans l'oreiller farce (**Steyermark, 1963; Bremness, 1989**). Les poils d'aigrettes ont été tissés dans «chiffon chardon» (**Moore et Frankton, 1974**). Il y avait aussi des vertus médicinales, avec le jus de feuilles utilisées pour traiter des éruptions cutanées, des ulcères, le rachitisme, des troubles nerveux et le cancer, et des décoctions de racines peut réduire les rejets de mucus (**Bremness, 1989**).

Un extrait aqueux de la tige et les feuilles, qui a été testé récemment contre les cellules tumorales, a montré une augmentation intermédiaire avec plus de 38% de cytotoxicité (**Abuharfeil et al., 2001**). La plante entière constitue un élément décoratif frappant dans les jardins et est largement apprécié comme une espèce ornementale (**Haughton, 1978**).

Spartium junceum

I. DESCRIPTION

Spartium junceum est, un arbuste vivace à feuilles persistantes avec rond, les tiges vertes qui sont de feuilles pendant une grande partie de l'année. Il jaune vif, des fleurs de forme irrégulière. Arbustes peuvent atteindre une hauteur de 6 à 10 pieds.

Spartium junceum est un grand arbuste à petit arbre, jusqu'à 10 à 15 pieds (3-5 m) de hauteur. Ses longues tiges minces sont dressées avec quelques branches. Les tiges sont cylindriques, pointe-like, et vert quand il est jeune, venant à échéance en branches ligneuses avec écorce. Les plantes matures ont 1 à plusieurs troncs. Feuilles de genêt d'Espagne sont petites, de 0,5 à 1 pouce (2-2,5 cm) de long, de forme ovale, et lisse à bords. Les feuilles sont éphémères, en restant sur la plante pendant quatre mois ou moins. L'inflorescence est une grappe de borne ouverte avec plusieurs fleurs situés sur l'année en cours pousses. Les fleurs sont grandes, comme un pois, jusqu'à 1 pouce de long, et poussent sur des tiges courtes des deux côtés de la tige principale. Fruit est un linéaire, légumineuses déhiscence, 2 à 4 pouces (5-10 cm) de long et de 5 mm de large, avec 10 à 15 graines. (Pignatti, 1982)



Figure 4: aspect générale de la plante : *Spartium junceum* (USA) (Pignatti, 1982).

- **Fleurs :** Les fleurs ont une forme irrégulière, typique de fleurs dans la famille des pois (Fabaceae). Ils sont jaune vif, environ 1 pouce de long, et parfumé. Les fleurs poussent en grappes à la fin de tiges et le temps de floraison est généralement entre Juillet et gel précoce (Wag X, 2002).



Figure 5 : fleur de *Spartium junceum* (Wag X, 2002).

- **Feuilles:** les feuilles sont alternes et lancéolées. Ils sont moins de 1 pouce de long, lisse sur le dessus et de longs poils sur la face inférieure des feuilles. Les feuilles apparaissent seulement entre Février et début Juin (**Gibson, 1983**).
- **Tiges :** les tiges sont vert brillant et rond et sont sans feuilles plupart du temps (**Nilsen et al., 1989**).



Figure 6 : Tiges de *Spartium junceum* (Nilsen et al., 1989).

- **Fruits / Graines** : Les fruits sont des gousses velues, plat et linéaire, jusqu'à 3 pouces de long.

II. CLASSIFICATION DE LA PLANTE (Gibson, 1983)

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Rosidae</i>
Ordre	<i>Fabales</i>
Famille	<i>Fabaceae</i>
Genre	<i>Spartium</i> L., 1753
Espèce	<i>Spartium junceum</i> L., 1753



Figure7 : la plante *Spartium junceum* (Cave, 1995).

III. PROPRIETES ET UTILISATIONS

Les graines et les fleurs *de Spartium junceum* sont **très toxiques**, grâce à leur compositions ; les alcaloïdes a une action similaire à celle de la strychnine. Les fleurs, voire des rameaux est extraite une huile essentielle, âcre et amère riche qui est utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour ses propriétés vasoconstrictrices et tonifiantes, entrant dans des préparations tonocardiaques et l'absolue est utilisée en parfumerie (**Cave,1995**).

Dans les pharmacopées traditionnelles, ses fleurs sont réputées pour leur propriété apéritive, diurétique, émétique et purgative, et des propriétés tinctoriales qui donnaient aussi un beau colorant jaune (**Gibson, 1983**).

Spartium junceum à une action antipoison contre le venin des serpents, il est notoire que les ovins qui ont brouté du genêt, ont une certaine immunité aux morsures des vipères. Ces mêmes fibres végétales, aujourd'hui sont utilisées pour renforcer des polypropylènes pour confectionner des fils, fibres textiles et films thermoplastiques. En Cévennes, couramment dans les magnaneries pour l'élevage des vers à soie, les rameaux de la mort jaune servaient de support pour les cocons, et avant l'apparition des gousses, il était coupé pour être utilisé comme fourrage pour les ovins ou encore confectionner des balais avec les tiges sèches et au printemps les tiges fleuries entrent dans la composition de bouquets parfumés(**Gibson, 1983**).

Les plantes possèdent des métabolites dits « secondaires » par opposition aux métabolites primaires qui sont les protéines, les glucides et les lipides. Les métabolites secondaires sont classés en plusieurs grands groupes : parmi ceux-ci, les composés phénoliques, les terpènes et stéroïdes et les composés azotés dont les alcaloïdes. Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activité. (Ghedira, 2005)

I. LES FLAVONOÏDES

I.1. Définition

Le terme flavonoïde (de flavus, «jaune» en latin) représente une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (Bouakaz, 2006). Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (Havasteen, 2002 ; Medicet *al.*, 2004 ; Fiorucci, 2008).

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels du règne végétal (Ghedira, 2005), qui sont caractérisés par la présence d'une structure phénolique dans leur molécule, et même d'une structure flavone ce qui les distingue des autres polyphénols (Ghedira, 2005).

I.2. Localisation et distribution dans la plante

Les flavonoïdes sont amplement répandus dans le règne végétal (graines, fleurs, fruits, feuilles) (Dacosta, 2003). On les trouve aussi chez les Psylotales, les Fougères, Angiospermes, Asteraceae ...etc.

Les formes hétérosidiques des flavonoïdes hydrosolubles s'accumulent dans les vacuoles, et selon les espèces se concentrent dans l'épiderme des feuilles, ou se répartissent entre l'épiderme et le mésophile. Dans le cas des fleurs, ils sont concentrés dans les cellules épidermiques (Bruneton, 1999).

I.3. Structure chimique et classification

Les flavonoïdes sont des dérivés benzo- γ -pyran (Skerget *et al.*, 2004). Leur structure de base est celle d'un diphenylpropane à 15 atomes de carbone (C₆-C₃-C), constitué de deux noyaux aromatiques (ou anneaux) que désignent les lettres A et B, reliés par un hétérocycle oxygéné, qui désigne la lettre C (figure 8) (Dacosta, 2003).

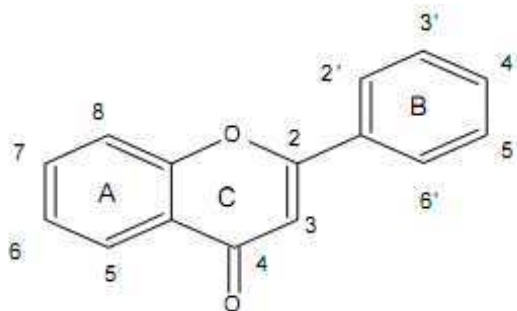


Figure 8 : Squelette de base des flavonoïdes (Girotti-Chanu, 2006).

La classe des flavonoïdes comporte à elle seule plus de 4000 substances qui ont été isolées et identifiées à partir des milliers des plante (Forkmann et Martens, 2001), qu'endivise en plusieurs catégories : Les flavones, les flavonols et les dihydroflavonols, les isoflavonoïdes, les biflavonoïdes, les flavanones, les flavanols, les flavanediols (leucocyanidines), les anthocyanidines, les chalcones et les dihydrochalcones, les aurones (Dacosta, 2003).

I.4. Activités biologiques et intérêts pharmacologiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes ont suscité l'intérêt scientifique depuis plusieurs décennies. D'abord à cause de leur importance dans la physiologie des plantes et de leurs rôles dans la pigmentation, mais aussi parce qu'ils sont impliqués dans la croissance et la reproduction des Plantes (Manach *et al.*, 2004). Ils ont également pour fonction de protéger ces dernières contre les pathogènes d'origine virale ou bactérienne, les prédateurs comme les insectes (Bravo, 1998).

Plus particulièrement, les flavonoïdes sont impliqués, chez les plantes, dans le transport d'électrons lors de la photosynthèse et ils jouent un rôle de protection contre les effets néfastes des rayons ultraviolets en agissant comme antioxydant (Havsteen, 2002).

Les flavonoïdes parviennent à capturer les espèces réactives de l'oxygène associées au stress oxydatif, les empêchant ainsi de créer des dommages cellulaires. En effet, ils sont capables d'inactiver et de stabiliser les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle fortement réactif. Ils inhibent aussi l'oxydation des LDL et, de ce fait, peuvent prévenir l'athérosclérose et diminuer les risques de maladies cardiovasculaires (**Tu et al., 2007**).

Les flavonoïdes sont capables d'exercer en plus des propriétés antioxydantes, des propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et anti-ulcérogènes (**Di Carlo et al., 1999**).

Certains flavonoïdes ont également démontré un potentiel d'agent vasodilatateur (**Woodman et Chan, 2004**). Ils ont été surnommés les « modificateurs naturels des réponses biologiques » (**Middleton et al., 2000**).

II. LES TANINS

II.1. Définition

Les tanins sont des métabolites secondaires polyphénoliques (**Khanbabae et Ree, 2001**), hydrosolubles de masse molaire entre 500-2000D. Leur structure chimique leur confère une capacité très développée de se fixer sur des molécules telles que les alcaloïdes, la gélatine, les polysaccharides, et essentiellement les protéines (**Zimmer et Cordesse, 1996 ; Bruneton, 1999**). Parmi les caractéristiques des tanins le goût astringent qui est une sensation tactile due à la précipitation des protéines salivaires et qui crée une sensation d'assèchement dans la bouche (**Peronny, 2005**).

Le rôle biologique des tanins dans la plante est lié à sa propre protection contre les infections, les insectes et les animaux herbivores (**Khanbabae et Ree, 2001**), en plus de la protection contre les attaques fongiques et bactériennes (**Peronny, 2005**).

II.2. Localisation et distribution dans la plante

Les tanins sont très répandus dans le règne végétal, ils sont particulièrement abondants chez les Conifères, les Fagacées, les Rosacées (**Ghestem et al., 2001**).

Tous les organes végétaux peuvent en renfermer (l'écorce, le bois, les feuilles, les fruits, les racines, les graines) (**Khanbabae et Ree, 2001**). Les tanins sont présents dans une variété de plantes utilisées dans l'alimentation notamment les céréales et les légumineuses (sorgho,

millet, orge, haricots secs, petits pois, caroube et les fruits comme (pomme, mûre, canneberge, datte, raisin, aubépine, pêche poire, kaki, prune, framboise et fraise (Peronny, 2005).

II. 3. Structure chimique et classification

A la base de leur caractéristique structurale, il est possible de diviser les tanins en 2 groupes :

- Tanins condensés (pro-anthocyanidines).
- Tanins hydrolysables.

a. Tanins condensés (proanthocyanidines)

Ce sont des polymères ou oligomères flavanique, constitués d'unités flavan-3-ols, le plus souvent épicatechine et catéchine, avec un degré de polymérisation entre deux et plus de 50 unités (Khanbabaee et Ree, 2001). Ces unités liées entre elles par une seule liaison carbone-carbone C4-C8 ou C4-C dans le type B des pro-anthocyanidines ; ou par une liaison interflavanique double (C4-C6 ou C4-C6) et (C2-O-C) dans le type A (figure 9) (Bruneton, 1999 ; Xie et Dixon, 2005 ; Vivas et al., 2006).

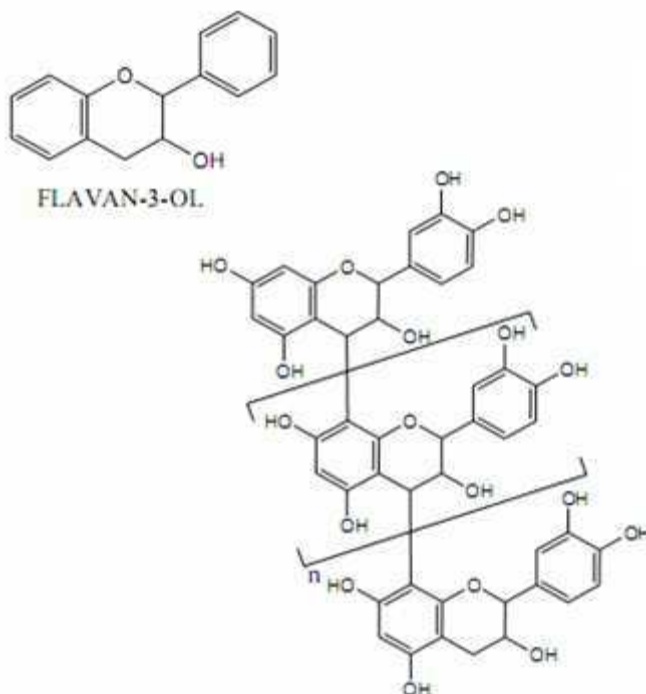


Figure 9: Structure des tanins condensés et leur monomère (Peronny, 2005).

b. Tanins hydrolysables

Ce sont des oligo ou des polyesters d'un sucre (ou d'un polyol apparenté) et d'un nombre variable d'acide phénolique. Le sucre est très généralement le glucose. L'acide phénolique est soit l'acide gallique dans le cas des tanins galliques, soit l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) et ses dérivés dans le cas des tanins éllagiques (Figure 10) (Bruneton, 1999).

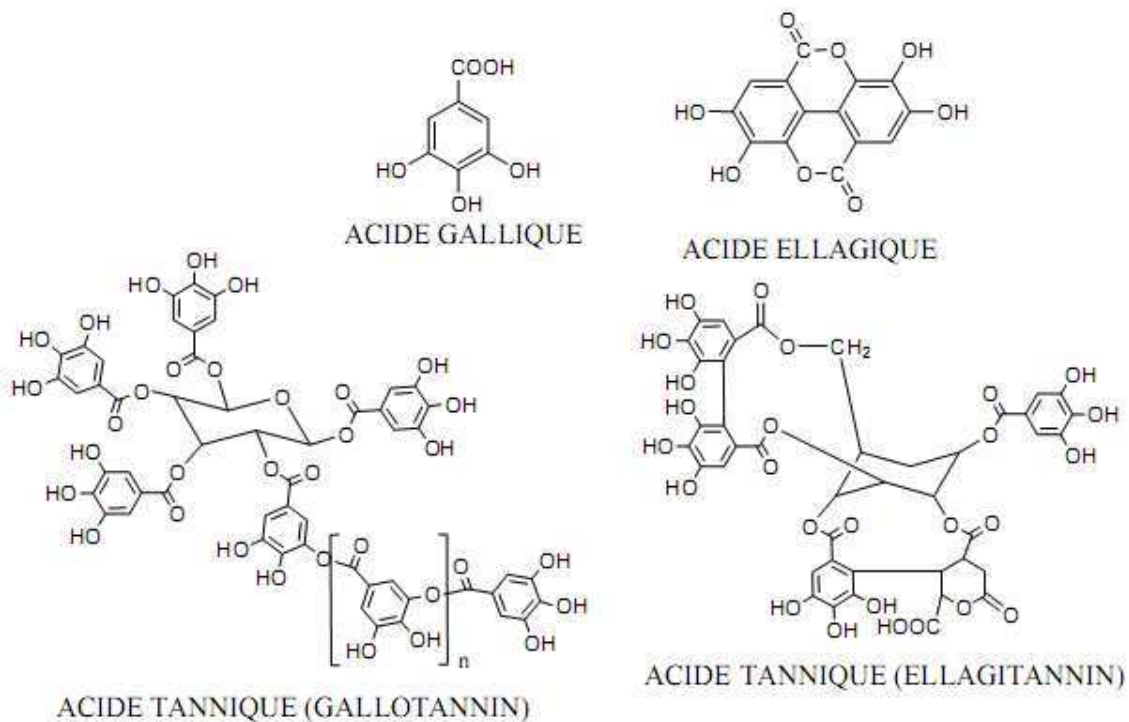


Figure 10 : Structure des tanins hydrolysables et les acides associés (Peronny, 2005).

II.4. Activité biologique et intérêt pharmacologiques des tanins

Les applications médicales des plantes à tanins découlent de leur affinité pour les protéines : ils ont un effet anti-diarrhéique, et par voie externe, ils imperméabilisent les couches superficielles de la peau, sont vasoconstricteurs et limitent la perte en fluides. Ces propriétés, ajoutées par ailleurs à leur effet antiseptique, en font des molécules intéressantes pour la régénération des tissus en cas de blessures superficielles ou de brûlures, et les rendent utilisables dans le traitement des diarrhées infectieuses (Okuda *et al*, 1983; Bruneton, 1999).

Les tanins ont des grandes capacités antioxydantes dues à leurs noyaux phénol. Les Taninshydrolysables et condensés sont 15 à 30 fois plus efficaces que les phénols simples (**Frutos et al., 2004**).

La consommation de plantes à tanins pouvait affecter la biologie de certaines espèces de parasites intestinaux en diminuant la production des œufs. De nombreuses études ont montrés l'effet antimicrobien des tanins sur différentes bactéries, virus et champignons (**Hatano et al., 2005**). Les tanins ont aussi des propriétés proches de celles des flavonoïdes : augmentation de la résistance capillaire, diminution de la perméabilité capillaire et stabilisation du collagène (**Bruneton, 1999**).

Les tanins contiennent de nombreux groupements hydroxyles (sur les noyaux phénoliques), ce qui leur permet de former des complexes insolubles avec les hydrates de carbone, des protéines et des ions métalliques. Ils se lient à la quasi-totalité des protéines solubles, donnant naissance à des polymères insolubles à pH et forces ioniques normaux. Cette réaction avec les protéines est à l'origine de nombreux effets biologiques des tanins, les enzymes complexées de cette façon montrent une réduction marquée de leurs activités (**Chung et al., 1998**). Les tanins peuvent également former des complexes avec d'autres polymères naturels comme les acides nucléiques et les polysaccharides (**Chung et al., 1998**).

III. Les saponosides

III.1. Définition

On entend par saponosides (mot latin « sapon », savon ; « saponaire », l'herbe à savon), des hétérosides à aglycones de structure stéroïde ou triterpénique qui tiennent une grande place parmi les substances d'origine végétale (**Robinet, 1951**).

III.1.2. Propriétés biologiques des saponosides

Les saponosides ont une activité expectorante, ils rendent un peu moussant la muqueuse des bronches inflammatoires et facilitent l'expectoration. De plus, ils sont de puissants hémolytiques, ils possèdent également des propriétés édulcorantes, largement utilisées dans l'industrie agro-alimentaire (**Bruneton, 1999**).

D'autre part les travaux de (**Ghedira, 2005**) ont mis en évidence l'activité antifongique de saponosidestriterpéniques extraits du lierre sur les levures et les dermatophytes. Dans un même ordre d'idée, les saponosides l' α -hédérine ont montré une activité anti tumorale et antibactérienne (**Ghedira, 2005**).

Les fonctions principales attribuées à ces polyphénols chez les végétaux sont la protection contre les pathogènes et les herbivores ainsi que la limitation des dommages dus aux radiations UV. Dans ce cas, ils agissent par effet d'écran et par effet antioxydant aussi (**Lebham, 2005**).

Tableau 1 : Activités biologiques des composés polyphénoliques (**Bahorun,1997**)

Polyphénols	Activité
Acides phénoliques (cinnamiques et benzïloques)	Antibacterienne Antifongique Antioxydante
Coumarines	Protectrice vasculaire et Antioedémeuse
Flavonoïdes	Antitumorale Anticarcinogène Anti-inflammatoire Hypotenseur et diurétique Antioxydante
Anthocyanes	Protectrice capillaro-veineux
Proanthocyanidines	Effets stabilisants sur le collagène Antioxydante Antitumorale Antifongique Anti-inflammatoire
Tanins gallique et cathéchiqes	Antioxydante

III. LES ALCALOÏDES

III.1. Définition

Les alcaloïdes sont des molécules d'origine naturelle. On les trouve principalement chez les végétaux, mais aussi chez les animaux et chez certains micro-organismes. Leur structure chimique de base est un hétérocycle azoté sauf pour quelques substances dans lesquelles l'azote est extra cyclique (c'est le cas de la colchicine et de l'éphédrine par exemple). Il existe plus de six mille alcaloïdes mais ce chiffre est en constante augmentation (**Judd et al., 2002**).

III.2. Propriétés biologiques des alcaloïdes

Les alcaloïdes forment un groupe hétérogène du point de vue de leur structure, de leurs propriétés et de leurs effets biologiques.

Ils agissent directement sur le système nerveux avec des effets sur la conscience et la motricité. L'action sur le système nerveux peut aller jusqu'à une action antispasmodique, et mydriatique, anesthésique locale ou analgésique et narcotique (**Bruneton, 1999**).

Les alcaloïdes sont aujourd'hui nommés d'après la plante qui les a fournis, toujours avec une terminaison en « ine ». D'une façon générale, les alcaloïdes sont amers et utilisés comme apéritifs (**Bruneton, 1999**).

Les alcaloïdes sont utilisés dans plusieurs médicaments, ils affectent chez l'être humain le système nerveux particulièrement les transmetteurs chimiques tels l'acétyl choline, norepinephrine, acide aminobutyrique (GABA), dopamine et la serotonine d'autres effets pharmacologiques sont attribués également aux alcaloïdes telles que l'effet analgésique (cocaïne), anti-cholinergique (atropine), anti-malaria (quinine), anti-hypertensive (résilpine), antitussive (codéine), stimulant centrale (caféine), dépressant cardiaque et diurétique narcotique (morphine), anti-tumeur et sympathomimétique (éphédrine) (**Badiaga,2011**).

I. L'ACTIVITE ANTALGIQUE ET ANTIPYRETIQUE

I.1. la douleur

La douleur est un phénomène dont la dualité rend souvent le praticien perplexe. Cette dualité est un phénomène manifeste à plusieurs égards. Du point de vue sémiologique, la douleur est un symptôme, un signal souvent salvateur car le premier à attirer l'attention sur un phénomène pathologique ; elle peut aussi, par son intensité et sa durée, devenir un véritable syndrome, retentissant sur les grandes fonctions organiques, capable à lui seul d'aggraver l'état du malade. (Maïga, 1989).

La Douleur a été définie comme une expérience sensorielle et émotive désagréable, associée à des lésions tissulaires présentes ou potentielles ou décrites comme telles. Les douleurs par excès de nociception proviennent d'un accroissement de l'information portée par les fibres fines, secondaires à une agression somatique ou viscérale ; elles relèvent d'un traitement par les analgésiques proprement dits (Maïga, 1989).

I.2. la fièvre

La fièvre est l'élévation de la température du corps au dessus de 38°5, qui habituellement est à 37° C.

À partir de 37.5° C, on parle seulement de fébricule.

A partir de 40° C, une fièvre doit être vraiment prise au sérieux.

Au delà de 41° C on peut parler d'hyperthermie maligne.

Soit elle est exogène donc venue de l'extérieur, ce qui est le cas du **coup de chaleur** , dans lequel c'est l'augmentation de la température extérieure ou l'incapacité que l'on a à se rafraîchir qui provoque la poussée de fièvre. (Yohan, 2013).

Soit elle est endogène, c'est à dire provoquée par notre organisme qui la déclenche en réaction à une agression comme une **infection**. L'intérêt majeur de ce système est de détruire les micro-organismes, car ceux-ci ne peuvent pas se développer en cas de température trop élevée du milieu dans lequel ils sont. Ils deviennent alors vulnérables à notre système de **défense** qui finit par les éliminer (Yohan, 2013).

I.3. Les antalgiques et les antipyrétiques

Ce sont des médicaments à action symptomatique qui atténuent ou abolissent les sensations douloureuses ou de la fièvre sans provoquer une perte de conscience ou une dépression des autres sensations. Ils constituent une famille hétérogène du point de vue chimique et pharmacologique (**Igor, 2003**).

Ils sont soit périphériques, agissant à l'endroit de la douleur, soit centraux, agissant sur le système nerveux central (dans le cas de la fièvre) (**Denis, 2010**).

I.4.Action antalgique et antipyrétique

I.4.1.Acide Acétyl-salicylique (AAS) ou Aspirine

L'aspirine ou acide acétylsalicylique ($\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$) est un médicament utilisé comme, analgésique antipyrétique. En effet, grippe, rhume, fièvre, migraine, douleurs diverses sont les maux que depuis plus de 100 ans elle permet de soulager. Ce médicament, déjà ancien, reste le plus vendu dans le monde. Il se présente sous forme d'un solide blanc, de point de fusion 133°C . La préparation de l'aspirine est présentée sous forme essentiellement de comprimés ou sachets (**Lechat et al, 1982**).

L'aspirine, comme les autres AINS, présente la propriété de diminuer la perception de la douleur par un mécanisme central encore mal connu. L'aspirine présente en outre, une activité antipyrétique. Cette dernière est parfois présente dans quelques antalgiques non AINS. Elle est en fait caractérisée par la possibilité qu'ont ces substances de ramener à la normale une température qui s'est élevée suite à une agression de l'organisme (infection virale ou bactérienne par exemple). Les symptômes sont la douleur, la chaleur, Ces symptômes sont accompagnés éventuellement de la perte de la fonction de l'organe affecté. Il est bien établi que ce n'est pas le processus causal (quelque soit son origine) (**Kadima, 2004**). L'action analgésique de l'aspirine s'exerce à la fois au niveau périphérique et au niveau central, mais les effets périphériques prédominent. Son action analgésique est habituellement associée à l'action antipyrétique. Toutes ces actions sont produites par l'inhibition de l'action des cyclooxygénases, responsables de la production des prostaglandines (**Neal, 2003**)

I.4.1.1.L'action antalgique de l'AAS

L'action antalgique, antipyrétique de l'AAS s'explique principalement par un mécanisme périphérique. En injectant de la bradykinine comme stimulus dans l'artère splénique, l'administration d'AAS prévient l'apparition de la décharge de potentiels afférents au niveau du nerf splanchnique qui est normalement évoquée par ce stimulus chimique.

Les études sur le rôle des prostaglandines apporteront d'autres précisions. **(Neal, 2003)**

La prostaglandine E1 contribuerait à la douleur de l'inflammation en sensibilisant les terminaisons nerveuses afférentes à l'action algogène d'autres médiateurs libérés dans le foyer inflammatoire, comme la bradykinine ou l'histamine **(Rainsford, 1984)**.

L'AAS qui inhibe la synthèse des prostaglandines s'opposerait à cette sensibilisation en exerçant ainsi un effet antalgique modéré. Une telle explication de l'action des salicylés n'est concevable que dans le cas de douleurs associées à une lésion tissulaire entraînant la libération de facteurs de l'inflammation. **(Neal, 2003)**

La douleur ne constituant qu'un des symptômes de l'inflammation, on ne peut donc assimiler l'effet antalgique à un effet anti-inflammatoire. D'ailleurs certains antalgiques antipyrétiques (Dérivés du para amino phénol) sont pratiquement dépourvus d'activités antiinflammatoires **(Rainsford, 1984)**.

II. L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

II.1.L'inflammation

La réponse inflammatoire est une réponse adaptative engendrée en réponse à des stimuli nocifs telle qu'une infection ou une agression tissulaire. Elle nécessite une régulation fine, généralement bénéfique, elle conduit à l'élimination d'éventuels pathogènes et au retour à l'homéostasie du tissu lésé. Une régulation défectueuse peut engendrer des dommages irréversibles. Une réponse insuffisante conduit à une immunodéficience pouvant entraîner une infection secondaire ou même un cancer. Exacerbée, au contraire, elle augmente la morbidité et la mortalité dans des pathologies comme l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou encore le diabète. Mal contrôlée, l'inflammation peut s'étendre au reste de l'organisme *via* la circulation sanguine. Elle peut alors conduire à des dommages tissulaires irréversibles locaux

ou généralisés, parfois à un choc septique entraînant dans les cas les plus graves le décès (Nathan, 2002 ; Barton, 2008).

II.2.L'inflammation aigue

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Charles *et al*, 2010). L'inflammation aigue se constitue en trois phases :

II.2.1.Phase vasculaire

Il s'agit d'une vasoconstriction artériolaire, très brève de quelques secondes. Elle est due à l'action du système sympathique, et est très rapidement ressentie puisque douloureuse, expliquée par la libération d'histamine, de sérotonine et de kinine, l'excitabilité des terminaisons nerveuses en est la conséquence et va conforter le processus douloureux. Cette constriction n'est pas innocente sur les plaquettes présentes dans la circulation, laquelle est perturbée. Ces plaquettes vont alors s'activer. Très vite à cette vasoconstriction, va faire suite une vasodilatation des vaisseaux sanguins. Le débit local est augmenté et la perméabilité des capillaires est exacerbée, ce qui explique l'extravasation des cellules sanguines (diapédèse). Ce qui explique en partie la constitution de la chaleur et de la rougeur. La migration des cellules s'accompagne d'un transfert de plasma qui crée l'œdème.

II.2.2.Phase cellulaire (recrutement des leucocytes)

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. Les premiers sur place (environ 6 heures) sont les polynucléaires. Le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules monocytes. Parmi celles-ci, les macrophages ont pour fonction d'assurer la détersion grâce à leur capacité de phagocytose. Il s'y associe des lymphocytes et des plasmocytes qui participent à la réponse immune spécifique de l'antigène (Nathan, 2002).

L'afflux des cellules, fait que celles-ci vont d'abord se marginaliser sur le site de l'agression en environ 30 minutes. C'est à ce moment qu'on pourra constater « in situ » la présence de polynucléaires neutrophiles, lesquelles sont plaqués le long des cellules endothéliales de l'endroit concerné. Ces cellules vont traverser la paroi, grâce à de nombreux facteurs attractants comme l'IL8, C5a et LTB4 (**Figure 11**). Ces cellules vont en effet ingérer les éléments lésés. Cette fonction n'est pas simple. Elle repose sur la dégranulation des composants internes de la cellule. Ceci conduit à la sécrétion des protéases (élastase et collagénase), et la libération des radicaux libres. Les PMNs vont contribuer à l'éradication des corps étrangers (s'il y a lieu) ou des tissus lésés (en cas de traumatisme par exemple). Dans ce type de situation, la réaction va s'arrêter mais ceci n'est pas toujours le cas et les macrophages dont le pouvoir phagocytaire est important, vont intervenir. Ceci constitue le passage de la réaction inflammatoire proprement dite à la réaction immunitaire et la mise en place des processus inhérents (**Charles et al, 2010**).

II.2.3.Phase de résolution

La phase de résolution, dite de réparation, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les PMNs, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages.

Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus 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**).

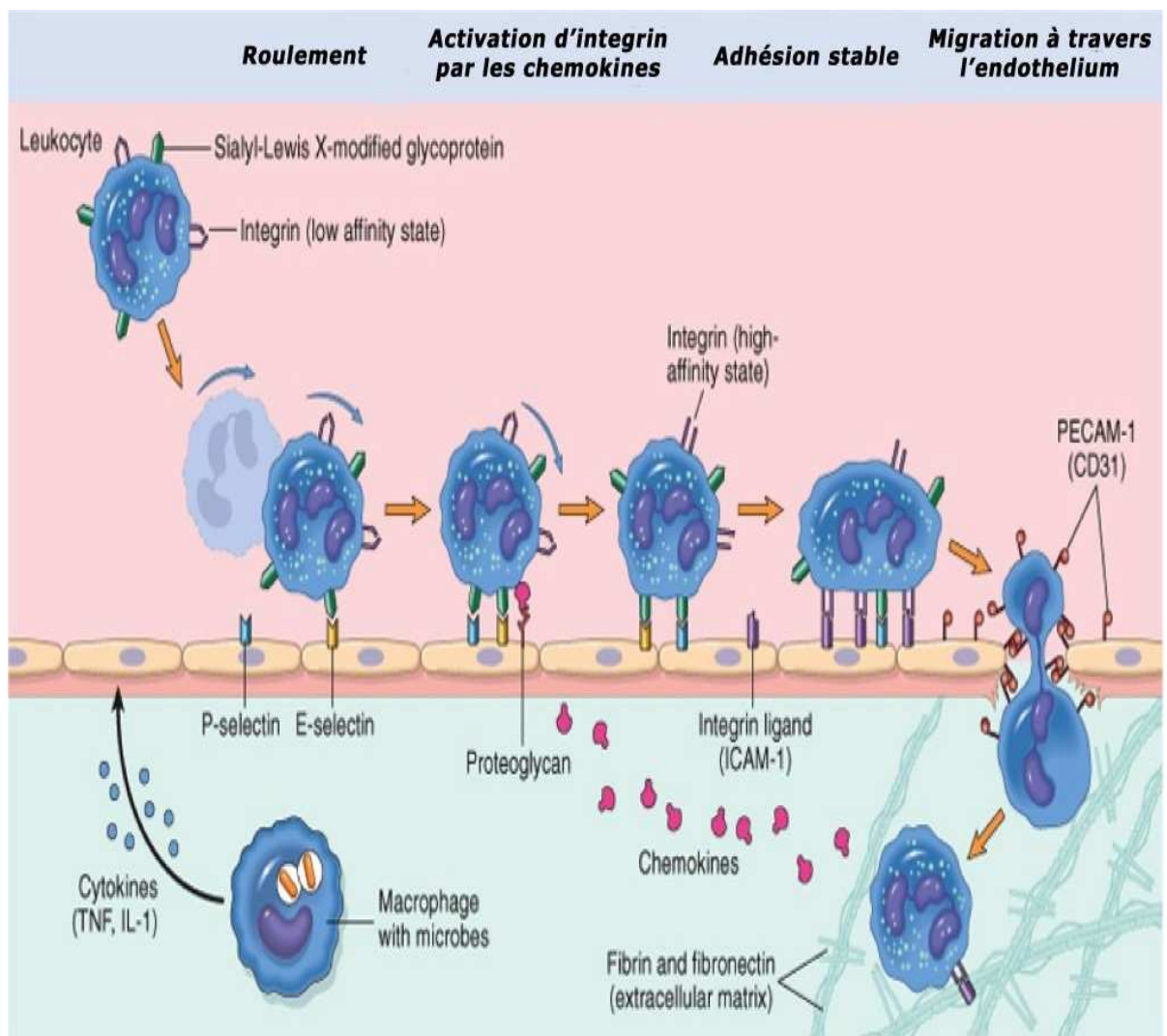


Figure 11 : Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins (**Kumar et al, 2007**).

II.3.L'inflammation chronique

Morphologiquement, l'inflammation chronique est définie par la présence de lymphocytes, macrophages, et plasmocytes dans les tissus. Dans de nombreux cas, la réponse inflammatoire chronique peut persister pendant de longues périodes (plusieurs mois ou années). Elle est considérée comme être causé par l'engagement persistant des réponses de l'immunité innée et acquise, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, rejet de l'allogreffe chronique, dans la beryllose, et dans l'inflammation granulomateuse. Il est prouvé que les macrophages dans ces lésions produisent une série de médiateurs pro-inflammatoires qui activent les fibroblastes pour fixer le collagène et activer les autres macrophages et

lymphocytes pour libérer des médiateurs responsables des réponses inflammatoires (Charles *et al*, 2010).

II.4. les anti-inflammatoires

Ce sont des médicaments qui limitent l'amplitude et la durée des réactions inflammatoires. Ils atténuent les signes de l'inflammation.

Il existe deux types d'anti-inflammatoire :

- Cortisone et corticoïdes : la cortisone est naturellement sécrétée par les surrénales. Les corticoïdes sont des dérivés de la cortisone, beaucoup plus actifs que celle-ci ;
- AINS : synthétique n'ayant pas la structure chimique de la cortisone (non stéroïdien).

Les autres anti-inflammatoires ont des propriétés limitées (Maxilase, Extranase ...) (Weill *et al*, 2003).

Tableau 2 : Exemples de plantes médicinales anti-inflammatoires (Weill *et al*, 2003).

Nom scientifique	Famille	Partie utilisée	Nom commun	Utilisation
<i>Inula viscosa</i>	<i>Asteraceae</i>	Partie fleurie et feuilles	Inule visqueuse	Troubles gastrododénaux, douleurs rhumatismales
<i>Malva sylvestris</i>	<i>Malvaceae</i>	Feuilles	Mauve	Antalgique, anti-oxydant
<i>Helleborus orientalis</i>	<i>Ranunculaceae</i>	Racines	Lenten-rose	Oedème, douleurs rhumatismales

III.EFFET HEPATO-PROTECTEUR

III.1.Généralité

Le foie est l'un des principaux organes du corps humain et est essentielle pour le métabolisme et l'excrétion des toxines. Comme les maladies du foie ou des maladies hépatiques, sont quelques-unes des maladies les plus mortelles dans le monde d'aujourd'hui, le maintien d'un foie en bonne santé est important. Alors que la médecine moderne ne propose plus à atténuer les problèmes hépatiques, plusieurs plantes trouvées dans le monde entier sont largement reconnues pour leurs propriétés hépatiques et sont souvent utilisés dans les

médecines traditionnelles pour réguler l'homéostasie du corps. Ces plantes présentent souvent des différentes formes d'activité hépatoprotective. (**Gruchalla, 2000**)

III.2.L'hépatotoxicité

III.2.1.Définition

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments) de provoquer des dommages au foie. La toxicité au foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation de gras dans le foie. Le foie est un organe important car il permet à notre organisme d'éliminer les substances nuisibles auxquelles nous sommes quotidiennement exposés (**Rachel, 2009**).

De nombreux médicaments peuvent induire des atteintes hépatiques de présentations cliniques très variables, qui dans les cas les plus sévères peuvent nécessiter une transplantation hépatique ou entraîner le décès du patient (**Larrey, 2003**), (**Mégarbane *et al.*, 2007**). De plus, les hépatites médicamenteuses peuvent obliger les industries pharmaceutiques à arrêter les essais cliniques ou la commercialisation des molécules actives pour lesquelles le rapport bénéfice risque est défavorable, pouvant alors provoquer des pertes financières importantes. Une étude rétrospective récente indique que le risque d'hépatotoxicité d'un médicament est significativement augmenté lorsque la dose quotidienne administrée est supérieure à 50 mg ou lorsqu'il subit un métabolisme hépatique important (**Lammert *et al.*, 2009**).

III.2.2.Mécanismes d'action

Notre organisme est fondamentalement xénophobe, et pour se protéger des étrangers, il a développé deux systèmes de défense : d'une part le système du cytochrome P450 (CYP450), et de l'autre le système immunitaire. Bien que ces deux systèmes accomplissent bien leur tâche la plupart du temps, ils sont également responsables de nombreux effets indésirables hépatotoxiques de médicaments. Le système P450 peut fabriquer des «bombes» réactives moléculaires qui attaquent les lipides insaturés, les protéines et l'ADN, et une réponse immunitaire à un épitope modifié par un médicament peut provoquer la lyse des cellules. La cellule a plusieurs dispositifs de défense pour se protéger contre des métabolites réactifs

potentiellement toxiques. La production d'un métabolite réactif peut entraîner une inactivation suicidaire du CYP450, et le processus est interrompu. Le métabolite toxique peut en outre être détoxifié dans de nombreuses situations, avant qu'il provoque des dégâts dans la cellule. La production de conjugués au glutathion, puis leur transport dans la bile, et l'hydrolyse d'époxydes réactifs, tels qu'ils sont produits à partir de la phénytoïne et de la carbamazépine par exemple, sont de tels mécanismes de détoxication. Les métabolites oxydés réactifs, qui s'accumulent après métabolisme de plusieurs médicaments, peuvent être inactivés par des super oxydes dismutases et glutathion-peroxydases. Les radicaux libres produits lors de la métabolisation des xénobiotiques, peuvent être absorbés par la vitamine E, l'acide ascorbique et d'autres capteurs de radicaux, avant que le dégât se propage à toute la cellule. Et il y a finalement des mécanismes de réparation de l'ADN endommagé (Kaplowitz, 2000).

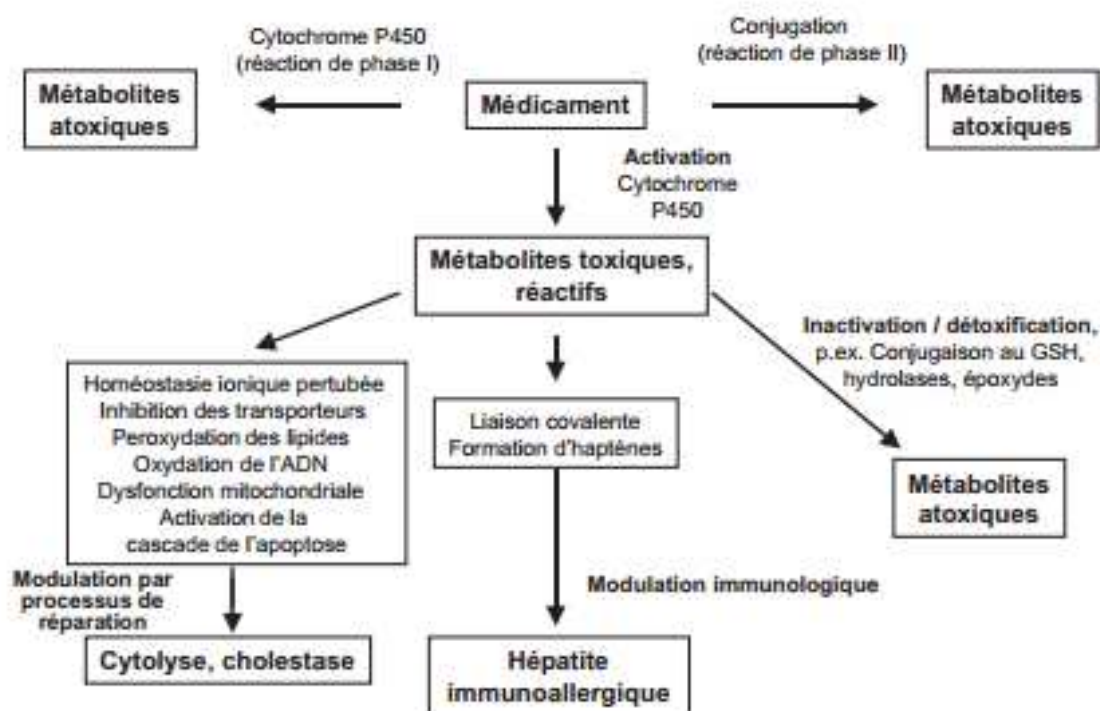


Figure 12 : Etapes métaboliques et immunologiques des hépatopathies toxiques médicamenteuses (Russmann *et al*, 2002).

III.4.2.3. Les hépatoprotecteurs

III.4.2.3.1. Vitamine E

La vitamine E est le nom commun utilisé pour toutes les molécules possédant des activités biologiques identiques à celles de la famille des tocophérols. La forme naturelle de la vitamine E inclut quatre tocophérols isomères α , β , γ , σ avec une activité antioxydante variable. L' α -tocophérol est la forme la plus active de la classe des tocophérols. Sa structure moléculaire comporte une extrémité hydrophile et une extrémité hydrophobe. Lors de l'initiation de la peroxydation lipidique, suite à une attaque radicalaire, l' α -tocophérol, connu comme inhibiteur de la propagation de la peroxydation lipidique, cède son hydrogène situé dans le noyau phénolique, réduisant ainsi le radical RO_2^{\cdot} (Singh *et al*, 2005).

III.4.2.3.2. Vitamine C

La vitamine C (acide ascorbique) n'est pas synthétisée par l'organisme. Elle est hydrosoluble à la concentration physiologique. La vitamine C empêche l'oxydation des LDL produites par divers systèmes générateurs d'espèces réactives de l'oxygène (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase). Lors de son oxydation en acide déhydroascorbique, elle prend une forme radicalaire intermédiaire (radical ascorbyl) qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée (Singh *et al*, 2005)

IV. L'ACTIVITE ANTI-RADICALAIRE

IV.1. Les radicaux libres dans les systèmes biologiques

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se produire dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de ces composés qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule (Cooper, 1997).

IV.1.2. Définition

Un radical libre est tout atome, groupe d'atomes ou molécules possédant un électron non apparié (célibataire), sur leur orbitale externe. Il s'agit d'espèces chimiques très réactives

qui cherchent dans leur environnement un électron pour s'apparier (pour former une liaison chimique) (Passwater, 1997 ; Jadot, 1994).

L'appellation espèces oxygénées réactives (EOR) inclut les radicaux libres de l'oxygène ou radicaux primaires (radical superoxyde, radical hydroxyle, monoxyde d'azote, etc...) mais aussi certains dérivés réactives non radicalaires dont la toxicité est plus importante tels que l'oxygène singulier, le peroxyde d'hydrogène et le peroxyde nitrite peuvent être des précurseurs de radicaux libres (Cooper, 1997).

Tableau 3 : Les principales espèces oxygénées réactives générées dans les systèmes biologiques (Bartosz, 2003 ; Jadot, 1994).

Nom	Symbole
Anion superoxyde	$O_2^{\cdot-}$
Radical hydroxyle	OH^{\cdot}
Monoxyde d'azote	NO^{\cdot}
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Acide hypochlorique	$HOCl$
Oxygène singulier	1O_2
Peroxyde nitrite	$ONOO^-$
Radical alcoxy	RO
Radical peroxy	ROO

L'instabilité des espèces oxygénées réactives rend difficile leur mise en évidence au niveau des différents milieux biologiques. Leurs constantes de vitesse réactionnelle varient selon leurs natures (Bonfont *et al.*, 2003). La durée de vie des espèces oxygénées réactives est extrêmement très courte de la nano à la milli seconde (Lehucher *et al.*, 2001).

En effet, la toxicité des espèces oxygénées réactives n'est pas nécessairement corrélée avec leur réactivité, dans plusieurs cas des espèces peu réactives peuvent être à l'origine d'une grande toxicité en raison de leur demie vie longue qui leur permet de se diffuser et gagner des locations sensibles où elles peuvent interagir et causer des dommages à longue distance de leurs sites de production (Kohen *et Nyska*, 2002). Les radicaux libres sont principalement produits par des sources endogènes, telles que les chaînes de transport d'électron, les peroxysomes et le système de cytochrome P-450 (Lehucher *et al.*, 2001).

IV.1.3. Implications pathologiques des espèces oxygénées réactives

Ces radicaux sont responsables de l'altération de l'ADN, du vieillissement cellulaire, et de diverses pathologies allant de l'athérosclérose au cancer tout en passant par les maladies inflammatoires, cardiovasculaires, neuro-dégénératives et le diabète (**Cadenas et Packer, 2002**).

IV.1.4. Stress oxydant et ses conséquences biologiques

Le stress oxydatif réfère à une perturbation dans la balance métabolique cellulaire durant laquelle, la génération d'oxydants accable le système de défenses antioxydantes, que ce soit par une augmentation de la production d'oxydants et/ou par une diminution des défenses antioxydantes.

Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, citons la surproduction endogène d'agents prooxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (tabac, alcool, médicaments, rayons gamma, rayons ultraviolets, herbicides, ozone, amiante, métaux toxiques). L'accumulation des espèces oxygénées réactives a pour conséquence l'apparition de dégâts cellulaires et tissulaires souvent irréversibles dont les cibles biologiques les plus vulnérables sont les protéines les lipides et l'acide désoxyribonucléique (**Smirnoff, 2005**).

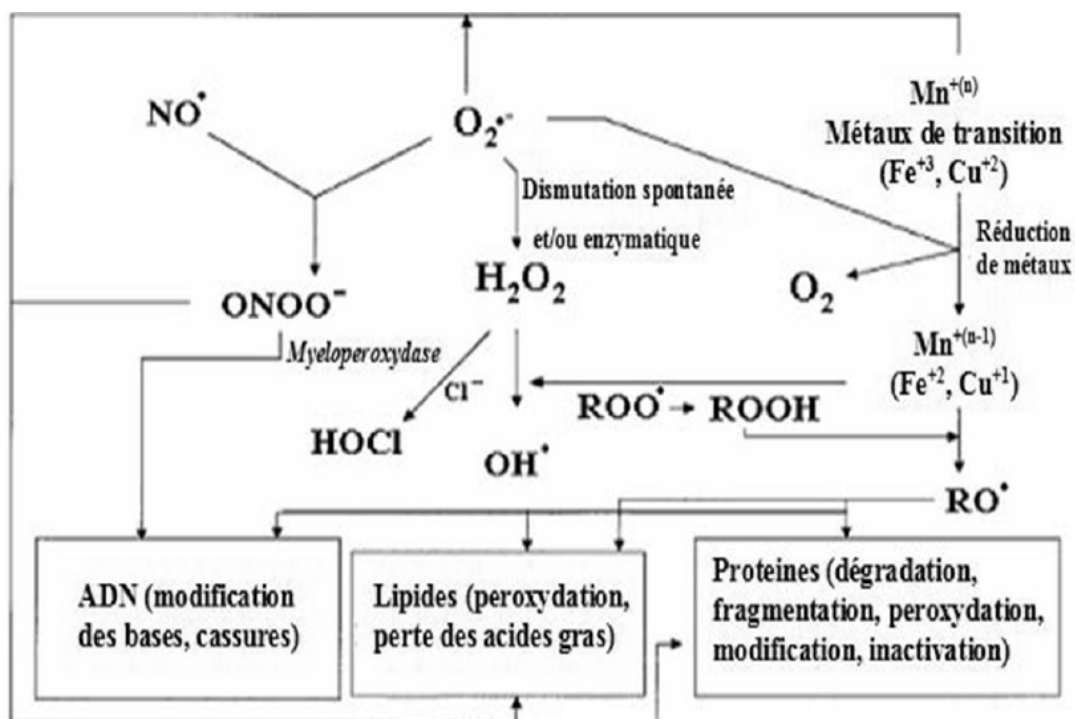


Figure 13 : Cibles biologiques et endommagement oxydatifs induits par les espèces oxygénées réactives (Kohen et Nyska, 2002).

IV.2. Les antioxydants

Pour échapper aux conséquences du stress oxydant, il est nécessaire de rétablir l'équilibre oxydant / antioxydant afin de préserver les performances physiologiques de l'organisme. Les antioxydants font actuellement l'objet de nombreuses études car, en plus d'un intérêt certain dans la conservation des denrées comestibles, ils pourraient s'avérer utiles dans la prophylaxie et le traitement des maladies dans lesquels le stress oxydant est incriminé. Les risques et les effets néfastes des antioxydants synthétiques utilisés comme additifs alimentaires ont été questionnés au cours des dernières années et la nécessité de les substituer par des antioxydants naturels, issus de plantes médicinales, est apparente.

Le maintien d'un niveau non cytotoxique des espèces oxygénées réactives est assuré par des systèmes d'antioxydants (Shahidi, 1997).

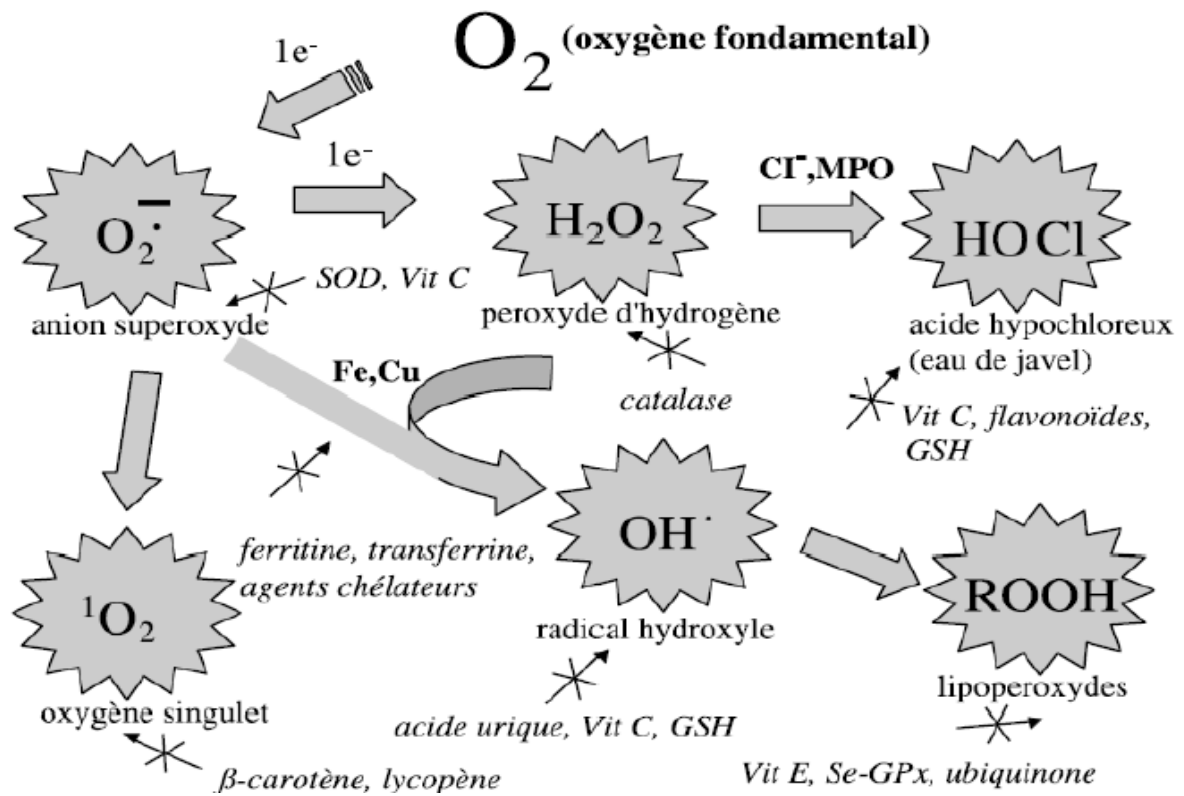


Figure 14 : Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les systèmes de défenses antioxydants (Milbury *et* Richer, 2008).

***Partie2* : Matériels et méthodes.**

Chapitre1 : Etude phytochimique.

Chapitre2 : Etude pharmacologique.

LES OBJECTIFS

- ❖ Identifier les différents groupes chimiques présents dans les feuilles de *Onopordum acanthium* et des tiges de *Spartium junceum* ;
- ❖ Déterminer l'activité analgésique des extraits butanolique des feuilles d'*Onopordum acanthium* et des tiges de *Spartium junceum* ;

I. MATERIELS

I.1.MATERIEL VEGETAL

I.1.1.Récolte de la plante

Les feuilles de la plante de *Onopordum acanthium* et les tiges de *Spartium junceum* identifiés par le Pr BENAYACHE [laboratoire de valorisation des ressources naturelles Université de Constantine 1] ont été récoltés pendant la période du mois de mai 2012 de Daïra de Elhamma ,la wilaya de Khenchela (Algérie), et de Ain Smara ,la wilaya de Constantine(Algérie) respectivement.

Ces parties ont été nettoyées et stockées à température ambiante à l'abri de la lumière. Après séchage, la partie comestible a été broyée pour obtenir une poudre fine, qui a servi pour la préparation des différents extraits.

I.2.MATERIEL ANIMAL

Des rats mâles et femelles, *Albinos Wistar* pesant entre 150 et 180g, ont été utilisés lors de l'étude *in vivo*. Ces animaux ont été procurés auprès de l'Institut Pasteur d'Alger. Les animaux ont été placés dans des cages en polypropylène où ils ont accès libre à l'eau et à l'alimentation où la température moyenne varie entre 20-25°C, avec un cycle photopériodique de 12 heures de lumière/obscurité. Chacune porte cinq rats du même sexe. Les animaux ont bénéficiés d'une période d'adaptation de 1 mois avant leur utilisation.

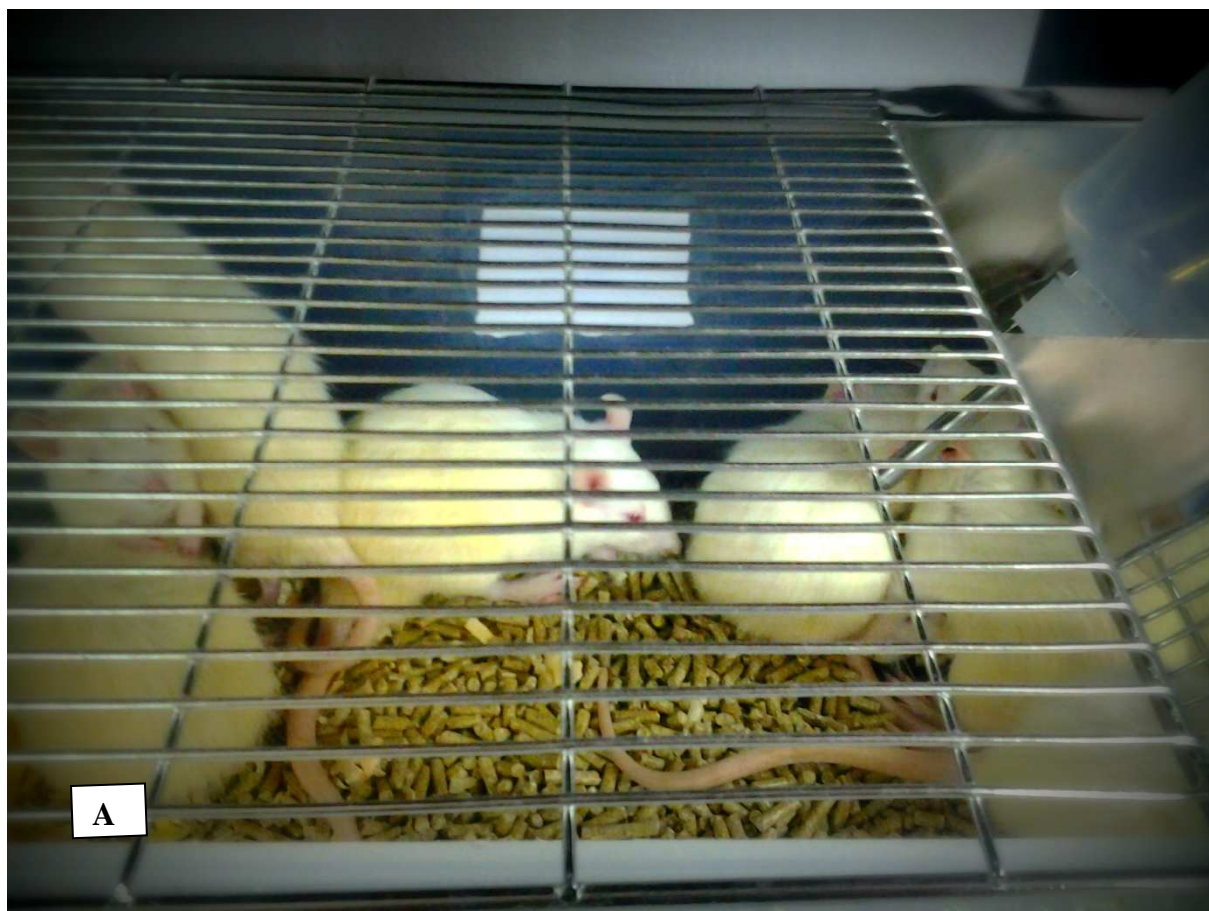


Figure 15 : les rats dans des cages en polypropylène (A) et le marquage, la numérotation pour les rats (B) (Hani et Abdessalam ; 2015)

II. METHODES

II.1.Extraction et préparation des extraits :

L'extrait méthanolique des feuilles d'*Onopordum acanthium* et les tiges de *Spartium junceum* ont été préparés selon la méthode de **Tadeg et ses collaborateurs (2005)**. Les feuilles d'*Onopordum acanthium* et les tiges de *Spartium junceum* broyées sont mises à macérer dans un mélange méthanol/eau (8:2 V/V). L'extrait hydro-alcoolique est récupéré dans un premier temps après filtration du mélange. Le méthanol est ensuite éliminé du filtrat par évaporation sous pression réduite dans un rotavapor (BUCHI) à une température de 40°C. L'extrait obtenu a été conservé au congélateur jusqu'à son utilisation. **(figure16)**

L'extrait méthanolique obtenu est dilué avec de l'eau distillée à raison de 200 ml pour 100 g d'extrait, on laisse la solution au repos une nuit puis filtre. Après filtration, la solution a subi des extractions successives de type liquide-liquide en utilisant des solvants de polarité croissante en commençant par l'éther de pétrole, le chloroforme puis l'acétate d'éthyle et nous terminons par le n-butanol. Chaque extraction est répétée trois fois sauf avec l'acétate d'éthyle. Le protocole d'extraction est résumé dans **la Figure17**.

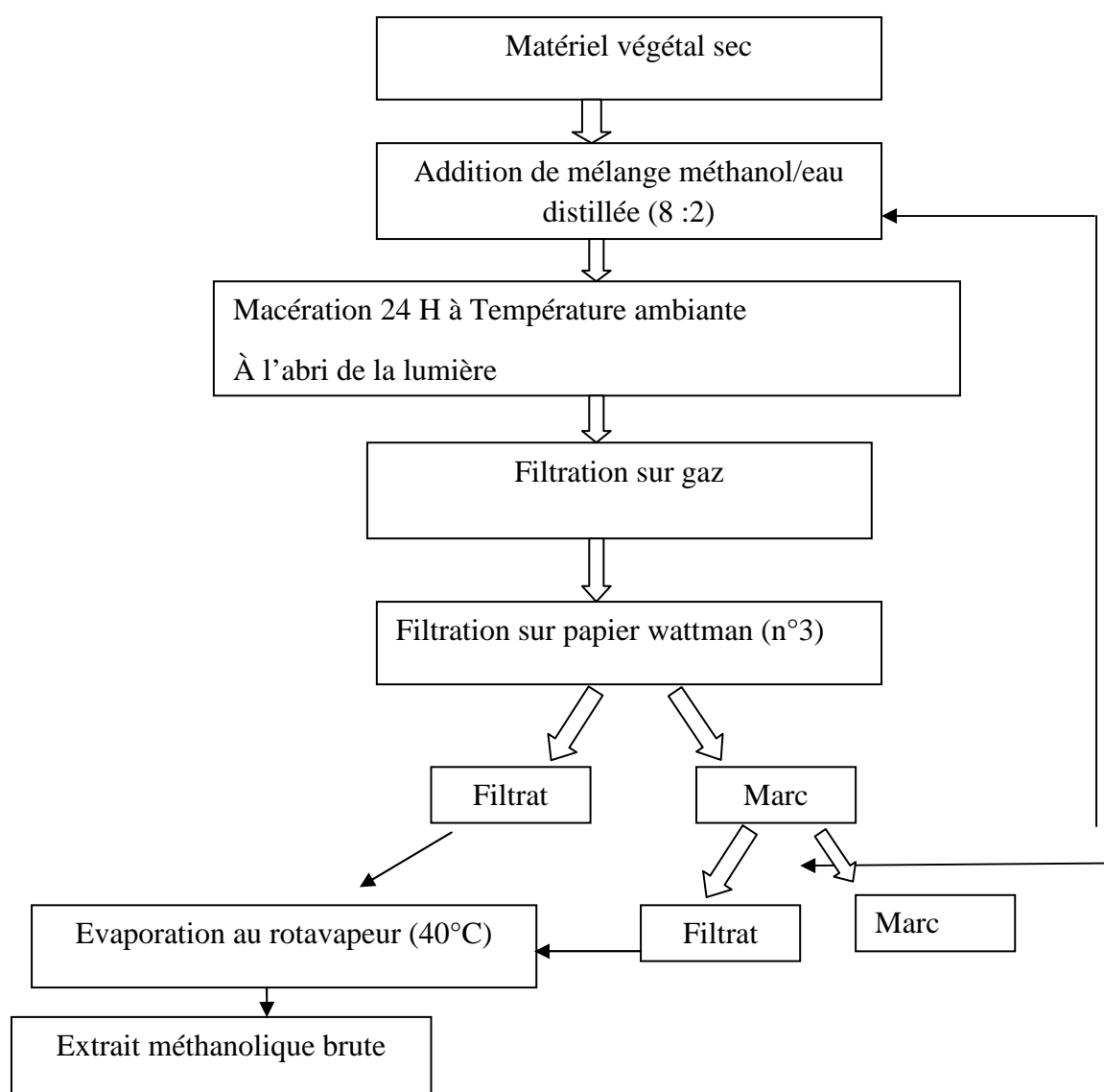


Figure 16: protocole d'extraction des métabolites secondaires. (Tadeg *et al.* , 2005)

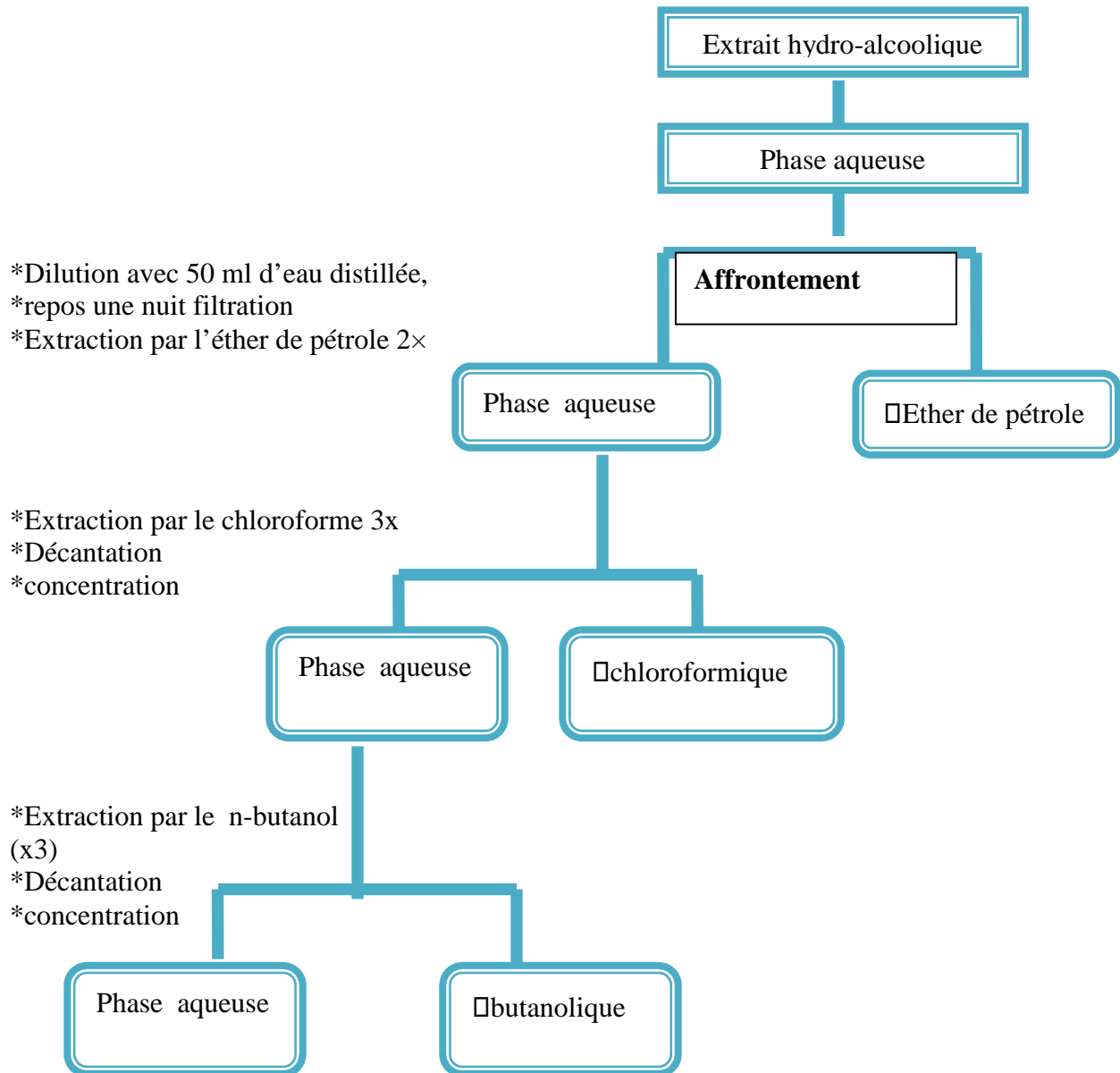


Figure17: Protocole d'extraction liquide-liquide des différentes phases. (Tadeg *et al.*, 2005)



Figure 18 : rotavapeur (Hani et Abdessalam, 2015).

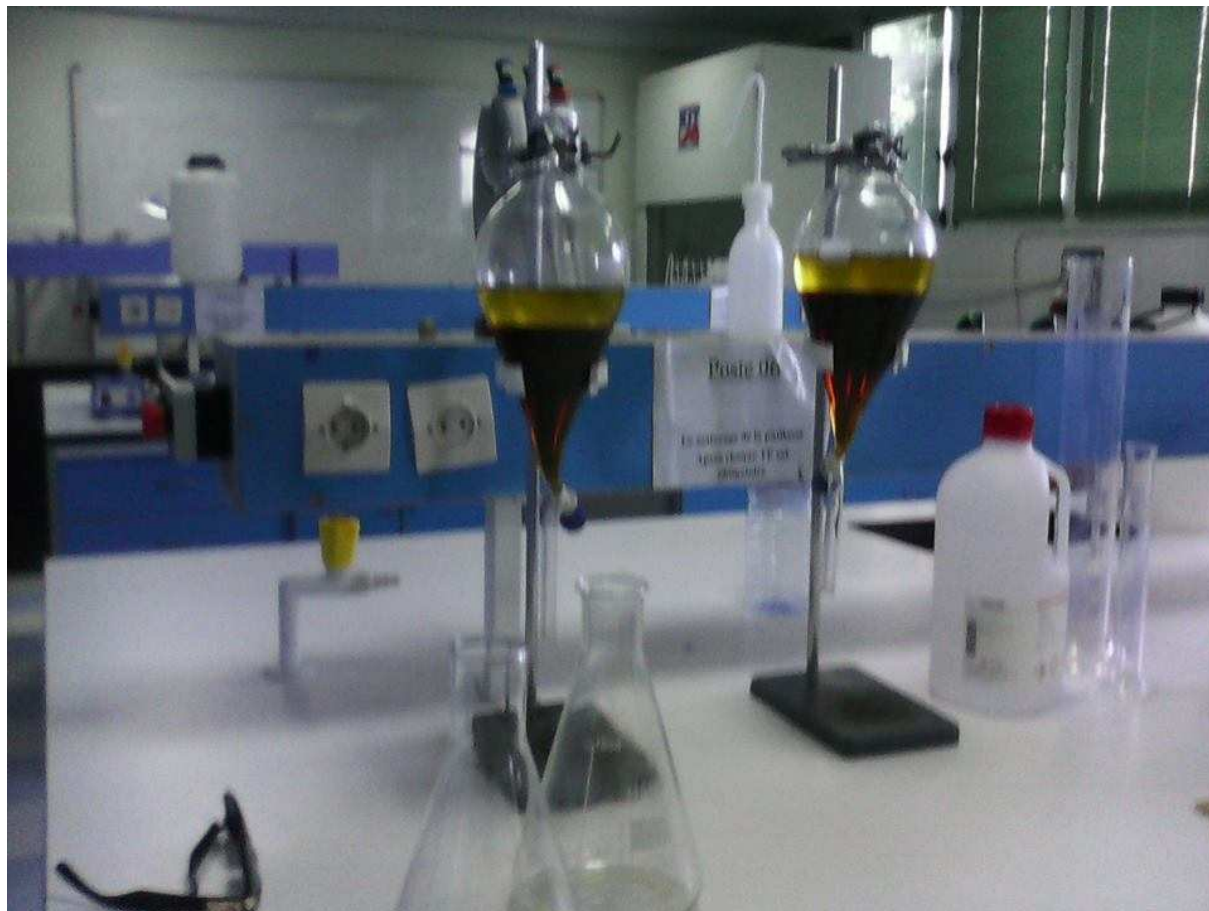


Figure 19 : méthode d'extraction liquide-liquide de la phase butanolique ((Hani et Abdessalam, 2015)

II.1.1.Calcul du rendement

Le rendement de l'extrait est le rapport entre le poids de l'extrait et le poids de la plante sèche. Le rendement, exprimé en pourcentage est calculé par la formule suivante:

$$R = 100m/m_0$$

Où :

R: est le rendement en %.

m: est la masse de l'huile essentielle.

m₀: est la masse de la plante.

II.2. Screening chimique

II.2.1 Les flavonoïdes : test de Shinoda

L'extrait (0,1 g) a été dissout dans 3 ml de méthanol. 0,05 g de copeau de magnésium et 4 gouttes d'acide sulfurique y ont ensuite été ajoutés. Le développement de la couleur orange a indiqué la présence des flavonoïdes. **(Bruneton, 1999)**

II.2.2 Les alcaloïdes :test de Mayer

Cent milligrammes d'extrait ont été introduits dans un tube à essai contenant 3 ml d'acide sulfurique 1%. L'ensemble a été porté à ébullition au bain-marie (100°C) pendant 5 min. Après refroidissement et filtration, 5 gouttes de réactif de Meyer ont été ajoutées. La formation d'un précipité blanc a indiqué la présence des alcaloïdes.**(Bruneton, 1999)**

II.2.3 Les triterpènes et les stéroïdes : test de Liebermann-Burchard

Cent milligrammes d'extrait ont été dissouts dans 3 ml de chloroforme et 4 gouttes d'anhydride acétique et d'acide sulfurique concentré y ont été ajoutées. La formation d'une phase supérieure rouge-violacé a indiqué la présence des triterpènes, alors que le développement d'une coloration bleue à l'interface a indiqué la présence des stéroïdes. **(Bruneton, 1999)**

II.2.4 Test des composés phénoliques

L'extrait (0,1 g) a été dissout dans 3 ml d'éthanol et 5 gouttes de FeCl_3 y ont été ajoutées. Le développement de la coloration verdâtre a indiqué la présence des phénols. La présence des composés phénoliques a été marquée par l'apparition de la coloration bleue-verdâtre.**(Bruneton, 1999)**

II.2.5 Test des saponines

Cent milligrammes d'extrait ont été introduit dans un tube à essai contenant 5 ml d'eau et l'ensemble a été chauffé pendant 5 min. Après refroidissement et filtration, 10 ml de filtrat ont été introduits dans un second tube à essai et agités pendant 1 min. Après 15min de repos,

l'épaisseur de la mousse a été mesurée à l'aide d'une règle graduée. Une hauteur de mousse d'au moins un centimètre a indiqué la présence des saponines. **(Bruneton, 1999)**

II.2.6 Test des tannins

Cent milligrammes d'extrait ont été dissouts dans 5 ml d'eau distillée et la solution a été chauffée pendant 5 min. Après refroidissement et filtration, 4 gouttes de chlorure de fer 0,5% ont été ajoutés à 2 ml de filtrat. La présence des tannins a été indiquée par la formation d'un précipité bleu. **(Bruneton, 1999)**

II.2.7 Test des anthraquinones

L'extrait (0,1 g) a été ajouté à 4 ml du mélange éther-chloroforme (1:1 v/v). La solution ainsi obtenue a été traitée avec 4 ml de soude 10% et l'apparition d'une coloration rouge a indiqué la présence des anthraquinones. **(Bruneton, 1999)**

II.2. 8 Test des anthocyanines

L'extrait (0,1 g) a été ajouté à 5 ml d'une solution d'acide sulfurique 1%. L'apparition d'une coloration orange a montré la présence des anthocyanines. **(Bruneton, 1999).**

II.2.9 Test des coumarines

Cent milligrammes d'extrait ont été dissouts dans 3 ml de méthanol contenu dans un tube à essais, puis le tube a été recouvert d'un morceau de papier imbibé d'une solution de soude 10%. L'absence de la fluorescence jaune-vert à l'UV (254 nm) a révélé l'absence des coumarines.**(Bruneton, 1999).**

I.LES TESTS IN VIVO

I.1.Activité analgésique

I.1.1.Méthode d'étude de l'activité analgésique

Principe

Cette étude a été réalisée selon la méthode de **Koster *et al.*,1959**. Elle consiste à induire une action d'un algogène (l'acide acétique 1%) par voie intrapéritonéale. Cette injection induit une sensation de douleur qui se manifeste chez le rat par un mouvement d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale, appelés crampes abdominales. L'effet analgésique est apprécié par le dénombrement de ces crampes pendant 30 min après l'injection de l'agent algogène.

Pour chaque essai de l'activité analgésique, trois lots de six souris ont été utilisés. Ces souris sont de même sexe et ont été mises à jeun 16 heures avant l'essai.

Protocole

Lot témoin : Les rats de ce lot reçoivent la solution véhicule (eau physiologique) 20minutes avant l'injection de l'acide acétique (1%) par voie *ip*.

Lot référence : Les animaux de ce lot ont été traités par voie orale avec un analgésique (l'Aspégic500 mg/ Kg.) 30 minutes avant l'injection *ip* de l'acide acétique.

Lots : 3, 4, 5 et 6 : Les animaux reçoivent, par voie orale l'extrait ***Onopordum acanthium*** à différentes doses 100, 300, 600, 900mg/kg respectivement 30 minutes avant l'injection de l'acide acétique.

Lots : 7, 8, 9 et 10: Les animaux reçoivent, par voie orale l'extrait ***Spartium junceum***, à différentes doses 100, 300, 600, 900mg/kg respectivement 30 minutes avant l'injection de l'acide acétique.

Le pourcentage d'inhibition des crampes est calculé selon la formule suivante :

% d'inhibition des crampes = [Moyenne témoin – Moyenne essai] / Moyenne témoin.



Figure 20 :l'injection intra-péritonéale de l'acide acétique (1%) (Hani et Abdesslam, 2015)

I.2.2.Analyse statistique

L'analyse statistique des résultats est réalisée par comparaison de chaque lot d'animaux traités par rapport aux témoins en utilisant le test t de Student.

Partie 3 : résultats et discussion

Chapitre1 : résultats.

Chapitre2 : discussion.

I. TESTS PHYTOCHIMIQUES

I.1. Criblage phytochimique

Les tests phytochimiques consistent à détecter les différentes familles de composés qui existent dans les feuilles d'*Onopordum acanthium* et les tiges de *Spartium junceum*, par des réactions de précipitation ou de coloration, en utilisant des réactifs spécifiques à chaque famille de composés, les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau 4**.

Tableau 4 : Résultats des tests phytochimiques d'extraits méthanoliques et butanoliques des feuilles d'*Onopordum acanthium* et les tiges de *Spartium junceum*.

Les composées	Réaction, réactif	l'extrait MeOH(O.a)	l'extrait MeOH (S.j)	L'extrait BuOH(O.a)	L'extrait BuOH(S.j)
Alcaloïdes	Mayer	-	++	-	-
Flavonoïdes	copeau de magnésium	++	++	++	++
Tri-terpènes	Liebermann-Burchard	++	++	++	++
Stéroïdes	Liebermann-Burchard	-	-	-	-
Composés Phénoliques	FeCl ₃ à 1%	++	++	++	++
Saponines	La mousse	+++	++	++	++
Tanins	FeCl ₃ à 1%	++	++	++	++
Anthraquinones	mélange E-C (v/v).	+	+	+	+
Anthocyanines	H ₂ SO ₄ 1%.	-	-	-	-
Coumarines	NH ₄ OH, UV	++	++	++	++

(+++): présence plus forte (++) : présence forte, (+) : présence faible, (-) : absence,

II. TESTS PHARMACOLOGIQUES

L'objectif de notre travail est l'évaluation de l'activité biologique *in vivo* d'*Onopordum acanthium* et *Spartium junceum*. La présente étude a démontré que les extraits des feuilles (*Onopordum .acanthium*) et tige (*Spartium junceum*) possèdent des propriétés pharmacologiques telles qu'anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique, hépatoprotecteur, cytotoxique.

II.1. Evaluation *in vivo* de l'activité analgésique des extraits Butanoliques :

Dans ce travail, l'injection d'agent irritant (acide acétique; 0, 6%) par voie IP provoque une moyenne de 150 crampes comptabilisées pendant 25 min chez le contrôle négatif. L'effet analgésique est apprécié par le dénombrement de ces crampes pendant 25 min après l'injection de l'agent irritant. Les deux extraits Butanolique à différentes doses ont réduit les crampes avec des pourcentages variables allant de (83,22 % à 81,9238 %) pour *O.acanthium* et *S.junceum* respectivement à dose 600 mg/kg à 25min.

Les résultats de l'activité antalgique des extraits Butanolique des deux plantes étudiées sont présentés dans **le tableau 5**.

Tableau 5 : nombre des crampes abdominales induites chez les rats *wistar* par *ip* de l'acide acétique et le pourcentage d'inhibition des extraits butanolique des feuilles d'*Onopordum acanthium* et des tiges de *Spartium junceum*.

Lot	Dose en mg /kg	Nombre des crampes abdominales +le %d'inhibition des crampes				
		5min	10min	15min	20min	25min
Eau physiologique	-	21±1,095	30,4±1,959	32,2±2,561	32,4±2,561	32,4±3,555
Aspégic	500	11,2±2,785 (46,66%)*	9±1,549 (70,39%)*	7,2±0,979 (79,42%)*	6,2±0,4 (81,32%)*	4,8±0,4 (85,09%)*
E.BuOH <i>Onopordum acanthium</i>	100	17±1,549 (19,04%)	13,6±1,624 (55,26%)*	11,4±1,496 (67,42%)*	9,6±1,356 (71,08%)*	8,2±1,6 (74,53%)*
	300	15,6±2,332 (25,71%)	13,4±1,624 (55,92%)*	11,6±1,854 (66,85%)*	10±2,097 (69,87%)*	8,2±1,939 (74,53%)*
	600	9,4±1,35 (55,23%)*	8,2±1,16 (73,02%)*	7,2±0,74 (79,42%)*	6,2±0,74 (81,32%)*	5,4±0,89 (83,22%)*
	900	6,8±1,72 (67,61%)*	5,2±1,6 (82,89%)*	3,6±1,35 (89,71%)*	2,4±0,8 (92,77%)*	0,4±0,8 (98,75%)*
E.BuOH <i>Spartium junceum</i>	100	19,6±1,18 (6,666%)	15,4±0,489 (49,34%)*	12±0,632 (65,71%)*	9,6±0,489 (71,08%)*	8,4±0,489 (73,91%)*
	300	14±2,23 (33,33%)	11,2±0,748 (63,15%)*	9,6±0,8 (72,57%)*	8,6±0,489 (74,09%)*	0±0 (75,15%)*
	600	9,4±1,356 (55,23%)*	8±0,632 (73,68%)*	7,2±0,979 (79,42%)*	6,4±0,489 (80,72%)*	5,8±0,4 (81,98%)*
	900	6±0,632 (71,42%)*	5,4±0,8 (82,23%)*	4,4±0,489 (87,42%)*	3,8±0,4 (88,55%)*	3,2±0,4 (90,06%)*

Chaque valeurs des crampes abdominales sont données en moyenne ± Ecart type. La comparaisons faites entre les lots traités par les deux extraits à tester et le controle négatif. Les valeurs entre parenthèses sont les pourcentages d'inhibitions des crampes. Pour * $P < 0.05$ représente une différence significative.

II.1.2. Le représentation graphique:

Les mesures du nombre de crampes abdominales des rats (avec ou sans traitement) par les extraits Butanolique en fonction du temps sont représentés graphiquement par les figures 26 et 27.

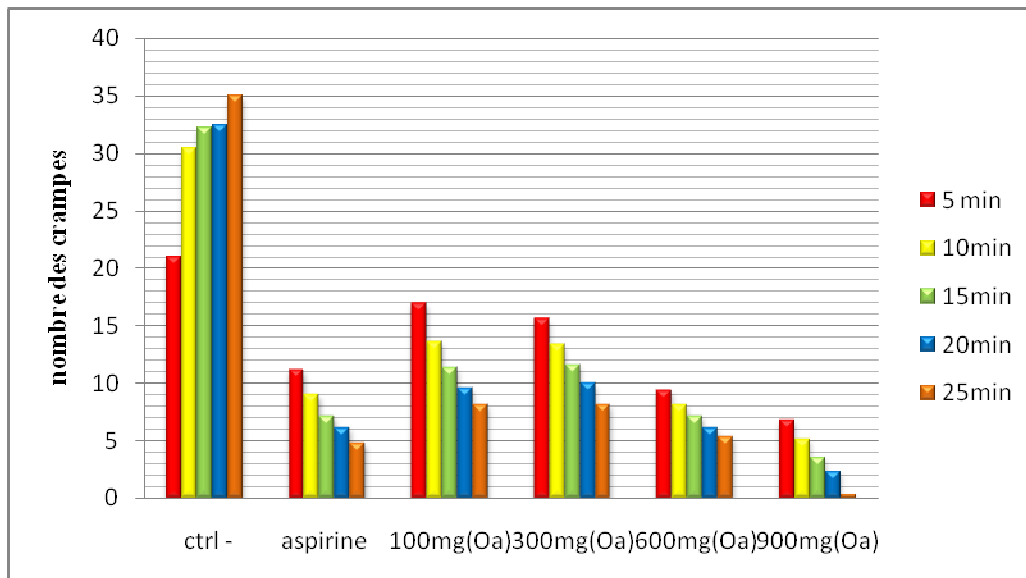


Figure 26: *Activité analgésique : relation effet/ temps de l'extrait butanolique d'Onopordum acanthium et d'Aspégic sur les contractions abdominales. Chaque valeur représente le nombre des crampes, après 5, 10, 15, 20, 25 minute, induite par l'Aspégic à la dose de 500 mg/kg de PC, et par Onopordum acanthium aux doses de 100,300, 600 et 900 mg/kg de PC chez les rats, n =5 pour chaque groupe.*

Le graphe (fig.26) montre l'effet analgésique de l'extrait des feuilles sur le nombre des crampes.

Le nombre des crampes abdominales a diminué d'une façon très significative chez les lots traités par l'extrait d'*Onopordum acanthium*

Pour la dose 100 mg/kg, le nombre des crampes passe d'une moyenne de $17 \pm 1,549$ dans les 5 minutes après l'injection de l'agent irritant à $8,2 \pm 1,6$ après 25 minutes.

Par ailleurs, à la dose 300 mg/kg le nombre des crampes passe d'une valeur de $15,6 \pm 2,33$ à $8,2 \pm 1,939$ après 25 minutes du traitement.

La même, pour la dose 600 mg/kg, 900mg/kg de cet extrait, la diminution des crampes est très significative après des intervals de temps de 5 min pendant 25 min.

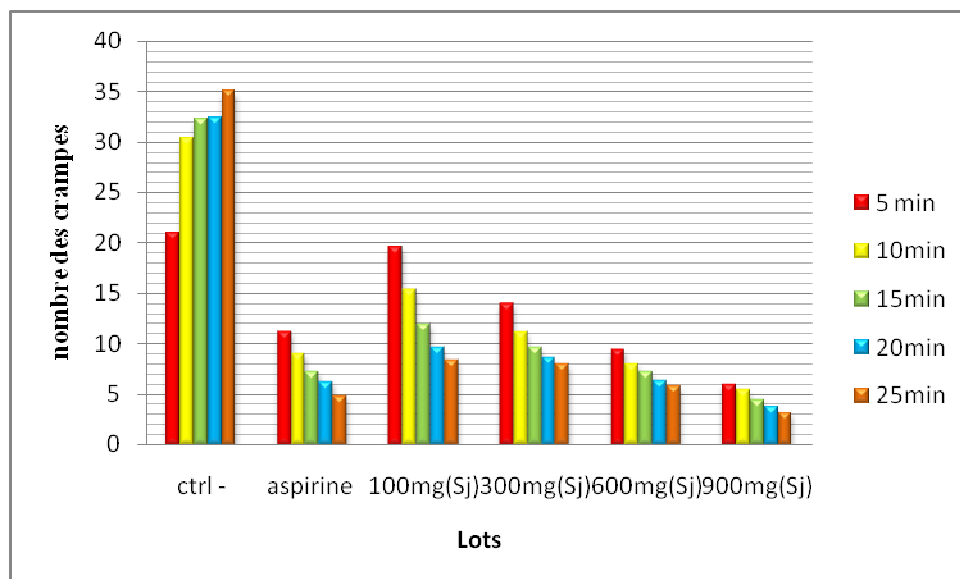


Figure 27: Activité analgésique : relation effet / temps de l'extrait butanolique d'*Spartium junceum* et d'Aspégic sur les contractions abdominales. Chaque valeur représente le nombre des crampes, après 5, 10, 15, 20, 25 minutes, induite par l'Aspégic a la dose de 500 mg/kg de PC, et par *Spartium junceum* aux doses de 100,300, 600 et 900 mg/kg de PC chez les rats, n =5 pour chaque groupe.

A partir de figure 27 on observe que le nombre des crampes abdominales a diminué d'une façon très significative chez le lot traité par l'extrait de *Spartium junceum*.

Pour la dose; 100 mg/kg, les crampes passent d'une moyenne de $19,6 \pm 1,18$ dans les 5 minutes après l'injection de l'agent irritant à $8,4 \pm 0,489$ après 25 minutes du traitement.

Par ailleurs, à la dose 300 mg/kg le nombre des crampes passe d'une valeur de $14 \pm 2,23$ à $8,6 \pm 0,489$ après 25 minutes du traitement.

La même pour la dose 600 mg/kg, 900mg/kg de cet extrait, la diminution des crampes est très significative après des intervalles de temps de 5 min pendant 25 min.

II.1.3. Le pourcentage d'inhibition des crampes abdominales

Les pourcentages d'inhibition des mesures le nombre des crampes dans un interval de temps allant de 5min à 25 min sont illustrés dans le **tableau 5**.

Le pourcentage d'inhibition des crampes abdominales après un traitement préventif avec les 2 extraits Butanoliques est présenté dans la **figure 28; 29**.

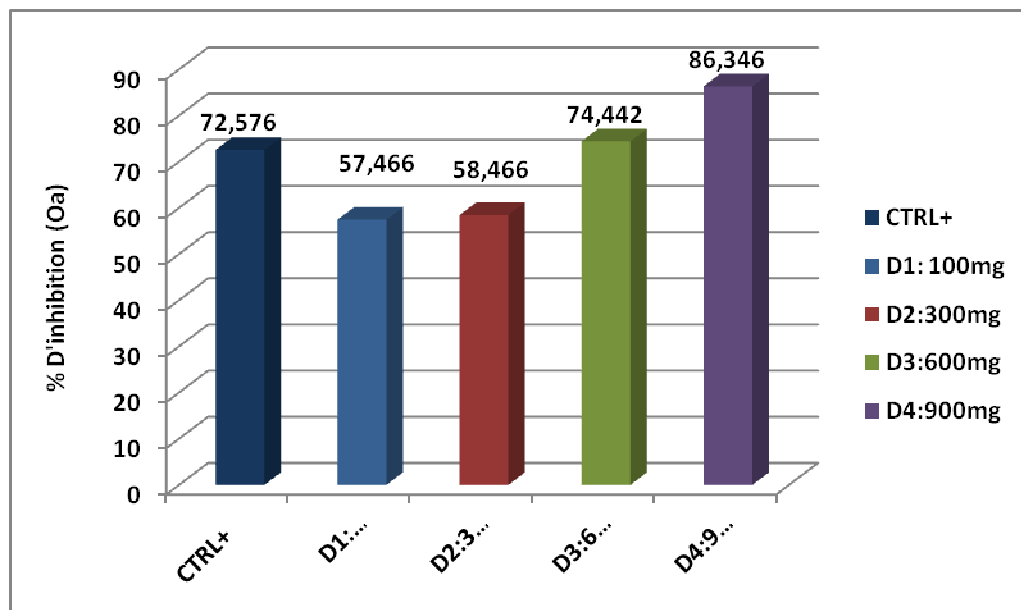


Figure 28: L'inhibition des crampes abdominales de l'extrait Butanolique *d'Onopordum acanthium* et l'Aspégic.

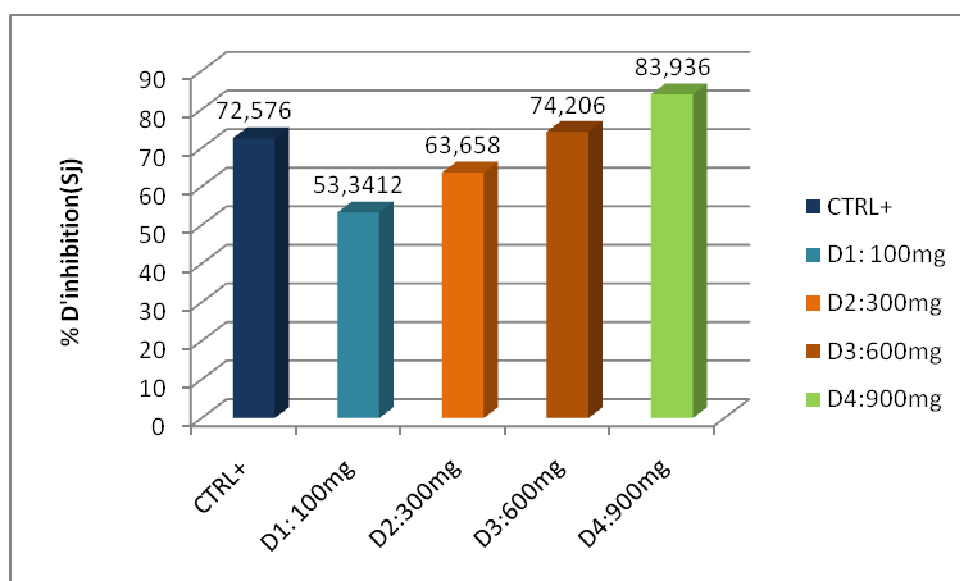


Figure 29: L'inhibition des crampes abdominales de l'extrait Butanolique de *Spartium junceum* et l'Aspégic.

Le pourcentage d'inhibition de crampe le plus élevé est observé chez l'extrait de *Onopordum acanthium* à 900 mg/kg avec une valeur de 71, 42 % après 5 min de traitement. Par contre, le pourcentage le plus faible est marqué chez *Spartium junceum* à 100 mg/kg avec une valeur de 6, 66%, mais à 300 mg/kg a enregistré une valeur de 33, 33%. Par

Résultats

ailleurs, après 25 min du traitement le pourcentage d'inhibition du crampe le plus élevé est observé à 900 mg/kg avec une valeur de 98,75% dépassant celle enregistrée avec l'Aspirine (85,09%) . Par contre le pourcentage le plus faible est marqué avec *S.junceaum* à 600mg/kg, avec une valeur de 73, 91%. Dans le cas de *S.junceaum*, le pourcentage d'inhibition le plus remarquable est chez le lot de 900mg/kg avec 90, 06%.

I. Criblage phytochimique

Les résultats de la composition phytochimique des extraits des 2 plantes par screening chimique sont repris dans le tableau. De ce tableau, nous remarquons que l'extrait brut (méthanolique) *Onopordum acanthium* est riche en flavonoïdes, saponines, stérols, tri-terpènes, tanins, coumarines, une quantité moyenne des anthraquinones. L'étude montre que la plante ne contient pas des alcaloïdes et des anthocyanines.

Dans la phase butanolique (BuOH) *Onopordum acanthium* est riche en grande quantité de flavonoïdes et tanins, en plus riche en saponines, stérols, tri-terpènes, coumarines, une quantité moyenne des anthraquinones. L'étude montre que la plante ne contient pas des alcaloïdes et des anthocyanines.

Dans l'extrait *Spartium junceum* est riche en alcaloïdes, flavonoïdes, saponines, tri-terpènes, tanins, coumarines, une quantité moyenne des anthraquinones. L'étude montre que la plante ne contient pas des stérols et des **anthocyanines**.

Dans la phase butanolique (BuOH) *Spartium junceum* est riche en flavonoïdes et tanins, saponines, stérols, tri-terpènes, coumarines, une quantité moyenne des anthraquinones, une quantité faible des anthocyanines. L'étude montre que la plante ne contient pas des alcaloïdes.

II. L'activité analgésique

Les contractions abdominales induites par l'injection de l'acide acétique (0,6%) ont été utilisées pour évaluer l'effet analgésique de l'extrait butanolique *O.acanthium* et *Spartium junceum*

L'effet analgésique est une méthode de Koster1959. L'injection IP de l'acide acétique (0,6%); les membranes séreuses provoque un comportement, très stéréotypé chez les rats, caractérisé par des contractions abdominales, des mouvements d'étirement du corps et des pattes postérieures, une torsion des muscles dorso-abdominaux associée à une réduction de l'activité et une incoordination motrice.

La douleur provoquée par l'injection de cet agent irritant est due à la libération de la sérotonine, de l'histamine, de la bradykinine, de la substance P et des prostaglandines (PGE_{2α}, PGF_{2α}). Ces médiateurs chimiques stimulent les neurones nociceptifs périphériques et induisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire (**Frederico AV et all, 2009**). L'extrait Butanolique a inhibé les contractions abdominales de manière significative et dose-

Discussion

dépendante. Nos extraits des deux plantes se sont avérés actifs aux différentes doses, ce qui montre leur usage comme plantes médicinales.

Donc, nous constatons que l'extrait d'*Onopordum acanthium* et de *Spartium junceum* a des actions similaires sur les crampes abdominales induites par l'acide acétique 0,6% chez les rats à la dose 600 mg/kg l'extrait d'*Onopordum acanthium* est meilleur que le contrôle positif que l'acetylsalicylate.

Conclusion générale
& perspectives

Conclusion

Conclusion générale

Les résultats obtenus montrent que les extraits ont une activité anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique et hépato-protecteur. Cependant, les activités sont différentes selon le degré de solubilité des métabolites secondaires d'*Onopordum acanthium* et *Spartium junceum*.

Les effets antalgiques des extraits butanolique des feuilles d'*Onopordum acanthium* et les tiges de *Spartium junceum* à la dose de 900mg/kg administrés par voie orale diminuent significativement le nombre de crampes induites par l'acide acétique par rapport aux témoins (-) et (+), dont le pourcentage d'inhibition d'*Onopordum acanthium* est 86,34% et 83,93% *Spartium junceum* respectivement. Ces effets sont nettement proches à l'effet de l'Aspégic administré à la dose 500mg/kg. Les résultats obtenus soutiennent l'utilisation de ces deux extraits dans des conditions pénibles agissant à la fois centrale et périphérique.

Perspectives

Les perspectives envisageables à nos travaux portent sur les points suivants :

- En perspective, il serait intéressant mener une étude plus approfondie sur *d'Onopordum acanthium* et *Spartium junceum* afin d'isoler, de purifier, et d'identifier les principes actifs de ces plantes.
- Un travail complémentaire s'impose en vue d'identifier les différentes molécules en particulier les composés phénoliques présents dans les flavonoïdes et les tanins et les purifier en utilisant diverses techniques chromatographiques notamment la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et des méthodes spectrales pour l'élucidation structurale.
- Evaluer et tester les différentes molécules isolées in vivo sur différents modèles biologique en vue de les utiliser à des fins thérapeutiques et de conservation des produits destinés à la consommation.

***B**ibliographies*

Bibliographies

(Abuharfeil NM,2001) Abuharfeil NM, Maher S, Kleist S von, von Kleist S, 2001. Augmentation of natural killer cell activity in vivo against tumor cells by some wild plants from Jordan. *PhytotherapyResearch*, 15:109-113.

(Adjanohoun, E, 1979) Adjanohoun, E., Alyi, A.M., AkéAssi, L., Baniakina, J., Chibon, P., Cusset, G., Doulou, V., Enzanza, A., Eymé, J., Gondoté, E., Kéita, A., Mbemba, C., Mollet, J., *et coll.* (1979). Contribution au recensement des plantes médicinales de Côte d'Ivoire. Centre National de Floristique, Université d'Abidjan éd. Abidjan, 122p.

(Austin MP et all, 1985) Austin MP, Groves RH, Fresco LMF, Kaye PE, 1985. Relative growth of six thistle species along a nutrient gradient with multispecies competition. *Journal of Ecology*, 73(2):667-684

(Bahorun, T., 1997) Bahorun, T. (1997) Substances naturelles actives : la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. *Food and agricultural resarch council, Réduit, Mauritius*.83-94.

(Barton G M , 2008) Barton G M (2008) A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest*, 118, 413-420.

(BARTOSZ G.; 2003) BARTOSZ G.; 2003; Generation of reactive oxygen species in biological systems; *Comments on Toxicology* 9; p: 5-21.

(Boissier E, 1875) Boissier E, 1875. *Flora Orientalis*, Vol. 3. Geneva & Basle, Switzerland: H. Georg.

(Bonfont-rousselot d. et al ; 2003)Bonfont-rousselot d. Et al ; 2003 ; radicaux libres et antioxydants ; ed:medicine-sciences. Flammarion (paris) ; p: 59-81.

(BOUAKAZ I., 2006) BOUAKAZ I., 2006. Etude phytochimique de la plante *GenistaMicrocephala*.Mémoire de magister, Batna.

(Boukerche S et al, 2007) Boukerche S, Aouacheri W, Saka S. 2007. Les effets toxiques des nitrates: étude biologique chez l'homme et chez l'animal. *Ann. Biol. Clin.*, 65(4): 38.

(Bravo L, 1998) Bravo L. ; 1998. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.*, 56 (1), 317-333.

(Bremness L, 1989) Bremness L, 1989. *The Complete Book of Herbs*. Montreal, Canada: The Reader's Digest Association (Canada) Ltd.

(Bruneton J, 1999) Bruneton J. (1999). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, (3ème éd). Tec et Doc (Ed), Paris, 1120p.

(Cave A. 1995) CAVE A. 1995. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Lavoisier Publishing Inc., Paris.

(Chung Y-C et al, 2002) Chung Y-C., Chang C-T., Chao W-W., Lin C-F., Chou S-T. ; 2002. Antioxidative activity and safety of the 50% ethanolic extract from red bean fermented by *Bacillus subtilis* IMR-NK1. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 2454–2458.

(Cooper R.; 1997) COOPER R.; 1997; Age-Reversing Free Radical Fighters: Antioxidants; Ed: WOODLAND; p: 4-11.

(Correll DS et al, 1970) Correll DS, Johnston MC, 1970. *Manual of the vascular plants of Texas*. Renner, Texas, USA: Texas Research Foundation.

(Czerepanov SK, 1995) Czerepanov SK, 1995. *Vascular Plants of Russia and Adjacent States (The Former USSR)*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

(Da Silva, 2008) Da Silva SI, Calgarotto Ak, Char Js and Marangoni S (2008). Isolation and characterization of ellagic acid derivatives isolated from *Casearia Sylvestris* Sw aqueous extract with antipla activity. *Toxicon*, 52, 655-666.

(Dacosta Y, 2003) Dacosta Y. (2003). *Les phytonutriments bioactifs*. Yves Dacosta (Ed). Paris. 317 p.

(Danin A, 1975) Danin A, 1975. Onopordum. In: Davis PH, ed. Flora of Turkey and the east Aegean Islands, Vol. 5. Edinburgh, UK:UniversityPress, 356-369.

(Denis, S, 2010) Denis, S. (2010). Pharmacologie B.P : classes pharmacologique. Livre, 4^{ème} édition, France, p84.

(Dewey SA,1991) Dewey SA, 1991. Weed thistles of the western United States. In: James LF, Evans JO, Ralphs MH, Child RD, eds. Noxious Range Weeds. Boulder, Colorado, USA:WestviewPress, 247-253.

(Di Carlo G ,1999) Di Carlo G., MascoJo N., Izzo A.A., Capasso F. ; 1999.Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci.*, 65, 337-353.

(Di carlo, 1999) Di carlo.G, Mascolo.N, Izzo.A.A, Capasso.F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. Review. *Life Sci.* 1999 65:337-53.

(Duraffourd et al., 1997) Duraffourd, C., Lapraz, J.-C. et Chemli, R. (1997). La plante médicinale de la tradition à la science. 1er congrès intercontinental. Tunis. Ed. Granche.Paris,, page 222

(Finney DJ, 1971)Finney DJ.Probit analysis. 3rded. Cambridge: Cambridge UniversityPress; 1971.

(FIORUCCI S., 2008) FIORUCCI S., 2008. Activités biologiques de composés de la famille de flavonoïdes: approches par des méthodes de chimie quantique et de dynamique moléculaire. Thèse de doctorat. Nice, p 211.

(Forkmann G, 2001)Forkmann G et Martens S. (2001).Metabolic engineering and applications of flavonoids. *Current opinion in biotechnology*, 12:155-160.

(Frederico AV et al,2009) Frederico AV, Higor FL, Elson AC, et al. (2009) Evaluation of the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the acetone extract from *Anacardium occidentale* L., Brazil. *J PharmaceutSci* 45 :437-42

(Frutos P,2004) Frutos P, Hervás G, F Giráldez and A Mantecón (2004). Review : Tannins and ruminant

(Ghedira K,2005) Ghedira K (2005). Flavonoids: structure, biological activities, prophylactic function and therapeutic uses. *Phytothérapie*, 3(4), 162-169.

(Ghestem A et al,2001) Ghestem A., Seguin E., Paris M., Orecchioni A-M. (2001). Le préparateur en pharmacie. Dossier 2. Editions TEC & DOC Paris. 275p.

(GIBSON A. 1983) GIBSON A. 1983. Anatomy of photosynthetic old stems of nonsucculent dicotyledons from North American deserts. *Botanical Gazette* 144:347–362.

(Girotti –Chanu C,2006) Girotti –Chanu C. (2006). Etude de la lipolyse et de la synthèse de composés du derme sous l'effet de la cirsimarine, flavone extraite de *Mirotea de bilis*. thèse de Doctorat. Institut national des sciences appliquées de Lyon. 136p.

(Glaser KB, 1995) Glaser KB, Sung MI, Hartman Da, Lock YW, Bauer J, Walter T, Carlson RP (1995). Cellular and topical in vivo inflammatory murine models in the evaluation of inhibitors of phospholipase A. *Skin Pharmacol*, 8, 300-308.

(Gonzalez-Sierra G, 1992) Gonzalez-Sierra G, Perez-Morales C, Penas-Merino A, Rivas-Martinez S, 1992. Taxonomical revision of species of *Onopordum* genus from Spain. *Candollea*, 47:181-213.

(Grieve BJ,1975) Grieve BJ, Blackall WE, 1975. How to Know Western Australian Wildflowers. Nedlands, Western Australia: University of Western Australia Press.

(Gruchalla RS,2000) Gruchalla RS. 2000. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet*, 356: 1505-11.

(Han T et al, 2007) Han T, Li H L, Zhang QY, Han P, Zheng H C, Rahman K and Qin L P (2007). Bioactivity Guided Fractionation For Anti-Inflammatory And Analgesic Properties And Constituents Of *Xanthium Strumarium* L. *Phytomedicine*, 14, 825–829.

(Harden GH, 1992) Harden GH, 1992. Flora of New South Wales, Vol. 3. Kensington, NSW, Australia: New South Wales University Press.

(Haughton CS, 1978) Haughton CS, 1978. Green Immigrants: the Plants that Transformed America. New York, USA: Harcourt Brace Jovanovich, Inc.

(Havsteen B. H, 2002) Havsteen B. H. ; 2002. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Pharmacol. Therapeutics, 96, 67-202.

(Hooper JF, 1970) Hooper JF, Young JA, Evans RA, 1970. Economic evaluation of Scotch thistle suppression. Weed Science, 18:583-586.

(Hubbert J, 1867) Hubbert J, 1867. Catalogue of the flowering plants and ferns indigenous to, or naturalized in Canada. Montreal, Canada: Dawson Brothers.

(Hyde-Wyatt BH, 1968) Hyde-Wyatt BH, 1968. Cotton thistle. Tasmania Journal of Agriculture, 39:43-46.

(Igor, P. L. B, 2003) Igor, P. L. B. (2003). Etude des activités biologiques de fagara.

(JADOT G. ; 1994) JADOT G. ; 1994 ; Antioxydants et Vieillesse ; Ed: JOHN LIBBEY EUROTEXT PARIS ; p: 33-36.

(Jessop JP, 1986) Jessop JP, Toelken HR, eds, 1986. Flora of South Australia, edition 4. Vol. 3, 1634-1635.

(Judd W.S et all ,2002) Judd W.S., Campbell C.S., Kellogg E.A., Stevens P.F. ; 2002. Botanique systématique. Une perspective phylogénétique. 1ère Edition De Boeck Université. Paris, 383.

(Kadima, N. J. ,2004) Kadima, N. J. (2004). Cours de Pharmacologie spéciale.

(Kaplowitz N ,2000) Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. J Hepatol 2000;32:39– 47.

(Keil DJ et al, 1993) Keil DJ, Turner CE, 1993. Onopordum. In: Hickman JC, ed. The Jepson Manual: Higher Plants of California. Berkeley and Los Angeles, USA:University of California Press, 320.

(Khanbaba Ket al, 2001) Khanbaba K et Ree T.R. (2001). Tannins: Classification and Defenition. Journal of Royal Society of Chemistry, 18:641-649.

(Kohen R and Nyska A, 2002) Kohen R and Nyska A (2002). Oxidation of biological systems: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*, 30(6), 620-650.

(Kumar Vinay, 2007) Kumar Vinay, Abul K Abbas, Nelson Fausto and Richard Mitchell (2007). *Robbins Basic Pathology*, 8th Edition, 20-60.

(Lammert C, 2009) Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher for hepatic adverse events. *Hepatology* 2009; 51:615—20.

(Larrey D, 2003) Larrey D. Maladies hépatiques médicamenteuses. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Encycl Med Chir, Hepatologie 2003* [7-015-M-40].

(Laurent, L, 1991) Laurent, L. (1991) Eléments minéraux. In : Techniques d'analyses et de contrôle dans les industries agroalimentaires. Volume 4. Lavoisier (Ed). Paris, pp78-98.

(Lebham, 2005) Lebham. (2005) Thèse au laboratoire d'Ecophysiologie et de Biotechnologie des Halophytes et des Algues au sein de l'Institut Universitaire Européen de la Mer. (IVEM). Université de Bretagne Occidentale (UBO).

(Lechat et al, 1982) Lechat et al (1982). *Pharmacologie*. Secrétariat Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Paris.

(Lehucher -Michelm.P. et al ; 2001) LEHUCHER-MICHEL M.P. et al ; 2001 ; Stress Oxydant et Pathologies Humaines ; La Presse Médicale 30 ; p: 1076-1081.

(Maïga, M. S, 1989) Maïga,M. S. (1989). Les analgésiques non morphiniques et leurs inconvénients:Consommation au Mali. Thèse, pharmacie, Bamako, Mali, 79p.

(Manach C et all,2005)Manach C., WilJiamson G., Morand C., Scalbert A., Remesy C.; 2005.Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. 1. Review of 97 bioavailabililyslucies. Am. J. Clin. Nutr., 81(1), 230S-242S.

(Manthey JM ,2000)Manthey JM (2000). Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation.*Microcirc*, 7, 28-34.

(MEDIC SANIC M et all,2004) MEDIC SANIC M ,MEDIC SANIC M; JASPRICA I; SMOLCIC BUBALO A; ET MORNAR A.,2004. Optimization of chromatographic conditions in thin layer chromatography of flavonoides and phenolic acids, CroaticaChemicaActa, p 361-366 .

(MégarbaneB et all,2007)Mégarbane B, Deye N, Baud F. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. Reanimation 2007;16:632—42.

(Michael PW, 1996)Michael PW, 1996. Necessary background for studies in the taxonomy of Onopordum in Australia. Plant Protection Quarterly, 11(SUP2):239-241; 2 pp. of ref.

(Middleton E et all, 2000)Middleton E JR, Kandaswami C and Heoradies TC (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacol Rev*, 52, 673-751.

(MILBURY P. E et all, 2008) MILBURY P. E. et RICHER A. C.; 2008; Understanding the Antioxidant Controversy; Ed: PRAEGER; p: 81-100.

(Moore RJ et all, 1962) Moore RJ, Frankton C, 1962. Cytotaxonomic studies in the tribe Cynareae (Compositae). Canadian Journal of Botany, 40:281-293.

(Mucina L, 1989) Mucina L, 1989. Syntaxonomy of the Onopordumacanthium communities in temperate and continental Europe. *Vegetatio*, 81:107-115.

(Nathan C,2002)Nathan C (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420, 846-852.

(NEAL, M.2003) NEAL, M. (2003). *Pharmacologie médicale*. Paris:DeboeckPolytechnique Fédérale, Zurich, Suisse. (Prom. No. 1937).Thèse présentée pour l'obtention du grade de Docteur ès Sciences Techniques. EcoleanthoxyloidesLam (Rutaceae). Thèse, pharmacie, Bamako, Mali, p17.

(Okuda T, 1983) Okuda T, Kimura Y, Yoshida T and Hatanv T (1983). Studies on the activities of tannins And Related coumpounds from medicinal plant and drugs. Inhibition effects of lipid peroxidation in mithchordria and microsome of liver. *Chem pharm Bull*, 31, 1625-1631.

(PACKERC L et all, 1999) PACKERC L., HIRAMATSU M. et YOSHIKAWA T.; 1999; Antioxidants Food Supplements in Human Health; Ed: ACADEMIC PRESS; p: 35- 41.

(Parsons WT,2000) Parsons WT, Cuthbertson EG, 2000. Noxious Weeds of Australia, edition 2. Orange, New South Wales, Australia: NSW Agriculture.

(PASSWATER R.A.;1997) PASSWATER R.A.; 1997; The Antioxidants; Ed: KEATS GOOD HEALTH GUIDE; p: 7-11.

(Peronny S ,2005)Peronny S. (2005). La perception gustative et la consommation des tannins chez le MAKI (Lemur Catta).Thèse de Doctorat du Muséum national d'histoire naturelle .Discipline Eco-Ethologie .151p.

(Pignatti, 1982) Pignatti, Sandro, 1982. Flora d'Italia. Vol. 2. Bologna, 732 pp.

(Piper G, 1984) Piper G, 1984. Scotch thistle - a continuing menace in the Pacific Northwest. *Pacific Northwest WeedTopics*, 84:1-2

(Qaderi MM, 2002) Qaderi MM, 2002. Pre- and post-dispersal factors affecting cypsela dormancy in Scotch thistle, *Onopordum acanthium* (Asteraceae). PhDthesis. University of Western Ontario, London, Canada.

(R. Koster et al,1959)R. Koster, M. Anderson et E.J. Beer(1959).Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.*,**18**, 412-417.

(Rachel, 2009) Rachel, T. guide thérapeutiquevih, 2009

(Rainsford, K. D,1984) Rainsford, K. D. (1984). Aspirin and the salicylates. Journal of pharmaceutical science. Butterworth Publishers, 80 Montvale Avenue, Stoneham, pp335.

(Robinet F-G,1951) Robinet F-G. ; 1951.Saponosides stéroïdes et triterpéniques de synthèse.

(Romani P et al, 2002) Romani P, Pinelli C, Galardi N, Mulinacci M and Tattini (2002). Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia Lentiscus* L. *Phytochem Anal.* 13(2), 79-86.

(Russmann,S et al, 2002)Russmann, S. Lauterburg, B. H. Lésions hépatiques toxiques médicamenteuses, 2002, N° 44,pp 1044.

(Sawadogo WR, 2006) Sawadogo WR, Boly R, Lompo M, et al. (2006) Anti-inflammatory,analgesic and antipyretic activities of *Dicliptera verticillata*. *Int J Pharmacol* 2(4) :435-8 .

(SHAHIDI F et al, 2004)SHAHIDI F. et NACZK M.; 2004; Extraction and analysis of phenolics in food; Journal of Chromatography A 1054; Ed: ELSEVIER; p: 95-111.

(Singh U et al,2005) Singh U, Devaraj S and Jialal I (2005). VITAMIN E, OXIDATIVE STRESS, AND INFLAMMATION. *Annual Review of Nutrition*, 25, 151-175.

(Skerget M et al, 2005) Skerget M ., Kotnik P ., Hadolin M ., Hras A-R ., Simonic M ., Knez Z. (2005).Phenols,proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities . *Food chemistry*, 89:191-198.

(SMIRNOFF N.; 2005) SMIRNOFF N.; 2005; Antioxidants and Reactive Oxygen Species in Plants; Ed 1: cBLACKWELL; p: 141-210.

(Stafford.H ,1997)Stafford.H.A, role of Flavonoids in symbiol and defuse functions in legume roots, Bot.rev (1997) 63 27-39.

(Tadeg H, 2005) Tadeg H, Mohammed A, Asres K and Gebre-Mariam T (2005). Antimicrobial activities of some selected traditional Ethiopian medicinal plants used in the treatment of skin disorders. *J Ethnopharmacol*, 100, 168–175.

(Tu Y.C et all ,2007)Tu Y.C., Lian T.W., Yen J.H., Chen Z.T., Wu M.J. ; 2007. Antiatherogenic effects of kaempferol and rhamnocitrin. *J. Agric. Food Chem.*, 55(24), 9969-9976.

(Vivas N et all,2006)VivasN ., Nonier M-F ., Pianet I ., Vivas de Gaulejac N., Fouquet E. (2006). Proanthocyanidins from *Quercuspetraea* and *Q. robur* heartwood: quantification and structures. *Comptesrenduschimie*, 9:120-126.

(Wagner H. 1988) WAGNER H. 1988. *Pharmazeutische Biologie*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York.

(Wantana R, 2011) Wantana R, Tassanee N, Subhadhirasakul S (2011) Antinociceptive, antipyretic, and anti-inflammatory activities of *Putranjivaroxburghii* Wal l . l eaf extract in experimental animals . *J Nat Med* 63 :290-6

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

(Woodman O.L ,2004) Woodman O.L., Chan ECh. ; 2004. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 81, 243S-255S.

(Xie D-Y et al, 2005) Xie D-Y et Dixon R A. (2005). Proanthocyanidins biosynthesis-still more question than answers .Phytochemistry ,66:2127-2144.

(Young JA et al,1969) Young JA, Evans RA, 1969. Control and ecological studies of Scotch thistle. Weed Science, 17:60-63.

(Zimmer N et CordesseR. ,1996)Zimmer N et Cordesse R. (1996).Influence des tannins sur la valeur nutritive des aliments des ruminants Ed INRA ProdAnim, 9 :167-179.

INFLAMMATION. Annual Review of Nutrition, 25, 151-175.

nutrition.*Spanish Journal of Agricultural Research*, 2 (2), 191-202.
Rev, 52, 673-751.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement et de la recherche scientifique
UNIVERSITE ABBES LAGHROUR-KHENCHELA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT : Biologie moléculaire et cellulaire

Nom : HANI

Nom : ABDESSALAM

Prénom : Khalida

Prénom : Fatima zohra

Mémoire de fin d'études *Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)*
Option : Biochimie appliquée

Thème : Etude des activités biologiques des plantes médicinales : *Onopordum acanthium* L et *Spartium junceum* L sur les rats *Albinos wistar*

Résumé

L'objectif de ce travail est l'étude des activités biologiques : anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique, hépatoprotecteur et cytotoxique de l'extrait butanolique des feuilles d'*Onopordum acanthium* et des tiges de *Spartium junceum*.

Aux différentes doses, l'extrait butanolique des feuilles et des tiges ont réduit significativement les contractions abdominales produites par l'injection de l'acide acétique chez les rats.

Mots clés : *Onopordum acanthium* – *Spartium junceum* -Anti-inflammatoire –Analgésique – Antipyrétique-hépatoprotecteur-cytotoxique.

